



HAL
open science

Influence du microenvironnement sur la virulence et la formation de biofilm de *Cutibacterium acnes*.

Valérie Borrel

► **To cite this version:**

Valérie Borrel. Influence du microenvironnement sur la virulence et la formation de biofilm de *Cutibacterium acnes*.. Bactériologie. Normandie Université, 2019. Français. NNT : 2019NORMR035 . tel-02313531

HAL Id: tel-02313531

<https://theses.hal.science/tel-02313531>

Submitted on 11 Oct 2019

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

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



Normandie Université

THÈSE

Pour obtenir le diplôme de doctorat

Spécialité : Aspects Moléculaires et Cellulaires de la Biologie

Préparée au sein de l'Université de Rouen Normandie

Influence du microenvironnement sur la virulence et la formation de biofilm
de *Cutibacterium acnes*

Présentée et soutenue par
Valérie BORREL

Thèse soutenue publiquement le (21.05.2019)
devant le jury composé de

Mme Christine ROQUES	Professeur d'Université, Université Paul Sabatier de Toulouse	Rapporteur
Mme Chantal PICHON	Professeur d'Université, CNRS, Orléans	Rapporteur
Mme Nicole ORANGE	Professeur d'Université, Université de Rouen Normandie	Examineur
M. Gilles BEDOUX	Maitre de Conférences, Université de Bretagne Sud	Examineur
Mme Eliette BISSON	Maitre de Conférences, Université de Caen Normandie	Examineur
M. Luc LEFEUVRE	Directeur R&D des laboratoires dermatologiques d'Uriage	Examineur
M. Marc FEUILLOLEY	Professeur d'Université, Université de Rouen Normandie	Directeur de thèse
M. Yoan KONTO-GHIORGI	Maitre de conférences, Université de Rouen Normandie	Co-encadrant de thèse

Thèse dirigée par Marc FEUILLOLEY, Laboratoire de Microbiologie Signaux et Microenvironnement (LMSM) EA4312



Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier Marc. Merci de m'avoir accueilli au laboratoire lors de mon stage de master 2, puis de m'avoir proposé de travailler ensemble lors de cette thèse. Merci d'avoir été présent lors de ces 3 années pour me guider et me conseiller afin de mener à bien ce projet. Merci de m'avoir fait confiance et permis d'aller valoriser les résultats notamment à Porto et à Vienne !

Je tiens aussi à remercier Yoan qui est arrivé au laboratoire presque en même temps que moi. Merci d'avoir travaillé avec moi dès le projet de recherche pour lequel j'ai été engagée après mon stage de master puis de m'avoir encadré lors de cette thèse.

Merci aussi à Luc sans qui ce projet n'aurait tout simplement pas vu le jour. Merci beaucoup pour avoir supervisé nos recherches tout au long de la thèse et les nombreux échanges lors de nos réunions plus ou moins bimestrielles. Bien entendu, merci également d'avoir organisé ce séjour à Uriage les bains ! Merci de nous avoir fait découvrir le magnifique établissement thermal d'Uriage, ces massages, piscines, restaurants et même la source elle-même ! Ce fut un séjour court mais intense entre détente, découvertes (visites des usines de fabrication et de conditionnement) et travail.

Je tiens vraiment à vous remercier tous les trois d'avoir travaillé avec moi pendant ces trois années et quelques mois. Merci pour nos conversations très enrichissantes et tout ce que vous m'avez appris.

Je tiens ensuite à remercier Chantal Pichon et Christine Roques d'avoir accepté d'être rapporteur de mes travaux de thèse. Je remercie également Gilles Bedoux, Eliette Bisson et Nicoles Orange d'avoir accepté d'en être examinateurs.

Ensuite je tiens à remercier Kelly et Nathalie qui m'ont permis de venir au LMSM pour effectuer mon stage de master 2. Merci de m'avoir fait découvrir l'univers de la recherche et la vie au laboratoire. Je tiens à remercier tout particulièrement Nathalie pour son soutien et son aide aussi bien pour les manip que la rédaction du rapport (même à des heures tardives !) et aussi lors de ma recherche de thèse puisqu'il n'y a malheureusement pas eu de financement pour poursuivre sur le sujet de stage. Merci pour ta gentille et ta bonne humeur (que l'on peut entendre même de l'autre bout du labo) !

Merci aussi à Magalie qui m'a pas mal aidé et formé lors de mon arrivée mais aussi au cours de cette thèse, notamment en culture cell et au confoc, Mag merci pour tout !

Merci à Cathy le cerbère du labo ! Malgré l'effet un peu imposant que tu fais à chaque nouvel arrivant au labo merci pour tes conseils sur le plan administratif que ce soit dans le cadre du travail mais aussi d'un point de vue plus perso.

Merci à chef Maillot pour ton soutien et l'aide que tu m'as apporté notamment pour faire face à tous les soucis et problèmes techniques rencontrés au labo ! Juste dommage de ne pas pouvoir partir en week end sans tomber sur des membres du labo... (Vive center parc !)

Je tiens également à remercier tous les thésards présents au labo lors de mon arrivée : Kelly, Awa, Thibault, Tatiana, Dorian, Rachel, Mathias et Andréa. Merci de m'avoir si bien accueilli et de m'avoir donné l'envie de continuer dans la recherche et de faire une thèse ! Un merci particulier à Awa qui m'a gentiment formé sur quelques manip comme l'extraction de protéines et l'IP. Merci également aux thésards actuels (ou tout récemment

docteurs) : Thomas, Ségo, Damien, Mélou, Mathilde, Maxou, Djoudjou, Xavier, Thibault, Cécile et Andreï. Merci aussi aux post doc : Ali, Imen, Amine, Sophie et Florie (alias trottinette). Merci pour vos conseils et votre expérience. Merci pour tous les bons moments passés ensemble que ce soit au labo, au resto, au seven ou chez les uns et les autres. Merci pour les barbucs notamment chez Ségo et chez Mathias (et pour les super frites maison!), merci à Andréa et Nalan pour m'avoir fait découvrir quelques mets typiques chinois (et pas trop épicés), merci à Damien et Mélou entre autres pour la soirée fondue !

Merci aussi aux stagiaires que j'ai eu la chance d'encadrer : Morgane et Pauline je vous souhaite tout le meilleur pour la suite de votre parcours professionnel ! Je souhaite également bon courage aux M2 actuels : Mélissande, Ivan, Flore et Audrey, j'espère que vous aurez tous l'occasion de faire une thèse ensuite.

Merci également à tous les membres du labo, sans qui cette aventure n'aurait pas été la même ! Merci Chloé pour les innombrables coups de main (notamment pour tous les dénombremements !) Bon courage pour la suite des manip sur *C. acnes* et bon courage pour la suite ! Merci à Pierre Jean pour ton expertise en docking, à Coco qui est toujours dispo pour répondre à n'importe quelle question (une coco est indispensable dans un labo ! et encore félicitations pour ton poste !), merci à Jérémy et Lulu qui m'ont formé à l'étude de cette gentille bactérie qu'est *C. acnes* ainsi que pour votre constante bonne humeur (et les super blagues de Jérémy), merci à Cécile pour tes conseils et en particulier ton expertise pour les MATS, à Annabelle qui sait toujours détendre l'atmosphère et pour m'avoir aidée pour l'enseignement, à Sylvie qui a un rire magnifique et unique que l'on reconnaît de loin !, merci à Emmeline pour ton soutien et tes encouragements, merci à Anne et Nicole pour votre gentillesse, merci également à Olivier (notamment pour la soirée escape game et barbecue), merci à Xavier, et enfin merci à Laurent et Josselin qui m'ont fait découvrir le LMSM en stage de master 1.

Merci vraiment à tous les membres du labo, merci pour tous les bons moments passés ensemble : repas, soirées jeux, soirées bowling et échanges de cadeaux de Noël !

Merci aussi à l'équipe enseignement : Claudine, Fabienne, Florian et Maggie ! Faire ces TP de microbio en GB1 a été une expérience très enrichissante !

Je tiens également à remercier les copains : Thomas, Amaury, Edouard et Mémère, Margot et Damien, Marc et Coco (et aussi le p'tit Louis), Sandrine, Martin et Julie, Romain et Marie, Jonathan et Camille. Merci de m'avoir permis de me détendre l'esprit et de penser à autre chose qu'au labo, que ce soit aux traditionnelles bières du lundi (ou tout autre jour de la semaine), à l'escalade, en soirées, en festoch', au resto ou en vacances ! Merci pour tous les super moments passés avec vous et pour les prochains !

Un grand merci également à ma famille ! Merci à mes parents, sans qui bien sûr rien de tout cela n'aurait été possible, et merci à ma sœur et à mon frère pour leur soutien ! Et enfin, le meilleur pour la fin : Merci beaucoup François pour avoir été à mes côtés tout au long de la thèse, pour m'avoir soutenu et aidé (même les jours où c'était moins évident, cf ma bonne humeur légendaire !). Merci de partager ma vie depuis déjà un certain nombre d'années et bien d'autres encore j'espère !

Sommaire

Tables des matières

Liste des figures	1
Liste des tableaux.....	11
Liste des abréviations.....	13
Avant-propos.....	19
Introduction.....	21
Chapitre I : La peau.....	23
I) Structure de la peau	23
1) L'épiderme.....	24
a) Le stratum basalis.....	25
b) Le stratum spinosum	27
c) Le stratum granulosum	27
d) Le stratum corneum	28
e) Les mélanocytes	28
f) Les cellules de Langerhans.....	30
g) Les cellules de Merkel	30
2) La jonction derme - épiderme ou membrane basale.....	32
3) Le derme.....	33
a) Le système nerveux cutané.....	34
b) Les vaisseaux sanguins	38
4) Les annexes cutanées.....	39
a) Les glandes sudoripares eccrines	39
b) Les glandes sudoripares apocrines.....	40
c) Le follicule pileux.....	40
d) Les glandes sébacées.....	43
e) Les ongles	43
5) L'hypoderme	44
II) Fonctions de la peau	45
1) Rôle de barrière physique	47
2) Rôle de barrière immunologique	48
a) Les peptides antimicrobiens.....	51
b) Les cellules de Langerhans	53
c) Les lymphocytes T	53

Sommaire

3) Rôle de barrière anti-UV.....	53
4) Rôle de thermorégulateur.....	54
5) Rôle d'organe sensoriel.....	54
6) Autres rôles.....	55
Chapitre II : Le microbiote cutané.....	57
I) Historique et définitions.....	57
II) Mise en place du microbiote cutané.....	57
III) Composition du microbiote.....	58
IV) Rôles du microbiote.....	60
1) Inhibition de la croissance des pathogènes.....	61
2) Stimulation du système immunitaire inné.....	63
a) Stimulation de la production de peptides antimicrobiens.....	63
b) Stimulation d'autres éléments du système immunitaire inné.....	65
c) Réparation tissulaire.....	66
d) Renforcement de la barrière épithéliale.....	67
3) Stimulation du système immunitaire adaptatif.....	67
V) Variabilité du microbiote.....	68
1) Variabilité intra-personnelle.....	69
a) Variations topographiques.....	69
b) Variations temporelles.....	72
2) Variations inter-personnelles.....	73
a) Facteurs environnementaux.....	73
b) Facteurs de l'hôte.....	75
VI) Déséquilibre du microbiote.....	76
Chapitre III : Influence du microenvironnement sur le microbiote cutané.....	81
I) Influence des molécules de l'hôte sur le microbiote cutané.....	81
1) La peau : un organe neuroendocrinien.....	81
2) Les molécules de l'hôte peuvent agir sur le microbiote cutané.....	82
a) Effets de la Substance P.....	83
b) Effets du CGRP.....	85
c) Effets des peptides natriurétiques.....	87
d) Effets d'autres molécules.....	88
II) Influence de produits cosmétiques sur le microbiote cutané.....	89

Sommaire

1) Définition du produit cosmétique	89
2) L'utilisation de cosmétiques pour le traitement de l'acné	90
3) Influence de produits cosmétiques sur le microbiote cutané	91
a) Les produits cosmétiques contenant un antimicrobien ou antibiotique.....	91
b) Les produits cosmétiques basiques.....	93
c) Le maquillage	94
d) Influence de l'eau thermale d'Uriage.....	95
e) Un polysaccharide riche en rhamnose (Téflo®).....	97
Chapitre IV : <i>Cutibacterium acnes</i>	99
I) Description générale	99
1) Historique.....	99
2) Niche écologique.....	99
3) Caractéristiques de <i>C. acnes</i>	100
II) Classification.....	102
1) Classification traditionnelle de <i>C. acnes</i>	102
2) Classification phylogénétique	103
3) Les deux méthodes de classification majeures pour l'épidémiologie moléculaire de <i>C. acnes</i>	104
a) Le typage génomique multilocus	104
b) Métagénomique.....	106
4) Classification en ribotypes	106
III) Différences entre les différents types de <i>C. acnes</i>	108
IV) Pouvoir pathogène de <i>C. acnes</i>	111
1) Pathogénicité.....	111
2) Les facteurs de virulence.....	111
a) Les facteurs CAMPs	111
b) Les porphyrines	112
c) Hyaluronate lyase.....	112
d) Autres facteurs de virulence	113
e) La formation de biofilm.....	113
Chapitre V : Implication de <i>Cutibacterium acnes</i> dans l'acné.....	115
I) Pathogenèse de l'acné	115
1) Description générale	115
2) Epidémiologie.....	115

Sommaire

3) Mécanismes impliqués dans la formation de l'acné	117
a) Le sébum	119
b) Déséquilibre hormonal local et systémique.....	121
c) Les neuropeptides.....	123
d) Cascades inflammatoires	123
e) Le microbiote.....	125
f) Style de vie moderne, alimentation et tabagisme.....	126
g) Génétique.....	128
II) Rôles de <i>C. acnes</i>	128
1) La formation de biofilm de <i>C. acnes</i>	130
2) <i>C. acnes</i> et l'inflammation.....	131
a) <i>C. acnes</i> et l'immunité inné	131
i) Les récepteurs Toll-like (TLRs).....	132
ii) Les peptides antimicrobiens (AMPs)	132
iii) Les récepteurs activés par les protéases (PARs)	132
iv) Les cytokines inflammatoires	132
v) Les métalloprotéinases de matrice (MMPs).....	133
b) <i>C. acnes</i> et l'immunité adaptative.....	133
c) <i>C. acnes</i> et l'immunité cellulaire	133
3) Les autres cibles de <i>C. acnes</i>	133
a) <i>C. acnes</i> et les kératinocytes	134
b) <i>C. acnes</i> et les glandes sébacées	134
Objectifs de thèse.....	137
Matériel et méthodes.....	141
I) Souches bactériennes et conditions de culture	143
1) Souches.....	143
2) Milieux de culture	143
3) Préparation du SLM.....	144
4) Conditions de culture	145
5) Molécules et produits testées.....	145
a) L'eau d'Uriage.....	145
b) Le PS91 ou Téflose.....	146
c) L'épinéphrine.....	146

Sommaire

d) La Norépinéphrine.....	146
6) Suivi de croissance.....	147
a) En lecteur de plaque.....	147
b) Par dénombrement.....	147
II) Etude de la cytotoxicité de <i>C. acnes</i>	147
1) Culture des kératinocytes.....	147
2) Culture des sébocytes.....	148
3) Numération des cellules.....	148
4) Infection des cellules.....	149
5) Mesure de la cytotoxicité par dosage de la lactate déshydrogénase (LDH).....	149
6) Dosage de l'Interleukine 8 (IL-8).....	150
7) Dosage de l'interleukine 1 α (IL-1 α).....	150
8) Dosage de la β -défense 2 humaine (HBD2).....	150
9) Dosage des lipides.....	151
III) Etude de la formation de biofilm.....	151
1) Par la technique de marquage au Cristal Violet (CV).....	151
2) Par microscopie confocale à balayage laser.....	151
IV) Etude de la membrane.....	152
1) Mesure de la polarité de surface des bactéries par la technique d'adhésion microbienne aux solvants (MATS).....	152
2) Etude de l'intégrité membranaire par cytométrie de flux et test de viabilité Live Dead.....	153
V) Etude du protéome bactérien.....	153
1) Extraction des protéines.....	153
2) Dosage des protéines.....	153
3) Analyse des protéines par nano chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse (Nano LC-MS).....	154
4) Recherche d'un senseur aux catécholamines et modélisation 3D.....	154
VI) Analyses statistiques.....	154
Résultats.....	157
Article 1.....	159
Article 2.....	177
Article 3.....	192
Discussion.....	245

Sommaire

I) Influence de produits cosmétiques sur <i>Cutibacterium acnes</i>	248
II) Influence du microenvironnement sur la physiologie de <i>Cutibacterium acnes</i>	253
III) Influence de molécules eucaryotes sur <i>Cutibacterium acnes</i>	258
Conclusion et perspectives.....	265
Bibliographie	277
Annexes	302
Adaptation de souches acnéique et non acnéique de <i>Cutibacterium acnes</i> à un environnement sébum-like : Supplementary data 1	304
<i>Cutibacterium acnes</i> RT4 HL045PA1/HM-516 (Acneic strain) Proteins identified in the 3 replicates BHI.....	304
<i>Cutibacterium acnes</i> RT4 HL045PA1/HM-516 (Acneic strain) Proteins identified in the 3 replicates RCM	318
<i>Cutibacterium acnes</i> RT4 HL045PA1/HM-516 (Acneic strain) Proteins identified in the 3 replicates SLM	331
<i>Cutibacterium acnes</i> RT4 HL045PA1/HM-516 (Acneic strain) Proteins found in the 3 replicates and in a specific medium (BHI, RCM or SLM)	344
Adaptation de souches acnéique et non acnéique de <i>Cutibacterium acnes</i> à un environnement sébum-like : Supplementary data 2	348
<i>Cutibacterium acnes</i> RT6 HL110PA3/HM-554 (Non acneic strain) Proteins identified in the 3 replicates BHI.....	348
<i>Cutibacterium acnes</i> RT6 HL110PA3/HM-554 (Non acneic strain) Proteins identified in the 3 replicates RCM.....	362
<i>Cutibacterium acnes</i> RT6 HL110PA3/HM-554 (Non acneic strain) Proteins identified in the 3 replicates SLM	374
<i>Cutibacterium acnes</i> RT6 HL110PA3/HM-554 (Non acneic strain) Proteins found in the 3 replicates and in a specific medium (BHI, RCM or SLM)	385
Substance P enhances lactic acid and tyramine production in <i>Enterococcus faecalis</i> V583 and promotes its cytotoxic effect on intestinal Caco-2/TC7 cells.....	392
Substance P and Calcitonin Gene-Related Peptide: Key Regulators of Cutaneous Microbiota Homeostasis	400
Mechanism of action of the moonlighting protein EfTu as a Substance P sensor in <i>Bacillus cereus</i>	408
<i>Curriculum Vitae</i>	422

Liste des figures

Figure 1: Schéma de la structure de la peau et ses annexes. La peau est composée de deux couches principales : l'épiderme, constitué principalement de cellules épithéliales, et le derme constitué de tissu conjonctif dense et irrégulier abritant entre autres les vaisseaux sanguins, les follicules pileux et les glandes sébacées. En dessous, se trouve l'hypoderme majoritairement composé de tissu conjonctif lâche et de tissu adipeux. (https://opentextbc.ca/)	23
Figure 2: Organisation de l'épiderme humain. L'épiderme est majoritairement composé de kératinocytes mais il contient également d'autres types de cellules épidermales comme les mélanocytes, les cellules de Langerhans et les cellules de Merkel. Les kératinocytes se différencient de la couche basale jusqu'à la couche cornée où ils forment les cornéocytes. (Schéma modifié par Hoath et Shah, 2017 à partir de Hoath et Leahy, 2006.)	25
Figure 3: Schéma des molécules d'adhésion de la peau (Barbieri, 2014).....	26
Figure 4: Représentation schématique d'un desmosome et d'un hémidesmosome (Norris, 2012).....	26
Figure 5: Mélanocyte et kératinocytes. Synthèse de la mélanine dans les mélanosomes au sein du mélanocyte et migration de la mélanine dans les kératinocytes (Tachdjian <i>et al.</i> , 2016, illustration par Damien Schoëvaërt).	29
Figure 6: Cellule de Merkel. Libération de neuromédiateurs vers les axones dont la partie terminale se présente sous la forme d'un disque aplati (Tachdjian <i>et al.</i> , 2016, illustration par Damien Schoëvaërt).	31
Figure 7: Représentation schématique d'un dôme du toucher. Les cellules de Merkel expriment différents marqueurs impliqués dans diverses fonctions (Xiao <i>et al.</i> , 2014).....	32
Figure 8 : Schéma représentant les différents composants de la membrane basale (Powell, 2006).....	33
Figure 9 : Schéma de l'innervation de la peau (Tachdjian <i>et al.</i> , 2016, illustration par Damien Schoëvaërt).....	36
Figure 10: Les récepteurs encapsulés au niveau du derme peau (Tachdjian <i>et al.</i> , 2016, illustration par Damien Schoëvaërt)	36
Figure 11: Représentation schématique de l'innervation de la peau. A) Les nerfs sensoriels cutanés proviennent de corps cellulaires localisés dans les ganglions de la racine dorsale et forment plusieurs sous-types de terminaisons nerveuses. Elles permettent de détecter et de ressentir diverses sensations comme la douleur, la démangeaison, les variations de températures, la pression et les vibrations. Les stimuli sensoriels peuvent provenir de peau poilue ou glabre (<i>e.g.</i> la peau des paumes) ; cependant, des distributions et densités de mécanorécepteurs différentes (<i>e.g.</i> disques de Merkel, corpuscules de Meissner) permettent aux peaux glabres d'être spécialisées dans le toucher de précision avec une forte acuité spatiale. Les corpuscules de Vater-Pacini et les corpuscules de Ruffini sont habituellement localisés en profondeur du derme tandis que les corpuscules de Meissner sont trouvés préférentiellement dans le derme papillaire. Les fibres A δ modérément myélinisées sont trouvées à travers le derme tandis que seules les terminaisons libres constituées de fibres C amyéliniques et les disques de Merkel sont capables d'atteindre l'épiderme. Dans la peau poilue, des plexus nerveux autour des follicules pileux sont aussi impliqués dans la mécanoréception. B) L'innervation autonome cutanée est composée de fibres nerveuses	

Liste des figures

adrénergiques innervant les capillaires, le muscle arrecteur du poil et les glandes sudoripares apocrines (non présentes sur le schéma). Les glandes sudoripares eccrines sont, elles, innervées par des fibres nerveuses cholinergiques.	37
Figure 12 : Schéma des annexes cutanée (Norris, 2012).	39
Figure 13 : Structure d'un follicule pileux (Lai-Cheong et McGrath, 2017).	42
Figure 14 : Cycle du follicule pileux (Norris, 2012).	42
Figure 15 : Schéma d'un ongle de profil (Marks <i>et al.</i> , 2019) (a) et vu du dessus (Lai-Cheong et McGrath, 2017) (b).	44
Figure 16: Structures de la peau et leurs fonctions associées (modifié d'après Venus <i>et al.</i> , 2011).	46
Figure 17: Initiation de la première réponse immunitaire cutanée. La peau est la première barrière immunologique contre l'environnement extérieur.(1) Les cellules comportant des TLR (KCs et LCs) reconnaissent les pathogènes et établissent une réponse immunitaire très coordonnée : la production d'antimicrobiens pour neutraliser les pathogènes (2), la sécrétion de médiateurs de l'inflammation pour alerter les cellules immunitaires (3), l'activation de cellules du système immunitaire inné comme les NK pour induire la lyse des cellules et/ou les macrophages pour phagocyter les pathogènes (4), et la maturation des cellules dendritiques du derme qui vont migrer dans les ganglions lymphatiques pour amorcer la réponse des lymphocytes T (immunité adaptative) (5) (Abdallah <i>et al.</i> , 2017). ...	49
Figure 18: Les Toll-Like Récepteurs (TLRs) humains reconnaissent de façon spécifique certains Pathogens associated molecular patterns (PAMPS), (McInturff, 2004).	50
Figure 19 : Les acteurs majeurs de la réponse immunitaire adaptative. Quand la réponse immunitaire innée échoue dans l'élimination des pathogènes, la réponse immunitaire adaptative, plus forte et spécifique d'antigène, se met en place. La première phase consiste en l'activation de cellules présentatrices d'antigène, comme les cellules dendritiques, permettant leur migration dans les ganglions lymphatiques où elles vont activer les lymphocytes T naïfs. Les lymphocytes T activés vont retourner au site d'infection et induire la libération de médiateurs par les cellules immunitaires présentes à cet endroit. DCs: cellules dendritiques; KCs: kératinocytes; TH: cellules T auxiliaire; MHC: complexe majeur d'histocompatibilité; IFN: interféron; CD: groupe de différenciation; IL: interleukine; TNF: facteur de nécrose tumorale (Abdallah <i>et al.</i> , 2017).	50
Figure 20 : schéma d'une coupe histologique de peau et son microbiote cutané. Les microorganismes (virus, bactéries, champignons et mites) recouvrent la surface de la peau et résident en profondeur dans les annexes cutanées (Kong et Segre, 2012).	59
Figure 21 : Rôles des communautés microbiennes de la peau. Elles contribuent à la défense immunitaire de l'hôte par plusieurs mécanismes (Sanford et Gallo, 2013).	61
Figure 22 : Microbiote et immunologie de la peau. Les virus (violet), bactéries (rouge) et champignons (vert) sont présents à la surface de la peau et dans les annexes cutanées. Les kératinocytes produisent des peptides antimicrobiens (AMPs). Les sébocytes produisent des acides gras libres (FFAs). Des microorganismes commensaux produisent aussi des AMPs, des FFAs et des modulines phénol-solubles (PSMs). Toutes ces molécules empêchent la colonisation par des pathogènes. Les microorganismes commensaux peuvent aussi inhiber la croissance des pathogènes par compétition et encombrement de la surface de la peau. De	

Liste des figures

plus, le microbiote peut interagir avec les cellules immunitaires pour les activer ou moduler leur production de cytokines pro- et anti-inflammatoires (Chen et Tsao, 2013).	63
Figure 23 : Communication croisée entre le microbiote cutané et le système immunitaire de la peau. Les microorganismes (virus, champignons, bactéries) recouvrent la surface de la peau et résident dans les annexes cutanées (follicule pileux, glandes sébacées, glandes sudoripares). Ils peuvent directement produire des peptides antimicrobiens (AMPs), contrôler la productions d'AMPs et de médiateurs fondamentaux pour l'immunité, comme le complément et l'IL-1, par les kératinocytes. Ces molécules peuvent directement ou indirectement optimiser l'immunité cutanée en stimulant la production de cytokines, la fonction antimicrobienne des cellules et le recrutement d'effecteurs cellulaires. La stimulation de la production d'IL-17 par le microbiote peut favoriser la fonction effectrice des kératinocytes contre les microorganismes invasifs. Les microorganismes résidents de la peau peuvent exercer leur fonction via la libération de produits définis ou de métabolites et/ou être directement capturés par les cellules dendritiques (DC) de la peau (Belkaid et Serge, 2014).	65
Figure 24 : Régulation microbienne du système immunitaire. Les microorganismes commensaux contrôlent la fonctionnalité des lymphocytes T et l'immunité protectrice contre les pathogènes cutanés. La colonisation de la peau par la bactérie commensale <i>Staphylococcus epidermidis</i> a été démontré comme nécessaire pour la production d'interleukine-17A (IL-17A) par les lymphocytes T. (Naik <i>et al.</i> , 2012) Lors d'infections par <i>Leishmania major</i> , la présence de <i>S. epidermidis</i> est indispensable pour la production d'interféron- γ (IFN γ) par les lymphocytes T et pour l'immunité protectrice. L'expression d'IL-17A et d'IFN γ par les lymphocytes T et l'immunité contre <i>L. major</i> sont dépendants de la reconnaissance de l'activation du récepteur à l'interleukine 1 (IL-1) via la protéine de réponse primaire de différenciation myéloïde 88 (MYD88). <i>S. epidermidis</i> induit l'expression d'IL-1 α et en même temps inhibe l'expression de l'antagoniste du récepteur à l'IL-1 (IL-1RA) dans les cellules cutanées, ce qui engendre l'induction de l'expression d'IL-17A et d'IFN γ par les lymphocytes T soit directement ou indirectement en agissant sur les cellules myéloïdes ou d'autres cellules de la peau (Pasparakis <i>et al.</i> , 2014).	68
Figure 25 : Facteurs contribuant à la variabilité du microbiote cutané. Le microbiote est variable en fonction de facteurs endogènes et exogènes, il diffère suivant les individus et au cours de la vie (Grice et Segre, 2011).	69
Figure 26 : Distribution topographique des bactéries dans les différents sites de la peau. Le microbiote cutané est grandement dépendant du microenvironnement du site échantillonné. Les sites sébacés sont indiqués en bleu, les sites humides en vert et les surfaces sèches en rouge. La figure représente les bactéries colonisant la peau d'un seul individu et classées par famille (Kong et Segre, 2012 d'après les données de Grice <i>et al.</i> , 2009).	70
Figure 27 : Variations du pH et de la température de la peau en fonction de la zone du corps humain. (Wilson, 2005).	71
Figure 28 : Cartographie 3D de la variabilité du microbiote cutané à court terme, long terme et interpersonnelle. La figure montre les 17 zones d'échantillonnage de l'étude de Oh <i>et al.</i> , 2016 et la visualisation est basée sur l'indice θ de Yue-Clayton. Le code couleur représente la variabilité médiane entre les temps de prélèvement. Le rouge représente la	

Liste des figures

variabilité la plus élevée, le bleu la plus faible, et les autres couleurs les variabilités intermédiaires selon le spectre des couleurs. La carte interpersonnelle souligne la distance moyenne entre les personnes. La méthode de cartographie 3D a été publiée par Bouslimani <i>et al.</i> , 2015 (Dorrestein <i>et al.</i> , 2016).	73
Figure 29 : Variations interpersonnelles du microbiote cutané. Caractérisation du microbiote cutané, déterminé par séquençage de l'ARN ribosomal (ARNr) 16S, au niveau de quatre sites de quatre volontaires sains (HV1, HV2, HV3 et HV4). Les variations de microbiote sont plus dépendantes du site de prélèvement que de l'individu. (a) le pli du coude, (b) le dos (c) les narines et (d) le talon. (Kong et Segre, 2012 d'après les données de Grice <i>et al.</i> , 2009).....	76
Figure 30 : Modèles de dysbiose des microorganismes résidents de la peau. Les dysbioses des microorganismes résidents de la peau ont été associées à de nombreuses pathologies dermatologiques. Cependant, la façon dont les altérations des communautés microbiennes ou les caractéristiques intrinsèques de l'hôte peuvent initier ces processus reste nébuleuse (Sanford et Gallo, 2013).	77
Figure 31 : Les fonctions du microbiote cutané sont dépendantes de son environnement et de ses interactions. L'écologie de la surface de la peau est influencée par de nombreuses variables incluant le mode de vie, l'âge, les émotions, la société, la génétique, la nutrition, les produits d'hygiène et les médicaments. Dans des conditions défavorables, la communauté microbienne de la peau peut être altérée, induisant des conditions de dysbiose. Un dysfonctionnement de la capacité de rétablir un microbiote normal peut entraîner l'apparition de maladies chroniques (Schommer et Gallo, 2013).	78
Figure 32 : Mécanismes potentiels par lesquels le microbiote cutané peut initier ou amplifier des affections cutanées. (A) Une détection améliorée ou une translocation du microbiote peut être médié par des prédispositions génétiques de l'hôte (<i>e.g.</i> mutation de la filaggrine, de l'IL-23, de l'IL-10). (B) Des maladies métaboliques (<i>e.g.</i> diabète) associées à des modifications des nutriments peuvent entraîner une augmentation de la densité microbienne et une dysbiose. (C) Lorsque la barrière cutanée est rompue, les microorganismes commensaux du microbiote peuvent devenir pathogènes. (D) Lors d'infections, les microorganismes de la peau peuvent contribuer à l'inflammation et aux lésions tissulaires. (E) Les microorganismes avec un potentiel inflammatoire peuvent devenir dominants, ce qui peut également être provoqué par des traitements antibiotiques ou des altérations environnementales. Dans la plupart des cas, une combinaison de plusieurs scénarios est requise pour induire des pathologies. En retour, une hausse de l'inflammation peut altérer les communautés microbiennes, ce qui peut amplifier encore plus les lésions tissulaires (Belkaid et Segre, 2014).	80
Figure 33 : Schéma illustrant les principales interactions connues entre l'inflammation neurogène et les bactéries cutanées. Les toxines, enzymes, métabolites (histamines) bactériens interfèrent avec l'inflammation neurogène (1) et les neuropeptides libérés par les terminaisons nerveuses sensibles modulent la virulence et l'adaptation des bactéries (2). LTA : acides lipotéichoïques, SEC : endotoxine de <i>S. aureus</i> , LPS : lipopolysaccharides, TLR2 : récepteur Toll-like 2, PAR2 : récepteur activé par la protéinase 2, TRPV1 : transient receptor potential vanilloïd1, CGRP : peptide apparenté au gène de la calcitonine, SP : substance P, ANP : peptide natriurétique atrial (Feuiloley, 2018).	89

Liste des figures

- Figure 34 : Deux mécanismes possibles par lesquels l'application locale d'un produit cosmétique peut influencer le microbiote cutané résident. (a) Les microorganismes non pathogènes du produit modifient un ou plusieurs ingrédients et les sous-produits influencent la composition du microbiote cutané directement ou indirectement en modifiant l'environnement. Des changements des microorganismes prédominants sur la peau peuvent être néfastes (?); et (b) le mécanisme est le même que pour (a) sauf que les ingrédients sont modifiés par les microorganismes du microbiote cutané (Holland et Bojar, 2002). 93
- Figure 35: Images de *Cutibacterium acnes*. A) Bacilles de *C. acnes* observés par microscopie électronique à balayage à une échelle de 1 µm. B) *C. acnes* cultivé en milieu thioglycolate et coloré au cristal violet, observé à un objectif x100 (Abate, 2013) C) Image de la souche *C. acnes* KPA, obtenue par microscopie électronique, la barre d'échelle représente 200nm (Mak *et al.*, 2013). 100
- Figure 36: Facteurs de *Cutibacterium acnes* impliqués dans les interactions de la bactérie avec la peau humaine avec de possibles fonctions pathogènes ou favorables à la santé. *C. acnes* est capable d'induire la réponse immunitaire via les TLR2. Les ligands des TLR2 peuvent être des acides lipotéichoïques attachés à la paroi cellulaire (LTA), des fragments de peptidoglycanes (PG) et/ou des lipoprotéines de surface. Les protéines immunoréactives majoritaires, i.e. les antigènes principaux des lymphocytes B et T, de *C. acnes* sont : les adhésines de liaison au sulfate de dermatane (DsA1 et DsA2) et deux protéines à domaine HtaA. Des enzymes de dégradation sont prédites pour dégrader des composants des tissus humains. Par exemple, des endoglycocéramidases de surface et des sialidases peuvent hydrolyser les gangliosides exposés à la membrane des cellules de l'hôte. Les facteurs CAMPs ont une activité co-hémolytique et ont été décrits comme cytotoxines. Des facteurs probiotiques et/ou antimicrobiens putatifs sont montrés en blanc; notamment les acides gras à chaîne courte (SFCAs) comme produits de fermentation, les acides linoléiques conjugués (CLA) sont produits par l'isomérase d'acide linoléique de *C. acnes*, les thiopeptides et polycétides sécrétés, les porphirines sécrétées faisant partie de la biosynthèse de cobalamine (ces molécules peuvent avoir un double rôle : induire les molécules proinflammatoires de l'hôte et piéger les molécules toxiques de l'hôte) (Christensen et Brüggemann, 2014). 101
- Figure 37: Analyse phylogénétique des profils alléliques de 91 séquences type provenant de 285 isolats de *C. acnes* par la technique de MLST (types IA1, IA2, IB, IC, II et III). Les structures en parallélogramme indiquent clairement la présence de recombinaisons entre les divisions principales I, II et III. Tous les taux de recombinaison sont statistiquement significatif (phi test; $p = 0.021$) (McDowell *et al.*, 2012). 104
- Figure 38: Cartographie du génome de *C. acnes* avec la localisation des neuf gènes utilisés dans le schéma de MLST d'Aarhus à gauche et les sept gènes utilisés dans le schéma de MLST de Belfast à droite. MLST, typage génomique multilocus (Kilian *et al.*, 2012). 105
- Figure 39: Abondance relative des espèces présentes dans les unités pilosébacées de patients atteints d'acné ou d'individus normaux. *C. acnes* domine le microbiote des unités pilosébacées chez les patients acnéiques et les contrôles. Les séquences de *C. acnes* correspondent à 87% des clones obtenus par séquençage de l'ADNr 16S. Les espèces dont l'abondance relative est supérieure à 0,35% sont listées dans l'ordre croissant de leurs abondances relatives respectives. La distribution des espèces obtenue de l'ensemble des

Liste des figures

échantillons de peau normale par métagénomique confirme l'abondance importante de <i>C. acnes</i> dans les unités pilosébacées, comme précisé par la colonne de droite (Fitz Gibbon <i>et al.</i> , 2013).....	107
Figure 40: Distribution des 10 ribotype de <i>Cutibacterium acnes</i> les plus abondants dans les patients atteints d'acné et les individus avec une peau normale. Chaque colonne représente le pourcentage des 10 ribotypes identifiés chez chaque sujet. La moyenne du nombre de clones de <i>C. acnes</i> par sujet était de 262, et la moyenne du nombre de clone des 10 ribotypes était de 100. Cinq types de microbiomes principaux en fonction des taux de souches de <i>C. acnes</i> ont été observés. Les types IV et V étaient le plus souvent trouvés chez des patients atteints d'acné (Fitz Gibbon <i>et al.</i> , 2013).	110
Figure 41: Images par microscopie confocale à balayage laser de biopsie de peau prélevée chez un patient acnéique. <i>C. acnes</i> est marqué par un anticorps monoclonal spécifique, et l'anticorps secondaire de souris Alexa 488 est fluorescent en vert. a) Macrocolonies/biofilm de <i>C. acnes</i> dans un follicule pileux, la flèche indique la limite du follicule, la barre d'échelle représente 20 μm ; b) Grossissement de la région marquée dans a), la barre d'échelle correspond à 10 μm (Jahns <i>et al.</i> , 2012).	114
Figure 42: Formation de l'acné. Représentation schématique de la peau contenant une unité sébacée (a) comprenant un follicule pileux et des glandes sébacées, qui sont responsables de la production de sébum. La formation de l'acné débute quand le sébum et les débris cellulaires kératinisés de la peau bouchent un pore et favorisent la colonisation bactérienne, formant comédon fermé ou un point blanc (b). Celui-ci continue de se développer, le sébum et les matières à base de kératine s'accumulent, l'orifice folliculaire s'ouvre et forme un comédon fermé ou point noir (c). La couleur noire résulte des lipides oxydés et de la mélanine. Une dilatation encore plus importante du comédon entraîne la rupture du follicule et l'apparition de lésions inflammatoires comme des papules (d), pustules (e) et des nodules ou kystes (f). Des images histologiques illustrent une unité pilosébacée (g), un comédon (h) et une lésion inflammatoire avec rupture de la paroi folliculaire (i) (Tuchayi <i>et al.</i> , 2015 ; avec les images g-i provenant de Degitz <i>et al.</i> , 2007)	116
Figure 43: Les dix maladies les plus fréquentes d'après la Global Burden of Disease study. L'acné vulgaris était la huitième maladie la plus répandue dans le monde en 2010, tandis que les maladies fongiques de la peau étaient en quatrième position et les autres maladies de la peau et maladies sous-cutanées étaient en cinquième place (Vos <i>et al.</i> , 2012).....	117
Figure 44: Les facteurs responsables de l'acné (Kanwar <i>et al.</i> , 2018)	118
Figure 45: Réseau des principaux évènements menant à la formation de l'acné. Le développement de l'acné dépend de l'hyperséborrhée, de l'hyperprolifération épithéliale, de l'activité de <i>C. acnes</i> dans le follicule et de l'inflammation. Les androgènes, les ligands des PPARs, les neuropeptides régulateurs, avec une activité hormonale ou non, et les facteurs environnementaux entraînent une hyperséborrhée, une hyperprolifération épithéliale dans les canaux des glandes sébacées et l'acro-infundibulum et l'expression de chimiokines et cytokines pro-inflammatoires qui stimulent le développement de comédons et de lésions inflammatoires. IGF1, insulin-like growth factor 1; mTORC1, mammalian target of rapamycin complex 1; SREBP1, sterol regulatory element-binding protein 1 (Tuchayi <i>et al.</i> , 2015, adapté de Zouboulis <i>et al.</i> , 2005).	119

Liste des figures

Figure 46: Processus physiopathologiques impliqués dans l'acné vulgaris. La pathogénèse de l'acné implique plusieurs procédés dont la production de sébum, la différenciation, la prolifération et l'inflammation des sébocytes. Ces procédés sont régulés par des taux d'hormones sexuelles circulantes ainsi que par des hormones synthétisées localement, des neuropeptides, le microbiote et les cytokines pro-inflammatoires, les médiateurs lipidiques, les peptides antimicrobiens et les acides gras monoinsaturés (MUFAs). α -MSH, α -melanocyte-stimulating hormone; CRH, corticotropin-releasing hormone; DHEA, dehydroepiandrosterone; EGFR, epidermal growth factor receptor; IGF1, insulin-like growth factor 1; LPS, lipopolysaccharide; MMP, matrix metalloproteinase; NF- κ B, nuclear factor- κ B; PPAR γ , peroxisome proliferator-activated receptor- γ ; TNF, tumour necrosis factor; VIP, vascular intestinal polypeptide (Tuchayi <i>et al.</i> , 2015).	120
Figure 47: Les principaux processus pathologiques impliqués dans l'acné et se déroulant dans les sébocytes. Les androgènes stimulent la différenciation des sébocytes par la voie de signalisation Wnt/ β -caténine et la synthèse des lipides par la voie PI3K/Akt. L'insuline et l'IGF-1 induisent la synthèse des lipides en augmentant l'expression de SREBP-1 via la voie PI3K/Akt/FoxO1/mTORC1 et la voie MAPK. L'IGF-1 est aussi suffisante pour induire l'expression de cytokines pro-inflammatoires par les sébocytes en activant la voie NF- κ B. D'autres facteurs affectent la synthèse de sébum dont la CRH, l' α -MSH et la SP. <i>C. acnes</i> est reconnu par les TLR-2 et induit une réponse inflammatoire par les sébocytes en activant la voie NF- κ B (Cong <i>et al.</i> , 2019).	121
Figure 48: Les principaux processus pathologiques impliqués dans l'acné et se produisant dans les kératinocytes. Les androgènes, l'IL-1 et une composition altérée du sébum peuvent induire une hyperkératose, cependant les mécanismes spécifiques ne sont pas élucidés. <i>C. acnes</i> est reconnu par les TLR-2 et TLR-4 et induit une réponse inflammatoire des kératinocytes (Cong <i>et al.</i> , 2019).	125
Figure 49: Les différentes activités ciblées de <i>C. acnes</i> (Beylot <i>et al.</i> , 2014).....	129
Figure 50: Les principaux processus pathologiques induits par <i>C. acnes</i> dans l'acné vulgaris. <i>C. acnes</i> peut sécréter des métabolismes induisant la dégradation des tissus de l'hôte et l'inflammation, dont des lipases, protéases, hyluronate lyase et facteurs CAMPs. <i>C. acnes</i> peut aussi sécréter des substances polymériques extracellulaires (EPS) et former un biofilm, lui conférant une résistance aux antibiotiques (Cong <i>et al.</i> , 2019).	130
Figure 51: <i>Cutibacterium acnes</i> et l'inflammation dans l'acné vulgaris. <i>C. acnes</i> déclenche la sécrétion d'IL-1 β , d'IL6 et de TGF- β dans les cellules mononucléaires induisant la différenciation des lymphocytes T CD4+ naïves de manière dépendante aux PPARs et au MHC II. L'IL-1 β est un signal clé de la différenciation des lymphocytes Th17. <i>C. acnes</i> augmente la production de médiateurs inflammatoires en activant la voie NF- κ B, stimulant l'activité promotrice de l'IL-12 p40 et l'activation de l'inflammasome NLRP3 (Cong <i>et al.</i> , 2019).....	131
Figure 52: Eau thermale d'Uriage (UTW): composition et propriétés	145
Figure 53: Structure du Téflose® ou PS291®	146
Figure 54: Structure de l'Epinéphrine	146
Figure 55: Structure de la Norépinéphrine	147
Figure 56: Cellule de Neubauer	149

Liste des figures

Figure 57: Effet d'un traitement avec 30% d'UTW, 4% de PS291 [®] ou 30% d'UTW + 4% de PS291 [®] sur la capacité de formation de biofilm de <i>C. acnes</i> RT4. (NS: non significatif, *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001).....	250
Figure 58: Effet d'un traitement avec 30% d'UTW, 4% de PS291 [®] ou 30% d'UTW + 4% de PS291 [®] sur la capacité de formation de biofilm de <i>C. acnes</i> RT5. (NS: non significatif, *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001).....	250
Figure 59: Effet d'un traitement avec 30% d'UTW, 4% de PS291 [®] ou 30% d'UTW + 4% de PS291 [®] sur la cytotoxicité de <i>C. acnes</i> RT4 envers des kératinocytes HaCaT (18h, MOI 50). (NS: non significatif).	252
Figure 60: Effet d'un traitement avec 30% d'UTW, 4% de PS291 [®] ou 30% d'UTW + 4% de PS291 [®] sur la cytotoxicité de <i>C. acnes</i> RT5 envers des kératinocytes HaCaT (18h, MOI 50). (NS: non significatif).	252
Figure 61: Mortalité cellulaire des kératinocytes HaCaT après infection avec les surnageants de culture de <i>C. acnes</i> RT4 et RT6 en BHI dilués au 1/5 ou au 1/10, pendant 18h.	255
Figure 62: Mortalité cellulaire des kératinocytes HaCaT après infection avec les surnageants de culture de <i>C. acnes</i> RT4 et RT6 en RCM dilués au 1/5 ou au 1/10, pendant 18h.	255
Figure 63: Concentration en IL-1 α mesurée dans les surnageant de culture de kératinocytes HaCaT, infectés par <i>C. acnes</i> RT4 ou RT6 (18h, MOI 50).....	256
Figure 64: Impact du microenvironnement sur <i>C. acnes</i> . Les souches acnéiques et non acnéiques de <i>C. acnes</i> sont adaptées à des niches écologiques différentes. Les souches acnéiques semblent adaptées à un développement dans les glandes sébacées tandis que les souches commensales se trouveraient plutôt en surface et en haut du follicule pileux. Les catécholamines (épinéphrine et norépinéphrine) peuvent stimuler leur capacité de formation de biofilm et <i>C. acnes</i> traité avec ces molécules peut stimuler la lipogenèse des sébocytes. Un lien pourrait donc être fait entre le stress et le rôle potentiel de <i>C. acnes</i> dans l'acné. D'autre part, le biofilm de <i>C. acnes</i> peut être diminué en présence d'eau thermale d'Uriage (UTW) et/ou d'un polysaccharide riche en rhamnose (PS291 [®]). (Schéma adapté de https://www.bioalternatives.com/glande-sebacee-physiologie-fonctions/).....	268
Figure 65: Effet d'un traitement avec de la testostérone (T) ou de la prostaglandine E ₂ (PGE ₂) (à 10 ⁻⁶ et 10 ⁻⁸ M) en RCM sur la cytotoxicité de <i>C. acnes</i> RT4 envers des kératinocytes HaCaT (18h, MOI 50). (NS: non significatif).....	269
Figure 66: Effet d'un traitement avec de la testostérone (T) ou de la prostaglandine E ₂ (PGE ₂) (à 10 ⁻⁶ et 10 ⁻⁸ M) en RCM sur la cytotoxicité de <i>C. acnes</i> RT6 envers des kératinocytes HaCaT (18h, MOI 50). (NS: non significatif, *P<0.05).....	270
Figure 67: Effet d'un traitement avec de la Substance P (SP) (à 10 ⁻⁶ M) et de la Corticotropin Releasing Hormone (CRH) (à 10 ⁻⁶ M et à 10 ⁻⁸ M) en RCM sur la cytotoxicité de <i>C. acnes</i> RT4 envers des kératinocytes HaCaT (18h, MOI 50).....	270
Figure 68: Effet d'un traitement avec de la Substance P (SP) (à 10 ⁻⁶ M) et de la Corticotropin Releasing Hormone (CRH) (à 10 ⁻⁶ M) en RCM sur la cytotoxicité de <i>C. acnes</i> RT6 envers des kératinocytes HaCaT (18h, MOI 50).	271
Figure 69: Effet d'un traitement avec de la testostérone (T) ou de la prostaglandine E ₂ (PGE ₂) (à 10 ⁻⁶ et 10 ⁻⁸ M) en SLM sur la cytotoxicité de <i>C. acnes</i> RT4 envers des kératinocytes HaCaT (18h, MOI 50). (NS: non significatif).....	271

Liste des figures

Figure 70: Effet d'un traitement avec de la Substance P (SP) (à 10 ⁻⁶ M) et de la Corticotropin Releasing Hormone (CRH) (à 10 ⁻⁶ M et à 10 ⁻⁸ M) en SLM sur la cytotoxicité de <i>C. acnes</i> RT4 envers des kératinocytes HaCaT (18h, MOI 50).	272
Figure 71: Effet d'un traitement avec de la testostérone (T), de la prostaglandine E ₂ (PGE ₂) ou de la substance P (SP) (à 10 ⁻⁶ et 10 ⁻⁸ M) en RCM sur le potentiel inflammatoire de <i>C. acnes</i> RT4, mesuré par dosage de l'IL-8 libérée par les kératinocytes HaCaT (18h, MOI 50).	273
Figure 72: Effet d'un traitement avec de la testostérone (T), de la prostaglandine E ₂ (PGE ₂) ou de la substance P (SP) (à 10 ⁻⁶ et 10 ⁻⁸ M) en RCM sur le potentiel inflammatoire de <i>C. acnes</i> RT6, mesuré par dosage de l'IL-8 libérée par les kératinocytes HaCaT (18h,MOI 50).	273
Figure 73: Effet d'un traitement avec de la testostérone (T), de la prostaglandine E ₂ (PGE ₂) ou de la substance P (SP) (à 10 ⁻⁶ et 10 ⁻⁸ M) en SLM sur le potentiel inflammatoire de <i>C. acnes</i> RT4, mesuré par dosage de l'IL-8 libérée par les kératinocytes HaCaT (18h, MOI 50).	274
Figure 74: Effet d'un traitement à la substance P (SP) sur la capacité de formation de biofilm de <i>C. acnes</i> RT4 (A) et RT6 (B) cultivées en RCM (NS: non significatif, **P<0.01).	274

Liste des tableaux

Tableau 1: Caractéristiques neurophysiologiques des fibres nerveuses sensorielles cutanées (Mijouin, 2012, d'après Roosterman <i>et al.</i> , 2006).	38
Tableau 2: Les TLR humains, leurs ligands et les maladies associées (Boozari <i>et al.</i> , 2018) ...	52
Tableau 3: Critères d'identification de l'espèce <i>Cutibacterium acnes</i> (Aubin <i>et al.</i> , 2014)...	101
Tableau 4: Les 10 ribotypes de <i>C. acnes</i> majoritaires trouvé dans les unités pilosébacées (Fitz Gibbon <i>et al.</i> , 2013).	107
Tableau 5: Classification des formes cliniques d'acné vulgaris (Tuchayi <i>et al.</i> , 2015).	115
Tableau 6: Composition du RCM	143
Tableau 7: Composition du SLM.....	144

Liste des abréviations

α -MSH : α -Melanocyte Stimulating Hormone
5-HT : sérotonine
5 α -DHT : 5 α -dihydrotestostérone
ACTH : hormone adrénocorticotrope
ADN : acide désoxyribonucléique
AFSSAPS: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
AmiC : récepteur au peptide natriurétique de type C
AMPs : Les peptides antimicrobiens
ANP : peptide natriurétique atrial
ARN : acides ribonucléiques
ARNm : acides ribonucléiques messagers
ATP: adenosine triphosphate
BHI: Brain Heart Infusion
BNP : peptide natriurétique de type B
BPAG1 et BPAG2 : antigènes de la pemphigoïde bulleuse 1 et 2
BSA : sérum albumine bovine
BSA : sérum albumine bovine
Ca : calcium
CAMP : Christie–Atkins–Munch–Petersen
CC : complexes clonaux
CCK8 : octapeptide cholécystokinine
CGRP : peptide apparenté au gène de la calcitonine
CGRP-RCP : protéine composante du récepteur au CGRP
CLA : acides linoléiques conjugués
CNP : peptide natriurétique de type C
CO₂ : dioxyde de carbone
COX : enzymes cyclo-oxygénases
CRH: hormone de libération de la corticotrophine
CRISPR: clustered regularly interspaced short palindromic repeats
CSSC : Comité Scientifique pour la Sécurité des Consommateurs
CV: crystal violet
DGCCRF : Direction Générale de la Consommation, de la Concurrence et de la Répression des Fraudes
DHEA: dehydroépiandrosterone
DMEM : Dubelcco's Modified Eagle Medium DMEM
DO : densité optique
DsA1 et DsA2 : adhésines de liaison au sulfate de dermatane 1 et 2
DSC : desmocollines
DSG : desmogléines
EDTA : acide éthylène diamine tétra-acétique
Eftu : facteur d'élongation thermo instable

Liste des abréviations

EGFR: epidermal growth factor receptor
EGTA : Acide éthylèneglycol-tétracétique
Epi : épinéphrine
EPS : substances polymériques extracellulaires
Esp : sérine protéase produite par *S. epidermidis*
FFAs : acides gras libres
FGF7 : facteur de croissance des fibroblastes 7
FSC: forward scatter
GBD: Global Burden of Disease
GM-CSF : facteur stimulant les colonies de granulocytes et macrophage
GRP : peptide de libération de la gastrine
GTP: guanine-triphosphate
HAA : hyperandrogénémie
HBDs: β -défensines humaines
HDL-C : cholestérol des lipoprotéines de haute densité
h-EGF : facteur de croissance épidermique humain
HGF : facteur de croissance des hépatocytes
HHG : groupe avec une forte hydratation
HIF-1 : facteur inductible par hypoxie 1
HLA-DR : antigènes des leucocytes humains-isotope DR
HYL : hyaluronate lyase
ICAM1 : molécule d'adhésion intercellulaire 1
IFN γ : interféron- γ
IgE : immunoglobulines E
IGF1: facteur de croissance analogue à l'insuline 1
IH : hirsutisme idiopathique
IHA : hyperandrogénémie idiopathique
IL : interleukine
IP : iodure de propidium
KGF : facteur de croissance des kératinocyte
LDH : lactate déshydrogénase
LDL-C : cholestérol des lipoprotéines de basse densité
LHG : groupe avec une faible hydratation
LL37 : cathélicidine LL37
LP : lipoprotéines
LPS: lipopolysaccharide
LTAs : acides lipotéichoïques
MAPK : protéines kinases activées par des agents mitogènes
MATS: Microbial Adhesion To Solvents
Mg : magnésium
MgCl₂ : Chlorure de magnésium
MHC II : complexe majeur d'histocompatibilité de classe II
MHC : complexe majeur d'histocompatibilité
MITF : facteur de transcription associé à la microphthalmie

Liste des abréviations

MLST : typage génomique multilocus
MMP : *métalloprotéinases de matrice*
Mn : manganèse
MOI: Multiplicity Of Infection
MRSA : *S. aureus* résistants à la méticilline
MscL : canaux mécanosensibles larges
mTORC1: mammalian target of rapamycin complex 1
MUFAs : acides gras monoinsaturés
MyD88 : différenciation myéloïde 88
N₂: azote
NAMCS: National Ambulatory Medical Care Survey
Nepi : norépinéphrine
NETs : neutrophil extracellular traps
NFκB : facteur nucléaire kappa B
NK : lymphocytes « natural killer »
NLRs : récepteurs NOD-like
NOD : Nucleotid-binding Oligomerization Domain proteins
NPs : peptides natriurétiques
ORO: Oil Red O
OX₁R et OX₂R : récepteurs à l'orexine 1 et 2
PAF : facteur d'activation plaquettaire
PAMPs : pathogens associated molecular patterns
PARs : récepteurs activés par les protéases
PCOS : syndrome des ovaires polykystiques
PFGE : électrophorèse en champ pulsé
PG : peptidoglycanes
PGE₂: Prostaglandine E₂
pH : potentiel Hydrogène
PI3K : phosphoinositide 3-kinase
PMSF : Fluorure de phénylméthylsulfonyle
PPARs : récepteurs activés par les proliférateurs des péroxisomes
PPARγ: *peroxisome proliferator-activated receptor-γ*
PRRs : récepteurs de reconnaissance de motifs (pattern recognition receptors)
PS : eau physiologique
PSMs : modulines phénol-solubles
RAPD : ADN polymorphe aléatoirement amplifié
RCM: Reinforced Clostridial Medium
RHE : épithélium humain reconstitués
ROS : espèces réactives de l'oxygène
RT : ribotype
S.A.P.H.O. : Synovite-Acné-Pustulose-Hyperostose-Ostéite
SbM: Sebomed basal Medium
SEC2 : entérotoxine C2 de *S. aureus*
SFCAs : acides gras à chaîne courte

Liste des abréviations

Si : silicium
SLM: Sebum Like Medium
SLST : typage génomique single-locus
SOD : superoxyde dismutase
SP : substance P
SREBF1: sterol regulatory element-binding transcription factor 1
SREBP1: sterol regulatory element-binding protein 1
SSC : side scatter
STs : séquences types
T : Testostérone
TC : cholestérol total
Tc12S : transcarboxylase 12S
TD : dôme du toucher
TEWL : perte d'eau transépidermique
TF : Téfloze®
TG : triglycérides
TGF- β : facteur de croissance transformant β
TLRs : Toll-like receptors
TNF: tumour necrosis factor
TNF- α : facteur de nécrose tumorale α
UTW : eau thermale d'Uriage
UV : ultraviolets
VCAM1 : molécule d'adhésion cellulaire vasculaire 1
VIP : peptide intestinal vasoactif
visa PP : visa Publicité Produit
Zn : zinc

Avant-propos

Cette thèse s'est effectuée au Laboratoire de Microbiologie Signaux et Microenvironnement (LMSM) EA4312, de l'Université de Rouen Normandie, au sein de l'École doctorale Normande de Biologie Intégrative, Santé, Environnement (EDNBISE 497).

Le LMSM étudie le rôle de la communication et des facteurs environnementaux ou eucaryotes dans l'adaptation et la virulence bactérienne. L'un de ses champs de recherche correspond à l'étude de la communication dans le microbiote humain, et notamment dans le microbiote cutané.

C'est dans ce cadre que s'inscrivent les travaux de recherche de ma thèse : « Influence du microenvironnement sur la virulence et la formation de biofilm de *Cutibacterium acnes* ».

Elle a été réalisée sous la direction du Professeur Marc Feuilleux et l'encadrement du Docteur Yoan Konto-Ghiorghi, Maître de Conférences.

Elle a été financée par un contrat de collaboration avec les Laboratoires Dermatologiques d'Uriage (LDU) et supervisée par le Directeur de la Recherche et du Développement des LDU, le Docteur Luc Lefeuvre.

Les travaux réalisés au cours de cette thèse sont présentés dans ce manuscrit en six parties : Introduction, Objectifs de thèse, Matériels et méthodes, Résultats, Discussion, Conclusion et perspectives. Les résultats sont présentés sous forme d'articles scientifiques et accompagnés d'une page d'introduction.

Introduction

Chapitre I : La peau

1) Structure de la peau

La peau est la première interface entre le corps et son environnement extérieur. Elle sert d'enveloppe protectrice et prévient l'entrée de substances chimiques ou de microorganismes, ainsi que l'évaporation de fluides corporels et la perte de chaleur corporelle (Robinson, 2014). Elle constitue l'organe le plus grand du corps humain. Chez l'homme adulte, sa superficie totale est d'environ 2 m², son épaisseur ne dépasse généralement pas les 2 mm mais elle peut représenter 10 à 20 % du poids corporel total et peser en moyenne entre 4 et 5 (Dréno, 2008; Lai-cheong and McGrath, 2017; Marks and Miller, 2019; Robinson, 2014).

La peau est un tissu mésenchymateux et épithélial complexe composé de multicouches qui peuvent être regroupées dans trois composantes majeures: l'épiderme, le derme et l'hypoderme (Figure 1).

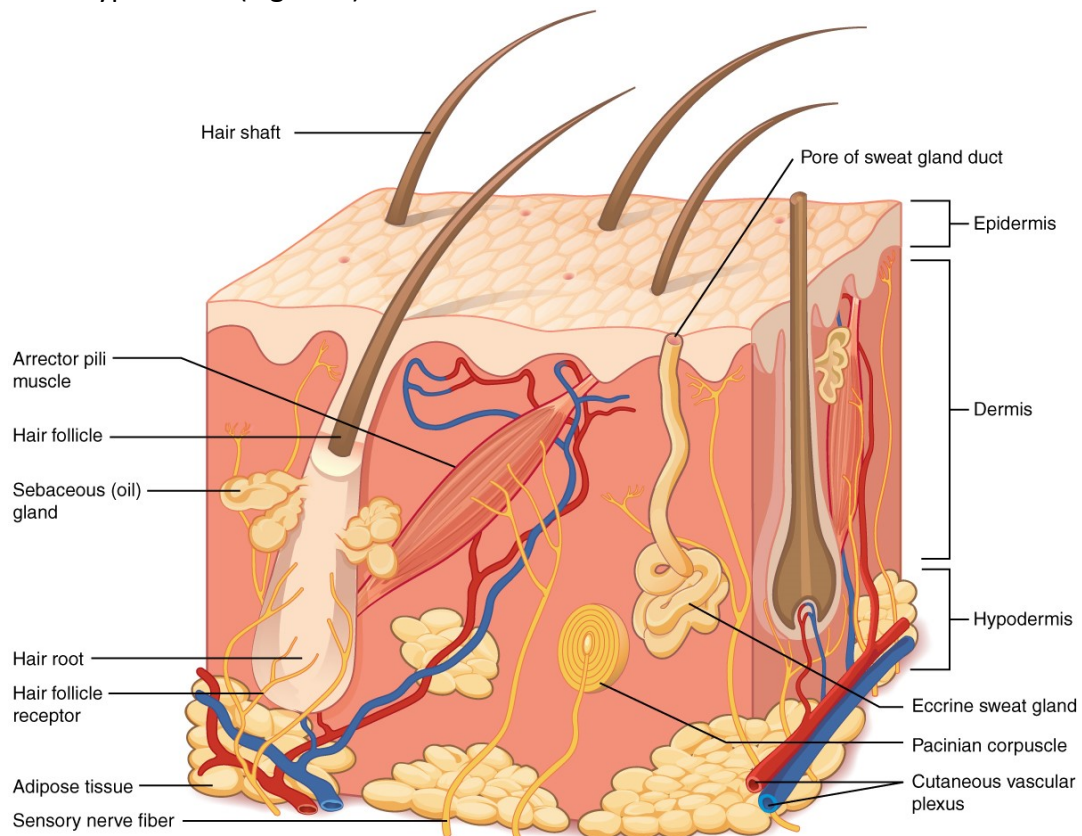


Figure 1: Schéma de la structure de la peau et ses annexes. La peau est composée de deux couches principales : l'épiderme, constitué principalement de cellules épithéliales, et le derme constitué de tissu conjonctif dense et irrégulier abritant entre autres les vaisseaux sanguins, les follicules pileux et les glandes sébacées. En dessous, se trouve l'hypoderme majoritairement composé de tissu conjonctif lâche et de tissu adipeux. (<https://opentextbc.ca/>)

L'épiderme, qui est essentiellement composé de cellules épithéliales, constitue la couche la plus superficielle. Il est supporté par le derme, tissu conjonctif vascularisé contenant des fibres élastiques et des fibres de collagène, qui apporte support et nutrition aux cellules se divisant de l'épiderme. Celui-ci est à son tour supporté par une couche d'épaisseur variable composée de graisse sous-cutanée appelée l'hypoderme. Intégrées dans l'épiderme et le derme se trouvent des annexes spécifiques dont les follicules pileux, les glandes sébacées, les glandes sudoripares et un réseau neuronal complexe. Les ongles sont également considérés comme des annexes cutanées (Lai-cheong and McGrath, 2017; Marks and Miller, 2019; Robinson, 2014).

1) L'épiderme

L'épiderme est la couche la plus externe de la peau (Lai-cheong and McGrath, 2017). Il mesure en moyenne 0,4 mm et peut aller de 0,03 mm là où il est le plus fin (au niveau des paupières) et atteindre 1,5 mm là où il est le plus épais (au niveau des paumes de mains et des plantes de pieds) (Barbieri et al., 2014; Dréno, 2008). L'épiderme constitue 85 % de l'épaisseur totale de la peau en poids (Robinson, 2014). Il est majoritairement composé de kératinocytes (jusqu'à 95 % des cellules), mais comprend également d'autres types cellulaires : les mélanocytes, les cellules de Langerhans et les cellules de Merkel (Lai-cheong and McGrath, 2017).

L'épiderme est divisé en quatre couches principales en fonction du stade de différenciation des kératinocytes. Du plus profond au plus superficiel, on retrouve : la couche basale ou stratum basalis où l'activité prolifératrice des kératinocytes est maximale, la couche spinuse ou stratum spinosum, la couche granuleuse ou stratum granulosum et la couche cornée ou stratum corneum (Barbieri et al., 2014; Dréno, 2008; Lai-cheong and McGrath, 2017) (Figure 2). Le renouvellement total de l'épiderme est effectué en environ 30 à 40 jours (Lai-cheong and McGrath, 2017; Richmond and Harris, 2016).

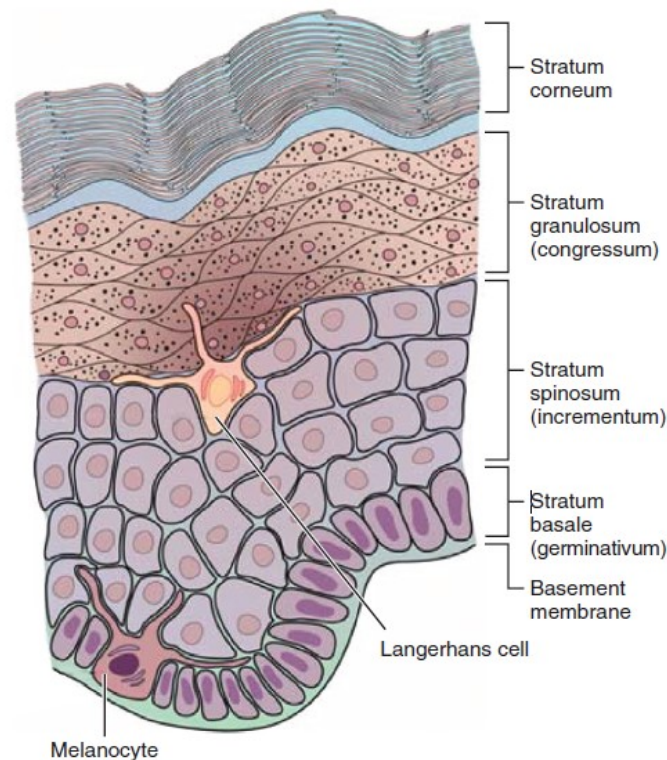


Figure 2: Organisation de l'épiderme humain. L'épiderme est majoritairement composé de kératinocytes mais il contient également d'autres types de cellules épidermiques comme les mélanocytes, les cellules de Langerhans et les cellules de Merkel. Les kératinocytes se différencient de la couche basale jusqu'à la couche cornée où ils forment les cornéocytes. (Schéma modifié par Hoath et Shah, 2017 à partir de Hoath et Leahy, 2006.)

a) Le stratum basalis

Au niveau du stratum basalis, ou couche basale, on ne retrouve qu'une seule couche de cellules qui reposent sur la membrane basale (Barbieri et al., 2014). Elle est constituée de kératinocytes basaux indifférenciés et en prolifération (Marks and Miller, 2019). On peut les classer en trois catégories : les cellules souches de l'épiderme que l'on trouve principalement au niveau des crêtes épidermiques inter-papillaires, les cellules amplificatrices qui vont engendrer des cellules filles qui migreront vers le haut et commenceront leur processus de différenciation et les cellules post-mitotiques qui restent en position basale (Dréno, 2008).

Les kératinocytes de la couche basale sont connectés les uns aux autres par des ponts intercellulaires formés par des desmosomes et à la membrane basale par des hémidesmosomes (Figure 3, Figure 4) (Barbieri et al., 2014).

Les cellules mettent environ deux semaines à migrer de la couche basale jusqu'en haut de la couche granuleuse et deux autres semaines pour traverser le stratum corneum et rejoindre la surface où elles sont finalement éliminées. En cas de blessures et d'inflammations les taux de prolifération et de maturation peuvent cependant être supérieurs (Lai-cheong and McGrath, 2017; Marks and Miller, 2019).

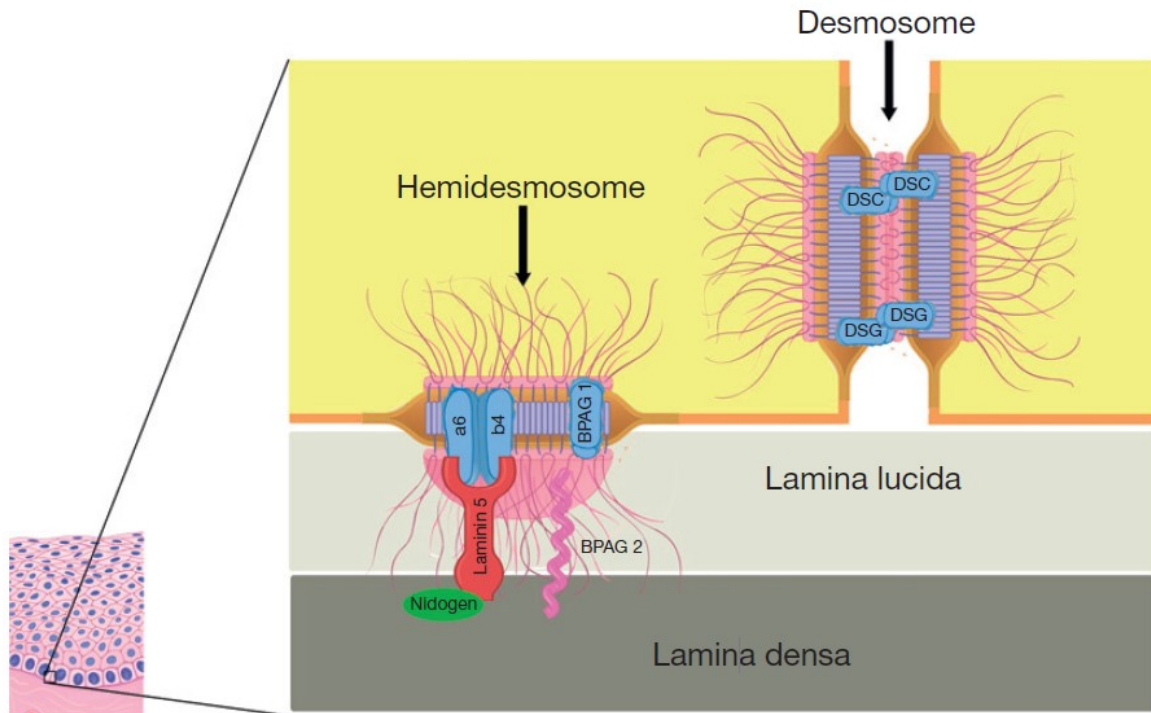


Figure 3: Schéma des molécules d'adhésion de la peau (Barbieri, 2014).

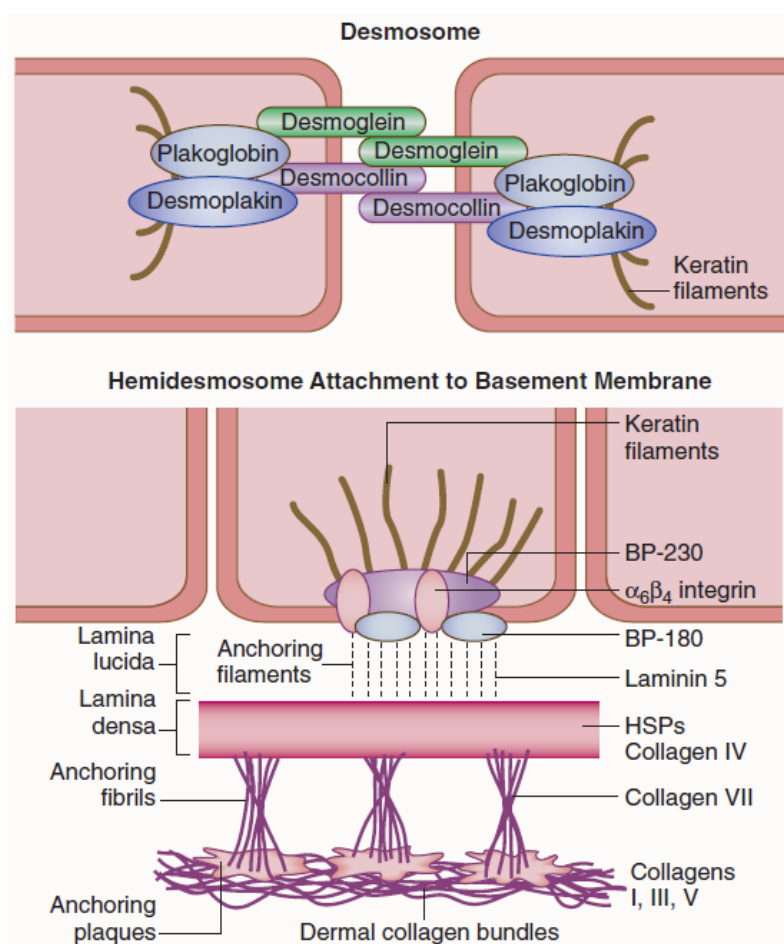


Figure 4: Représentation schématique d'un desmosome et d'un hémidesmosome (Norris, 2012).

b) Le stratum spinosum

La couche spinieuse se situe sur la couche basale et est composée de kératinocytes qui se différencient des cellules basales d'en dessous (Marks and Miller, 2019). Elle est habituellement constituée de cinq à dix couches de cellules (Barbieri et al., 2014).

Les kératinocytes produisent de la kératine, une protéine fibreuse qui correspond au composant majeur de la couche cornée. Le nom de stratum spinosum dérive du mot « épines ». Celles-ci sont visibles par microscopie et se rapportent à des ponts intercellulaires qui relient les kératinocytes entre eux. Ces ultrastructures sont composées de desmosomes (Marks and Miller, 2019) permettant aux kératinocytes d'adhérer les uns aux autres, et ainsi de promouvoir l'intégrité structurale de la peau. Ils sont composés de plusieurs molécules clés de l'adhésion, notamment des protéines transmembranaires, desmoglénines (DSG) et desmocollines (DSC), qui sont liées aux filaments intermédiaires cytoplasmiques via des plakoglobines et des desmoplakines (Figure 4) (Barbieri et al., 2014).

c) Le stratum granulosum

Le stratum granulosum a une épaisseur qui varie de une à dix cellules (Barbieri et al., 2014). Dans cette couche, le processus de différenciation continue et les cellules acquièrent plus de kératine et deviennent plus aplaties et de forme irrégulière (Barbieri et al., 2014; Marks and Miller, 2019).

De plus, elles sont dites granulaires car elles contiennent des granules sombres, facilement visibles par microscopie, qui sont composées de kératohyaline. La kératohyaline contient deux protéines : la profilaggrine, précurseur de la filaggrine, et l'involucrine. La filaggrine joue, comme son nom le suggère, un rôle important dans l'agrégation des filaments de kératine dans le stratum corneum. L'involucrine, qui signifie en latin « enveloppe », joue un rôle dans la formation de l'enveloppe cellulaire des cellules du stratum corneum (Marks and Miller, 2019).

Les cellules granulaires possèdent également des granules lamellaires qui sont visualisables par microscopie électronique. Ils contiennent des polysaccharides, des glycoprotéines et des lipides qui sont extrudés dans l'espace intercellulaire où il est supposé qu'ils vont finalement aider à former le « ciment » qui permet de maintenir ensemble les cellules du stratum corneum (Marks and Miller, 2019).

Des enzymes, notamment de la famille des sérine-protéases, sont spécifiquement exprimés dans les cellules granulaires et seraient responsables de la dégradation des noyaux et organelles intracytoplasmiques en fin de maturation (Marks and Miller, 2019).

d) Le stratum corneum

Le stratum corneum est une barrière semi-perméable qui sert de barrière physiologique contre les agents extérieurs comme les bactéries, les champignons et certains produits chimiques tout en préservant la peau de la perte de liquides et de solutés provenant de l'environnement intérieur (Barbieri et al., 2014). Une transition abrupte se produit entre les cellules viables nucléées, en haut de la couche granulaire, et les cellules mortes de la couche cornée (Marks and Miller, 2019). Les cellules y sont appelées cornéocytes et ont perdu leur noyau et leurs organelles cytoplasmiques (Lai-cheong and McGrath, 2017).

Elles sont larges, plates, en forme de polyèdre avec une enveloppe en forme de plaque comblée de kératine. Elles sont empilées en couches verticales dont l'épaisseur varie de 15 à 22 couches pour la plupart de la surface corporelle mais elle peut atteindre une centaine de couches au niveau de la paume de la main et de la plante du pied (Marks and Miller, 2019).

La membrane plasmique des cornéocytes contient une enveloppe insoluble fortement kératinisée formée par la réticulation de précurseurs protéiques solubles comme l'involucrine et la loritrine. Ceux-ci contribuent à hauteur de 70-85 % à la masse de l'enveloppe kératinisée. Elle contient aussi certains lipides (acides gras, stérols, céramides) relargués par les corps lamellaires dans la partie haute de l'épiderme (Lai-cheong and McGrath, 2017). Les enveloppes kératinisées étroitement serrées permettent de former une couche semi-imperméable et constituent la barrière physique majeure de la peau. Le microbiote cutané peut être considéré comme une autre couche externe de l'épiderme. Son rôle dans la santé humaine et les maladies est actuellement très étudié, il participe notamment à la modulation de la réponse immunitaire aux pathogènes (Marks and Miller, 2019).

Ainsi, l'épiderme est composé de cellules qui se divisent au niveau de la couche basale (cellules basales), de cellules kératinisées en couches successives (kératinocytes) et de cellules dévitalisées remplies de kératine dans le stratum corneum (Marks and Miller, 2019).

e) Les mélanocytes

Les mélanocytes (Figure 5) sont des cellules dendritiques dérivant de la crête neurale localisées dans la couche basale, dans le bulbe pileux et dans la gaine extérieure du follicule pileux (Barbieri et al., 2014; Lai-cheong and McGrath, 2017; Marks and Miller, 2019). Ils sont présents au ratio d'un mélanocyte pour dix cellules de la couche basale, mais peuvent être plus fréquents chez une peau exposée de façon répétée aux radiations ultraviolettes (UV) (Barbieri et al., 2014).

Les mélanocytes synthétisent un pigment : la mélanine à partir de la tyrosine et le stockent dans des organelles subcellulaires : les mélanosomes. La tyrosinase transforme par hydroxylation la L-tyrosine en L-Dopa puis en dopaquinone par oxydation. La dopaquinone est à l'origine des deux types de pigments mélaniques : l'eumélanine (de couleur noir-marron) et la phéomélanine (de couleur jaune orangé) qui coexistent dans la même cellule (Tachdjian et al., 2016).

Les dendrites des mélanocytes s'étendent dans le stratum spinosum et servent de conduits dans lesquels circulent les mélanosomes afin d'être transférés aux kératinocytes avoisinants (Marks and Miller, 2019). Chaque mélanocyte fournit en mélanine environ 30 à 40 kératinocytes (Lai-cheong and McGrath, 2017).

La régulation de la synthèse de la mélanine fait intervenir de nombreux facteurs externes. Parmi eux, un polypeptide provenant de l'hypophyse, l'alpha-Melanocyte Stimulating Hormone, ou α -MSH, agit en se liant à un récepteur MC1R situé sur les mélanocytes. Cette liaison est à l'origine de la stimulation de la tyrosinase par la voie de l'adénylcyclase. Par ailleurs, le facteur de transcription associé à la microphthalmie, ou MITF, est un élément régulateur clé de la pigmentation en relation avec les facteurs environnementaux (ultraviolets, facteurs sécrétés par les fibroblastes et les kératinocytes) (Tachdjian et al., 2016)

Les mélanocytes protègent la peau des UV. En effet, les mélanosomes se situent préférentiellement au-dessus des noyaux des kératinocytes en formant une « casquette de mélanine » ce qui permet de protéger leur ADN. Le même nombre de mélanocytes est observé quelle que soit la couleur de la peau. La différence de pigmentation dépend du nombre et de la taille des mélanosomes, de leur dispersion ainsi que de la nature de la mélanine (eumélanine versus phaeomélanine) (Barbieri et al., 2014; Lai-cheong and McGrath, 2017; Marks and Miller, 2019).

Une peau plus pigmentée possédera plus de mélanosomes et ceux-ci seront de plus grande taille comparativement aux mélanosomes d'une peau plus claire. Une exposition au soleil va stimuler la production de mélanine par les mélanocytes et une dispersion plus importante des mélanosomes (Marks and Miller, 2019).

Le pH de la surface de la peau humaine varie en moyenne entre 4,3 et 5,3 ; et peut même être plus faible pour des peaux très pigmentées car celles-ci contiennent plus de mélanine dont les sous-produits sont acides (Lai-cheong and McGrath, 2017).

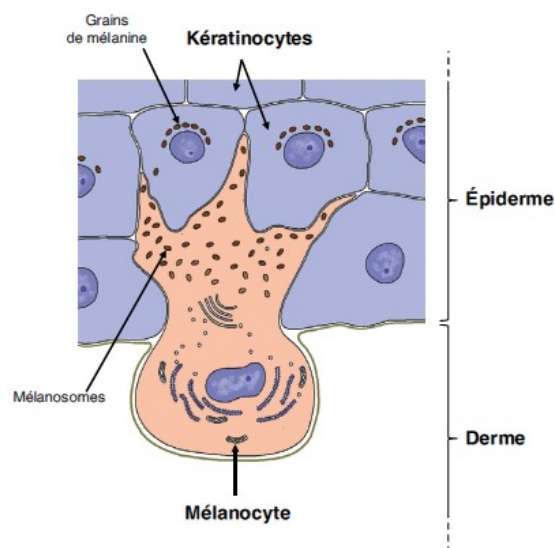


Figure 5: Mélanocyte et kératinocytes. Synthèse de la mélanine dans les mélanosomes au sein du mélanocyte et migration de la mélanine dans les kératinocytes (Tachdjian et al., 2016, illustration par Damien Schoëvaërt).

f) Les cellules de Langerhans

Les cellules de Langerhans sont des cellules dendritiques de l'épiderme qui ont une fonction immunologique (Lai-cheong and McGrath, 2017; Marks and Miller, 2019). Elles migrent depuis les ganglions lymphatiques en fonction des stimulations de l'épiderme (Barbieri et al., 2014). Elles dérivent de la moelle osseuse et représentent environ 5 % des cellules de l'épiderme (Marks and Miller, 2019). Elles sont uniformément réparties au niveau de la couche basale de l'épiderme. Ne possédant pas de desmosomes, elles s'ancrent aux kératinocytes voisins grâce à l'E-cadhérine (Barbieri et al., 2014).

Comme les macrophages tissulaires, elles sont présentatrices d'antigènes grâce auxquels elles vont interagir avec les récepteurs de surface spécifiques des lymphocytes. En tant que tel, les cellules de Langerhans sont donc des composants importants de la barrière immunologique de la peau (Marks and Miller, 2019). En condition physiologique, les cellules de Langerhans phagocytent les antigènes rencontrés dans l'épiderme puis sous-régulent l'E-cadhérine pour se libérer des kératinocytes et migrer jusqu'aux ganglions lymphatiques drainants. Dans les ganglions lymphatiques, les cellules de Langerhans présentent leurs antigènes aux lymphocytes T grâce au complexe majeur d'histocompatibilité (MHC) de classe II. De plus, Le marqueur CD1a des cellules de Langerhans présente les lipides microbiens aux lymphocytes T (Barbieri et al., 2014).

Une repopulation des cellules de Langerhans se fait localement soit par auto-renouvellement soit via des précurseurs de cellules hématopoïétiques. Cependant, en condition d'inflammation, les monocytes circulants jouent également un rôle (Barbieri et al., 2014).

g) Les cellules de Merkel

Les cellules de Merkel (Figure 6) sont des cellules épithéliales neuroendocrines. Elles sont plutôt rares et trouvées au niveau de la couche basale et aux alentours du bulge des follicules pileux (Barbieri et al., 2014). Elles sont plus nombreuses au niveau de la plante des pieds et de la paume de la main et sont connectées aux kératinocytes via les desmosomes (Marks and Miller, 2019). Elles peuvent être associées à un axone nerveux et former une zone de contact ressemblant à une synapse (Barbieri et al., 2014).

Les fonctions des cellules de Merkel ne sont pas encore totalement connues. Une fonction établie est qu'elles peuvent servir de mécanorécepteur à adaptation lente responsables de la sensation tactile fine. Les cellules de Merkel sont présentes sous forme isolée ou en amas (corpuscules tactiles) (Tachdjian et al., 2016). Dans certaines parties de la peau, elles sont entourées de kératinocytes en colonnes et forment une structure épidermale spécifique appelée dôme du toucher (TD ou haarscheibe) (Figure 7) (Xiao et al., 2014). Ces cellules détectent, par leurs microvillosités, les déformations localisées et libèrent des neuromédiateurs vers des axones dont les parties terminales sont amyéliniques et qui se présentent sous forme de disques aplatis. De plus, ce sont des acteurs du système neuroendocrino-immunitaire de la peau (Tachdjian et al., 2016).

Parmi les fonctions neuroendocrines des cellules de Merkel, elles expriment les chromogranines A (Hartschuh et al., 1989a) et B (Hartschuh et al., 1989b) ainsi que la synaptophysine (Ortonne et al., 1988). De plus, elles synthétisent de nombreux polypeptides et hormones neuroactifs comme le peptide intestinal vasoactif (VIP), le peptide relié au gène de la calcitonine (CGRP) (Maksimovic et al., 2013), la protéine neuroendocrine B2 (Garcia-Caballero et al., 1997), la prepro-orexine et les récepteurs à l'orexine 1 et 2 (OX₁R et OX₂R) (Beiras-fernández et al., 2004), la sérotonine (5-HT) (Nordlind et al., 2008; Tachibana et al., 2005), la somatostatine (Vockel et al., 2010), la met-enképhaline, l'octapeptide cholécystokinine (CCK8), le glutamate (Haerberle et al., 2004; Maksimovic et al., 2013) et les catécholamines. La présence de ces signaux suggère la présence de communication paracrine et autocrine dans la peau.

Les cellules de Merkel sont en contact direct avec les kératinocytes du dôme du toucher, et VIP est connu pour stimuler la prolifération des kératinocytes (38), ainsi les cellules de Merkel pourraient être des régulateurs endocriniens de l'épiderme environnant. Elles peuvent aussi influencer les fibroblastes du derme en produisant de la substance P (SP), un peptide pouvant activer la prolifération des fibroblastes de la peau (Hartschuh et al., 1989a; Kahler et al., 1993).

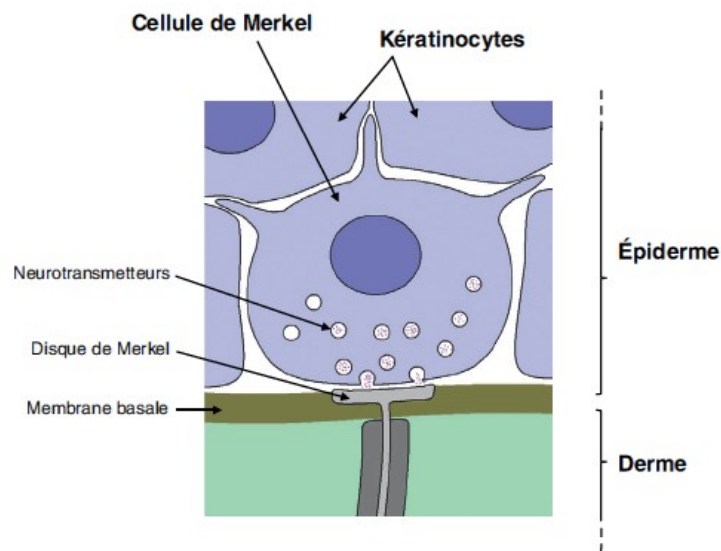


Figure 6: Cellule de Merkel. Libération de neuromédiateurs vers les axones dont la partie terminale se présente sous la forme d'un disque aplati (Tachdjian et al., 2016, illustration par Damien Schoëvaërt).

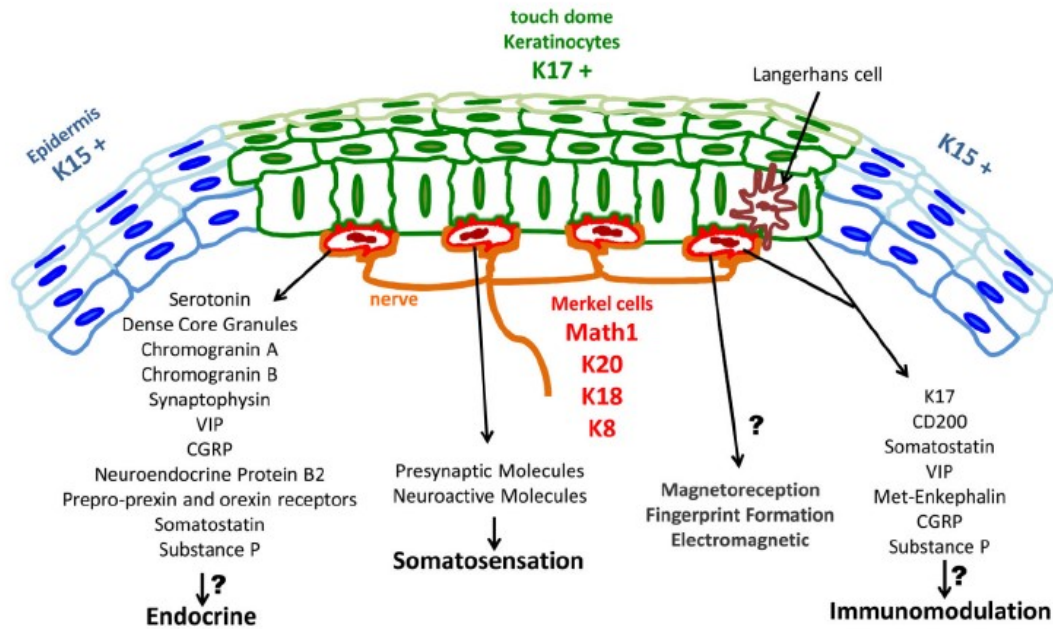


Figure 7: Représentation schématique d'un dôme du toucher. Les cellules de Merkel expriment différents marqueurs impliqués dans diverses fonctions (Xiao et al., 2014).

2) La jonction derme - épiderme ou membrane basale

L'interface entre l'épiderme et le derme est appelée membrane basale. Il est possible de la diviser en deux parties: la zone supérieure est la lamina lucida et la zone inférieure la lamina densa (Figure 8). Les hémidesmosomes du bord supérieur de la lamina lucida contiennent des protéines qui lient les cellules du stratum basalis à la membrane basale. Il y a plusieurs protéines impliquées dans l'intégrité des hémidesmosomes : les antigènes de la pemphigoïde bulleuse 1 et 2 (BPAG1 et BPAG2) et l'intégrine $\alpha 6 \beta 4$ (Figure 3, Figure 4). Elles interagissent avec la kératine intracellulaire ainsi qu'avec des protéines de la membrane basale, notamment la laminine 5 et le collagène de type VII qui s'étend des hémidesmosomes, traverse la lamina lucida et rejoint le collagène de type IV de la lamina densa. Une perturbation de ces protéines, comme c'est le cas dans la pemphigoïde bulleuse, entraînera la formation de cloque au niveau sous-épidermique (Barbieri et al., 2014).

En plus de leurs fonctions structurales, il a été montré que certains composants des hémidesmosomes ont la capacité de servir de signal de transduction, comme l'intégrine $\alpha 6 \beta 4$ qui est capable de moduler l'organisation du cytosquelette, la prolifération, la différenciation et l'apoptose des cellules basales (Barbieri et al., 2014).

Dans la lamina lucida, des filaments d'ancrage relient les hémidesmosomes à la lamina densa. La lamina densa est composée principalement de collagène de type IV agencé de façon à former un réseau en forme de treillis. La nidogène est une petite molécule qui facilite l'adhésion entre la laminine 5 et le collagène de type IV. Les fibrilles d'ancrage qui contiennent du collagène de type VII permettent de lier le collagène de type IV de la lamina densa aux plaques d'ancrage sous-jacentes, au niveau du derme. Ces plaques d'ancrage sont entremêlées aux fibres de collagène de type I et III du derme. De plus, les fibres élastiques

comme l'élaunine et l'oxyalane jouent un rôle mineur dans l'ancrage de la lamina densa au derme (Barbieri et al., 2014).

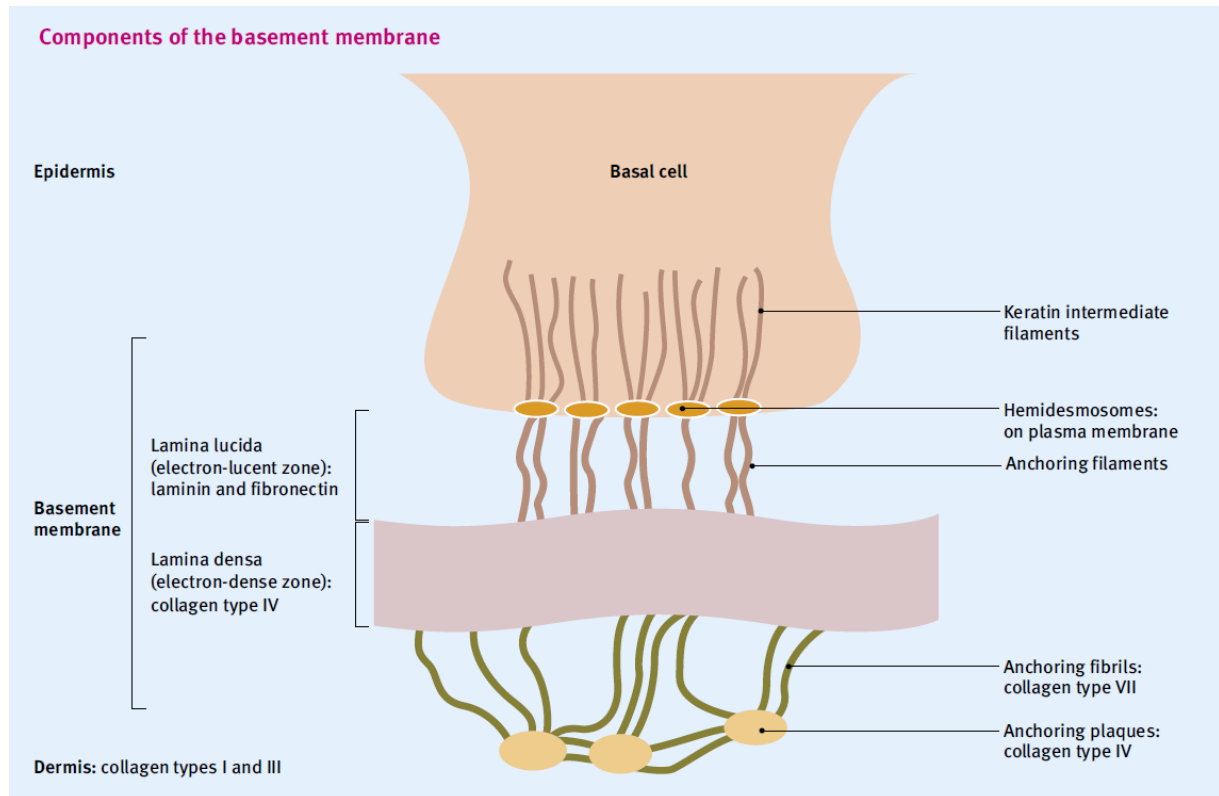


Figure 8 : Schéma représentant les différents composants de la membrane basale (Powell, 2006).

3) Le derme

Le derme est une structure de support dure mais élastique qui contient des vaisseaux sanguins, des nerfs et des annexes cutanées. Il assure l'intégrité structurale et est biologiquement actif de par son rôle de régulateur de différentes fonctions cellulaires (*i.e.* la régénération tissulaire) (Marks and Miller, 2019). L'épaisseur du derme varie entre 1 et 4 mm, il peut donc être jusqu'à 20 fois plus épais que l'épiderme, notamment au niveau du dos où il mesure 3 à 4 millimètres (Dréno, 2008; Lai-cheong and McGrath, 2017; Marks and Miller, 2019).

Il peut être divisé en deux parties : le derme papillaire qui est en contact avec la membrane basale qui comporte beaucoup de vaisseaux sanguins et de terminaisons nerveuses sensorielles, et le derme réticulaire qui est plus important et est en contact avec l'hypoderme sous-jacent (Lai-cheong and McGrath, 2017).

La matrice du derme est principalement composée de fibres de collagène (composant majeur), de fibres élastiques et de matrice extrafibrillaire (anciennement dénommée substance fondamentale) synthétisée par les fibroblastes (Marks and Miller, 2019). Les fibroblastes ont également des fonctions paracrine et autocrine, ils peuvent réguler la prolifération des kératinocytes impliqués dans la cicatrisation en produisant des facteurs de croissance et des cytokines dont le facteur de croissance des kératinocyte (KGF),

le facteur de croissance des fibroblastes 7 (FGF7), le facteur de croissance transformant β (TGF- β), le facteur de croissance des hépatocytes (HGF), l'interleukine 6 (IL-6), le facteur stimulant les colonies de granulocytes et macrophage (GM-CSF) (Barbieri et al., 2014; Boxman and Ruwhof, 1996; Smola et al., 1993; Waelti et al., 1992; Werner et al., 2007).

En plus des fibroblastes, le derme comporte également d'autres types cellulaires : des mastocytes, des plasmocytes, des lymphocytes, des adipocytes, des cellules dendritiques et des histiocytes (Lai-cheong and McGrath, 2017; Robinson, 2014). Les histiocytes sont des cellules présentatrices d'antigènes qui phagocytent et dégradent les substances étrangères et présentent les antigènes aux lymphocytes T. Les mastocytes sont distribués à proximité des vaisseaux sanguins du derme et sont responsable de la sécrétion de chimioattractants comme les histamines lors de réaction allergique (Lai-cheong and McGrath, 2017).

Le collagène (notamment de type I et III) correspond à 70 % du poids sec de la peau (Lai-cheong and McGrath, 2017; Marks and Miller, 2019). Les fibres élastiques et de collagène sont des protéines fibreuses qui forment une matrice solide. Dans la partie supérieure du derme (derme papillaire), les fibres de collagène sont fines et agencées de manière lâche. Dans le reste du derme (derme réticulaire), les fibres sont épaisses et compactes (Marks and Miller, 2019).

Les fibres élastiques sont principalement localisées dans le derme réticulaire où elles sont fines et arrangées de façon plus lâche que les fibres de collagène (Marks and Miller, 2019).

La matrice extrafibrillaire remplit l'espace entre les fibres. Il s'agit d'une substance non fibreuse faite de différentes molécules de mucopolysaccharide, généralement appelées protéoglycanes ou glycoaminoglycanes. La matrice extrafibrillaire rend le derme moins rigide ce qui facilite les mouvements de fluides, molécules et cellules inflammatoires (Marks and Miller, 2019).

a) Le système nerveux cutané

La peau est un organe sensoriel majeur. Les trois compartiments de la peau, l'hypoderme, le derme et l'épiderme (sauf la couche cornée), sont innervés. Des fibres motrices innervent les vaisseaux, le muscle arrecteur du poil et les glandes sudoripares dans le derme (Tachdjian et al., 2016). La peau permet la sensation du touché et la perception de la pression, de la température et de la douleur. Ces sensations sont détectées par la présence dans la peau d'un grand nombre de récepteurs sensitifs, qui sont les prolongements des neurones pseudo-unipolaires des ganglions rachidiens (ou ganglions spinaux) (Figure 9) qui réagiront en fonction de différents stimuli (Dréno, 2008; Marks and Miller, 2019; Tachdjian et al., 2016).

Ils se présentent sous forme de terminaisons nerveuses libres (récepteurs non encapsulés) ou de structures comportant des capsules conjonctives (récepteurs encapsulés). Dans ce cas, ces récepteurs sont entourés d'une structure particulière et d'une capsule périneurale, ces éléments renforçant la transduction dans les axones (Tachdjian et al., 2016).

Les récepteurs non encapsulés correspondent :

- aux cellules tactiles de Merkel à l'origine de la sensibilité tactile fine (Figure 6) ;

- aux terminaisons nerveuses libres du derme papillaire et des couches inférieures de l'épiderme : ces fibres sont des fibres thermoréceptrices et nociréceptrices (perception de la douleur) ;

- aux fibres nerveuses sensibles au niveau de la racine des poils.

Les récepteurs encapsulés sont des mécanorécepteurs tactiles. Les corps cellulaires des neurones correspondants sont les neurones pseudo-unipolaires des ganglions rachidiens. Ils sont en relation avec des cellules d'origine schwannienne et sont entourés d'une capsule conjonctive. Parmi eux, citons (Figure 10) :

- les corpuscules de Wagner-Meissner, qui sont des corpuscules présents dans les papilles dermiques de la peau épaisse et dans la couche papillaire des extrémités des doigts, des paumes des mains et des plantes des pieds. Ce sont des mécanorécepteurs sensibles au contact léger à la pression. Ils sont formés de cellules de Schwann organisées en pile, de fibres de collagène qui s'attachent à la membrane basale de l'épiderme, d'une capsule périneurale à leur base, d'axones terminaux organisés en spirales ;

- les corpuscules de Vater-Pacini, qui sont de volumineuses structures ovalaires situées dans le derme réticulaire dans l'hypoderme. Ils sont spécialisés dans la perception de vibrations, de pressions, du toucher grossier et de mouvements. Ils sont composés d'une capsule externe contenant des cellules de Schwann organisées en lamelles concentriques, de fibres de collagène, et, au centre, d'un axone amyélinique ramifié ;

- les corpuscules de Ruffini, sont d'autres mécanorécepteurs encapsulés sensibles aux pressions qui se trouvent dans le derme. Quelques cellules d'origine schwanniennes entourent la fibre nerveuse. Les ramifications nerveuses sont liées à des fibres de collagène. Ces structures sont entourées d'une capsule périneurale (Tachdjian et al., 2016).

Les terminaisons nerveuses libres pénétrant dans l'épiderme comprennent des mécanorécepteurs C qui sont sensibles à la pression mais peu à l'étirement ; des thermorécepteurs qui sont sensibles au chaud et au froid et répartis dans toute la peau ; des nocicepteurs ou récepteurs à la douleur qui sont sensibles au pincement, à la piqûre, aux températures supérieures à 40°C ou inférieure à 20°C. Par contre, ils ne sont généralement pas sensibles aux stimuli des mécanorécepteurs (Dréno, 2008).

L'innervation de la peau est segmentée avec un chevauchement important des différents segments (Marks and Miller, 2019).

Le système nerveux cutané est composé de quatre types de fibres nerveuses sensorielles (A α , A β , A δ et C)(Alvarez and Fyffe, 2000) (Figure 11). Les fibres A α et A β sont impliquées dans la perception sensorielle. Les fibres A δ et les fibres C sont impliquées dans la transmission des informations thermiques, chimiques et biologiques (agents toxiques, allergènes, protéases, microorganismes) (Lawson 2002) , ainsi que dans la transmission de la douleur (Steinhoff et al., 2003). La nature des récepteurs spécifiques aux extrémités des fibres nerveuses joue un rôle important dans la fonction des nerfs sensoriels (Tableau 1).

Dans le cas d'une inflammation, les nocicepteurs à l'extrémité libre des fibres sont sensibilisés et/ou activés. Si l'inflammation devient chronique, une activation prolongée des nocicepteurs conduit à une stimulation neuronale continue et au développement de l'innervation. C'est pourquoi, dans le cas d'une inflammation cutanée suite à une lésion (Pincelli et al., 1993; Pergolizzi et al., 1998), un cancer, une cicatrisation (Engin 1998) ou une

surexposition aux UV (Spiro *et al.*, 1987), l'innervation de la peau par les fibres nerveuses sensorielles C et A δ est plus importante.

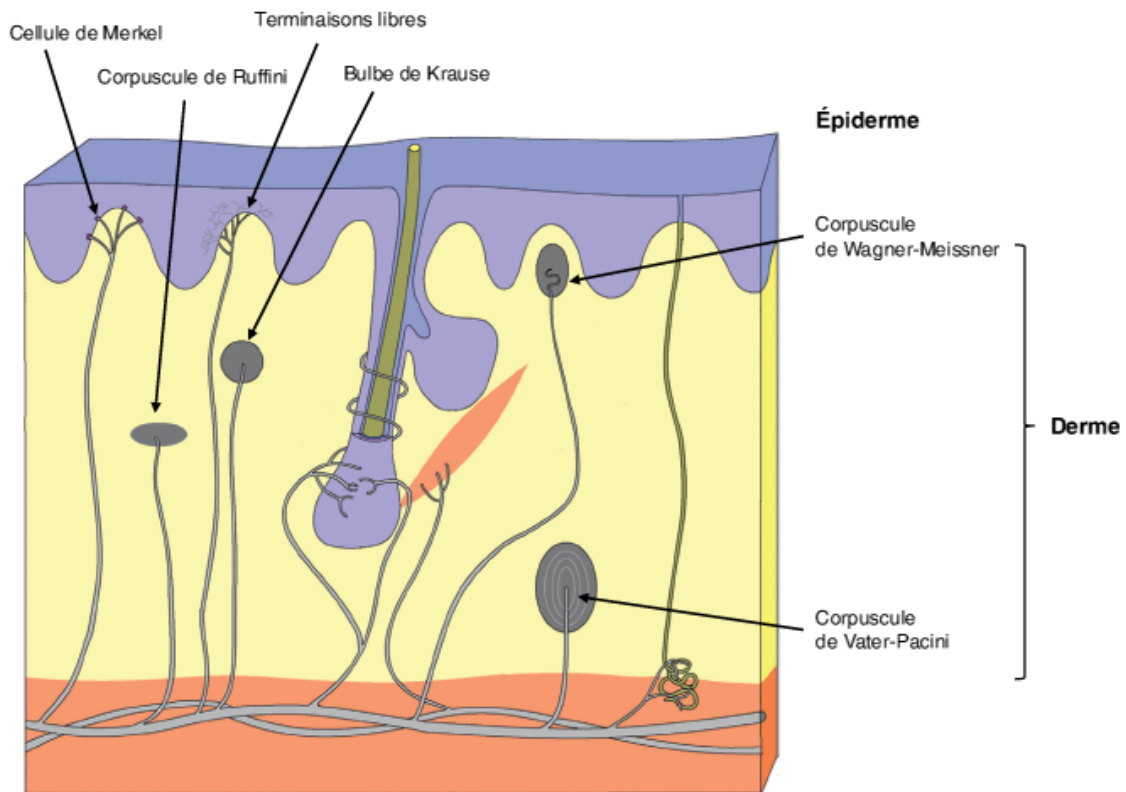


Figure 9 : Schéma de l'innervation de la peau (Tachdjian *et al.*, 2016, illustration par Damien Schoëvaërt)

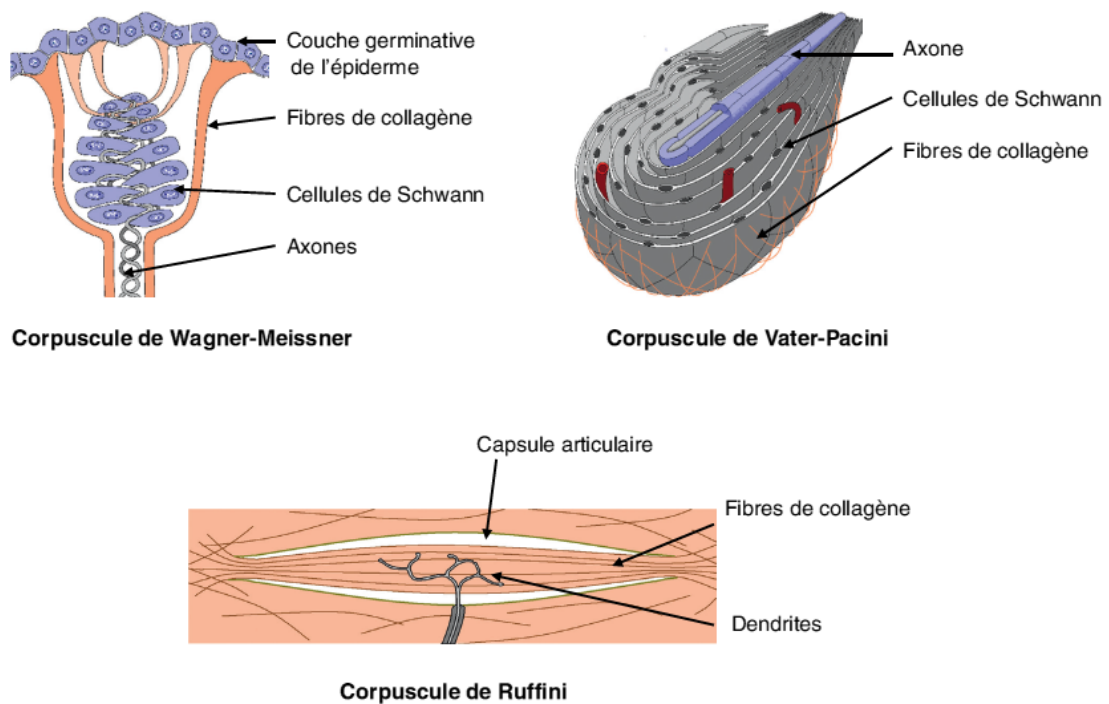


Figure 10: Les récepteurs encapsulés au niveau du derme peau (Tachdjian *et al.*, 2016, illustration par Damien Schoëvaërt)

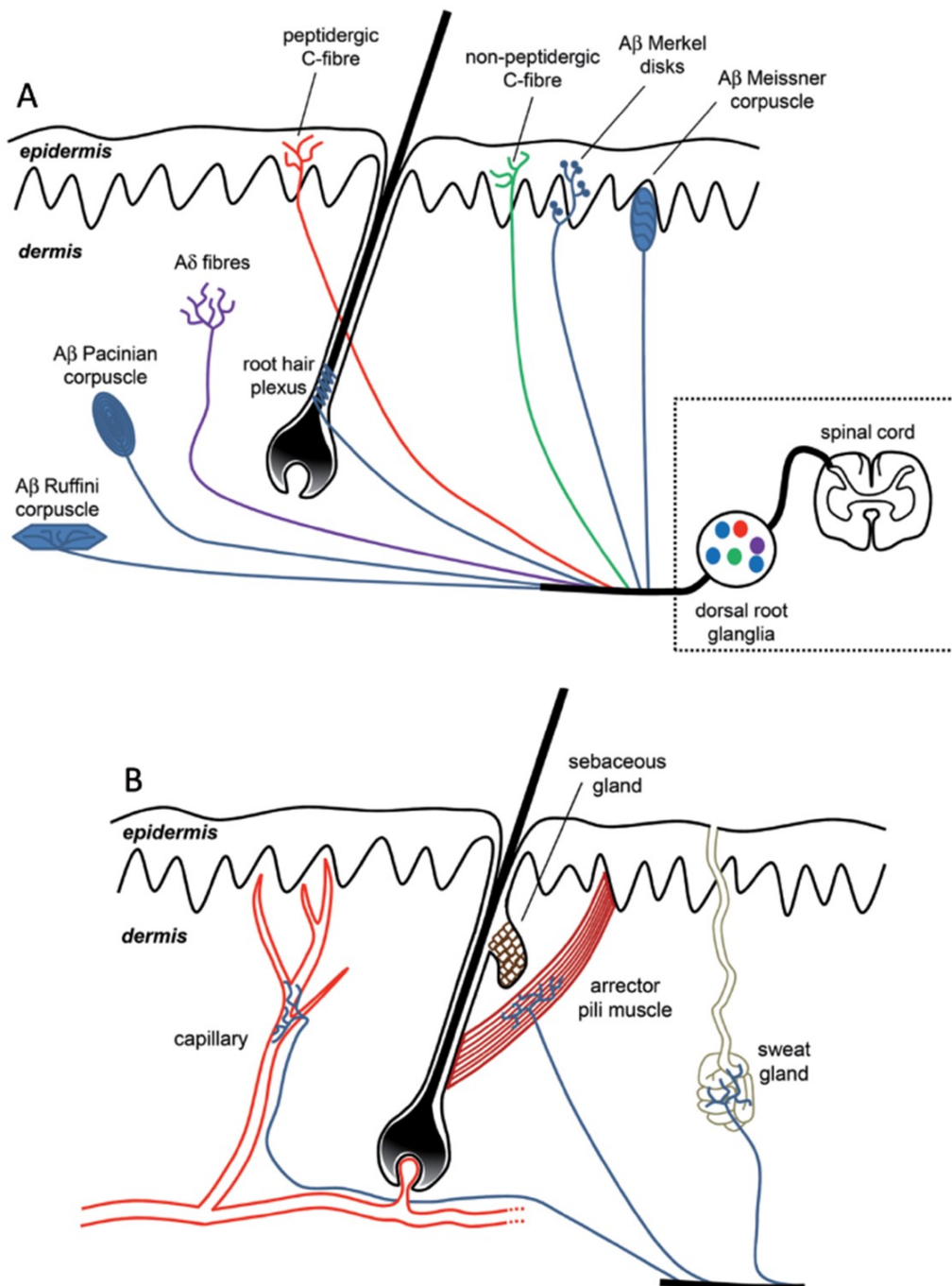


Figure 11: Représentation schématique de l'innervation de la peau. A) Les nerfs sensoriels cutanés proviennent de corps cellulaires localisés dans les ganglions de la racine dorsale et forment plusieurs sous-types de terminaisons nerveuses. Elles permettent de détecter et de ressentir diverses sensations comme la douleur, la démangeaison, les variations de températures, la pression et les vibrations. Les stimuli sensoriels peuvent provenir de peau poilue ou glabre (e.g. la peau des paumes) ; cependant, des distributions et densités de mécanorécepteurs différentes (e.g. disques de Merkel, corpuscules de Meissner) permettent aux peaux glabres d'être spécialisées dans le toucher de précision avec une forte acuité spatiale. Les corpuscules de Vater-Pacini et les corpuscules de Ruffini sont habituellement localisés en profondeur du derme tandis que les corpuscules de Meissner sont trouvés préférentiellement dans le derme papillaire. Les fibres Aδ modérément myélinisées sont trouvées à

travers le derme tandis que seules les terminaisons libres constituées de fibres C amyéliniques et les disques de Merkel sont capables d'atteindre l'épiderme. Dans la peau poilue, des plexus nerveux autour des follicules pileux sont aussi impliqués dans la mécanoréception. B) L'innervation autonome cutanée est composée de fibres nerveuses adrénorégiques innervant les capillaires, le muscle arrecteur du poil et les glandes sudoripares apoclines (non présentes sur le schéma). Les glandes sudoripares eccrines sont, elles, innervées par des fibres nerveuses cholinergiques.

Tableau 1: Caractéristiques neurophysiologiques des fibres nerveuses sensorielles cutanées (Mijouin, 2012, d'après Roosterman et al., 2006).

Type de terminaison/récepteur	Caractéristiques anatomiques	Fibres	Localisation	Fonction
Terminaisons nerveuses libres	Faiblement spécialisées	C, A δ	Peau	Douleur Température Proprioception générale
Corpuscule de Meissner	Encapsulées entre les papilles dermiques	A β	Peau glabre	Proprioception Pression dynamique
Corpuscule de Pacini	Encapsulées en lamelles d'oignon	A β	Tissu sous-cutané	Pression, vibrations dynamiques
Disques de Merkel	Encapsulées et associées à des cellules libérant des peptides	A β	Peau et follicules pileux	Proprioception fine et statique
Corpuscule de Ruffini	Encapsulées et orientées dans le sens des lignes d'étirement	A β	Peau	Etirement de la peau

b) Les vaisseaux sanguins

La vascularisation du derme est constituée de deux structures majeures: un plexus vasculaire superficiel et un plexus vasculaire profond. Le plexus vasculaire superficiel définit la limite entre le derme papillaire et le derme réticulaire. Il contient des artérioles et des veinules anastomosées avec des boucles de capillaires qui s'étendent dans chaque papille dermique. Le plexus vasculaire profond délimite la frontière entre le derme réticulaire et l'hypoderme. Il contient des vaisseaux de diamètre plus important qui se connectent au plexus superficiel via les vaisseaux verticaux du derme réticulaire et aux branches vasculaires des septa fibreux de l'hypoderme (Barbieri et al., 2014).

Le flux sanguin peut varier de 1 à 150 mL / 100 g de peau / minute. Le contrôle de ce flux sanguin est à la fois systémique, via des mécanismes neuraux et hormonaux, et local. La vasoconstriction est médiée via des récepteurs adrénorégiques α et la vasodilatation via les récepteurs adrénorégiques β au niveau des artérioles et des anastomoses artério-veineuses. On peut citer comme exemples de vasoconstricteurs systémiques (hormonaux) l'adrénaline, la noradrénaline, la 5-HT, la thromboxane A2 et la prostaglandine F2 α ; et comme vasodilatateurs la prostaglandine E1, I2, l'histamine et la bradykinine (Venus et al., 2011).

Les vaisseaux sanguins de la peau remplissent deux fonctions : la nutrition et la régulation de la température. L'épiderme n'a pas d'apport sanguin intrinsèque et dépend ainsi de la diffusion des nutriments et de l'oxygène des vaisseaux du derme papillaire. Les vaisseaux sanguins du derme approvisionnent également le tissu conjonctif et les structures annexes se trouvant dans le derme. La régulation de la température est permise grâce à des transferts entre les plexus. Une augmentation du flux sanguin dans le plexus superficiel entraîne une baisse de la température tandis qu'un déplacement du sang vers le plexus profond permet de conserver la chaleur (Marks and Miller, 2019).

4) Les annexes cutanées

Les annexes cutanées sont les glandes sudoripares eccrines et apocrines, les follicules pileux, les glandes sébacées et les ongles. Elles sont toutes dérivées de l'épiderme et exceptés les ongles, sont localisées dans le derme (Marks and Miller, 2019) (Figure 12).

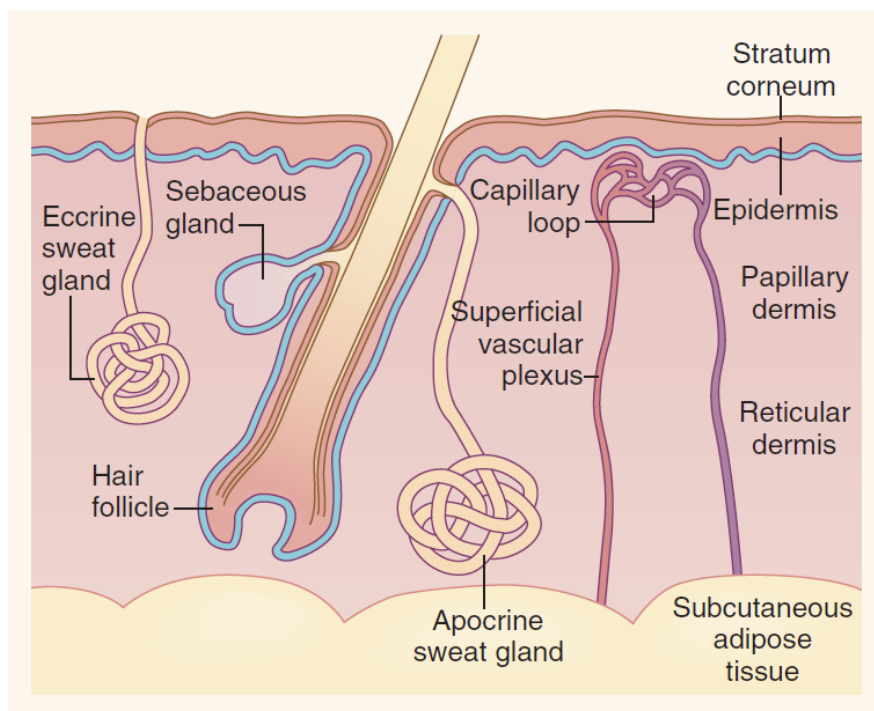


Figure 12 : Schéma des annexes cutanées (Norris, 2012).

a) Les glandes sudoripares eccrines

Pour les personnes physiquement actives et celles vivant dans des pays chauds, les glandes sudoripares eccrines sont, d'un point de vue physiologique, l'annexe cutanée la plus importante. Elles sont activées par des stimuli thermiques et émotionnels. L'innervation cholinergique est responsable des sécrétions eccrines physiologiques. Les glandes sudoripares eccrines aident à la régulation de la température corporelle en excréant de la sueur à la surface de la peau où le processus de refroidissement par évaporation a alors lieu (Marks and Miller, 2019).

Deux à trois millions de glandes sudoripares eccrines sont réparties sur l'ensemble de la surface du corps et ont une capacité totale de sécrétion de 10 L de sueur par jour (Marks and Miller, 2019). Les glandes sudoripares eccrines sont constituées de trois segments : le canal intraépidermal, le canal intradermal et la partie sécrétrice (Barbieri et al., 2014). La partie sécrétrice est un tubule enroulé sur lui-même localisé en profondeur du derme. La sueur est transportée à travers le derme via un canal qui se termine par une partie également enroulée au niveau de l'épiderme. La sueur est isotonique par rapport au plasma dans la partie glandulaire mais elle devient hypotonique quand elle arrive à la surface de la peau car les électrolytes sont réabsorbés (Marks and Miller, 2019).

De plus, des cytokines et des enzymes protéolytiques peuvent être trouvées dans les sécrétions eccrines, suggérant un rôle dans l'immunité cutanée. Pour finir, il a été mis en évidence qu'elles auraient également un rôle de réservoir de cellules et participeraient ainsi à la cicatrisation et à la réépithélialisation (Barbieri et al., 2014).

b) Les glandes sudoripares apocrines

Chez l'homme, les glandes sudoripares apocrines n'ont pas de fonction connue bien définie même si elles participent à l'odeur corporelle. L'odeur résulte en réalité de l'action des bactéries présentes à la surface de la peau (Marks and Miller, 2019). Elles vont agir sur les lipides et les protéines contenus dans la sueur excrétée par les glandes apocrines, qui était jusque-là sans odeur, et produire des molécules volatiles odorantes. Alors que chez les mammifères inférieurs les sécrétions apocrines agissent comme des phéromones, chez l'homme cette fonction n'a pas été vraiment mise en évidence et celles-ci pourraient représenter un vestige évolutif (Barbieri et al., 2014).

Les glandes sudoripares apocrines sont principalement localisées au niveau des régions axillaires et ano-génitale (Marks and Miller, 2019). Elles sont, comme les glandes sudoripares eccrines, constituées de trois segments : le canal intraépidermal, le canal intradermal et la partie sécrétrice (Barbieri et al., 2014). La partie sécrétrice de la glande apocrine est également un tube enroulé sur lui-même situé en profondeur du derme. Cependant, tandis que dans les glandes eccrines les cellules sécrétrices restent intactes, dans les glandes apocrines les cellules sécrétrices sont « décapitées » de leur portion lumineuse (apicale) qui fait partie à part entière du produit de sécrétion (Marks and Miller, 2019). Ces cellules sont innervées par des fibres adrénergiques et cholinergiques et sont inactives jusqu'à la puberté (Barbieri et al., 2014). Le canal apocrine draine ensuite la sueur vers la partie médiane du follicule pileux, grâce auquel celle-ci peut alors rejoindre la surface cutanée (Marks and Miller, 2019).

c) Le follicule pileux

Chez la plupart des mammifères, les poils ont une fonction de protection (Marks and Miller, 2019). L'homme en possède jusqu'à 5 millions (Lai-cheong and McGrath, 2017), répartis sur toute la surface du corps, exceptés les plantes des pieds et les paumes des mains (Marks and Miller, 2019).

Les poils sont de trois types :

- le lanugo, un duvet très fin et soyeux qui recouvre le corps des nouveaux nés et sera perdu peu de temps après la naissance ;
- le duvet, qui correspond à des poils fins et courts, peu colorés et à peine remarquable, il recouvre presque tout le corps ;
- les poils terminaux, qui sont plus longs, plus épais et plus foncés. Les poils terminaux sont à certains endroits influencés par des hormones et n'apparaissent qu'à la puberté (e.g., les poils du pubis, des aisselles et les poils de barbe pour les hommes) (Lai-cheong and McGrath, 2017; Marks and Miller, 2019).

Le follicule pileux est une structure épithéliale complexe (Figure 13). Il est entouré d'une gaine extérieure qui aide à protéger le poil en cours de croissance et d'une gaine interne qui permet à la tige du poil d'être en contact avec la glande sébacée. La base du follicule pileux est constituée de derme papillaire qui contient de nombreux vaisseaux sanguins et nerfs sensitifs (Lai-cheong and McGrath, 2017).

Un follicule pileux peut être vu comme une invagination de l'épiderme, avec une population de cellules au fond (bulbe pileux) qui se répliquent de manière plus active que les cellules basales normales de l'épiderme. Ces cellules constituent la matrice du follicule. Comme pour les cellules basales de l'épiderme, les cellules de la matrice commencent par se diviser puis se différencient et forment finalement la tige du poil. Les mélanocytes de la matrice participent eux à la pigmentation, leur quantité déterminant la couleur du poil (Marks and Miller, 2019).

Les cellules de la matrice continuant de se diviser, le poil est poussé vers l'extérieur et traverse l'épiderme à une vitesse pouvant atteindre 1 cm par mois. La croissance du poil d'un follicule est cyclique (Figure 14) avec une phase de croissance (anagène), une phase transitoire (catagène) et une phase de repos (télogène). La longueur des phases varient d'une région du corps à l'autre. Sur le cuir chevelu, par exemple, la phase anagène dure environ trois ans, la phase catagène environ trois semaines et la phase télogène environ trois mois. La phase anagène varie également d'un individu à l'autre. A la fin de cette phase, la croissance s'arrête et le follicule pileux entre dans la phase catagène puis télogène, durant lesquelles la partie matricielle et les deux-tiers inférieurs du follicule pileux se dessèchent et le poil est perdu. Ensuite, grâce à une interaction des cellules souches du follicule pileux et du mésenchyme, une nouvelle matrice se forme au fond du follicule et le cycle se répète. Quel que soit le moment, 80 à 90 % des cheveux sont en phase anagène et 10 à 20 % sont en phase télogène, ainsi une perte normale de cheveux est comprise entre 25 et 100 par jour (Marks and Miller, 2019).

Comme visible sur la Figure 12, le follicule pileux est incliné dans le derme. Il est lié au muscle arrecteur du poil. Quand ce muscle se contracte, le poil se redresse en position verticale donnant à la peau un aspect de « chair de poule ». Les cellules souches du follicule pileux se trouvent dans le « bulge » du follicule, au niveau de la zone d'insertion du muscle arrecteur du poil, et dans le derme papillaire. Les cellules souches sont importantes pour la reconstitution de la partie non permanente du follicule pileux et jouent un rôle dans la reconstitution des cellules de l'épiderme (Marks and Miller, 2019).

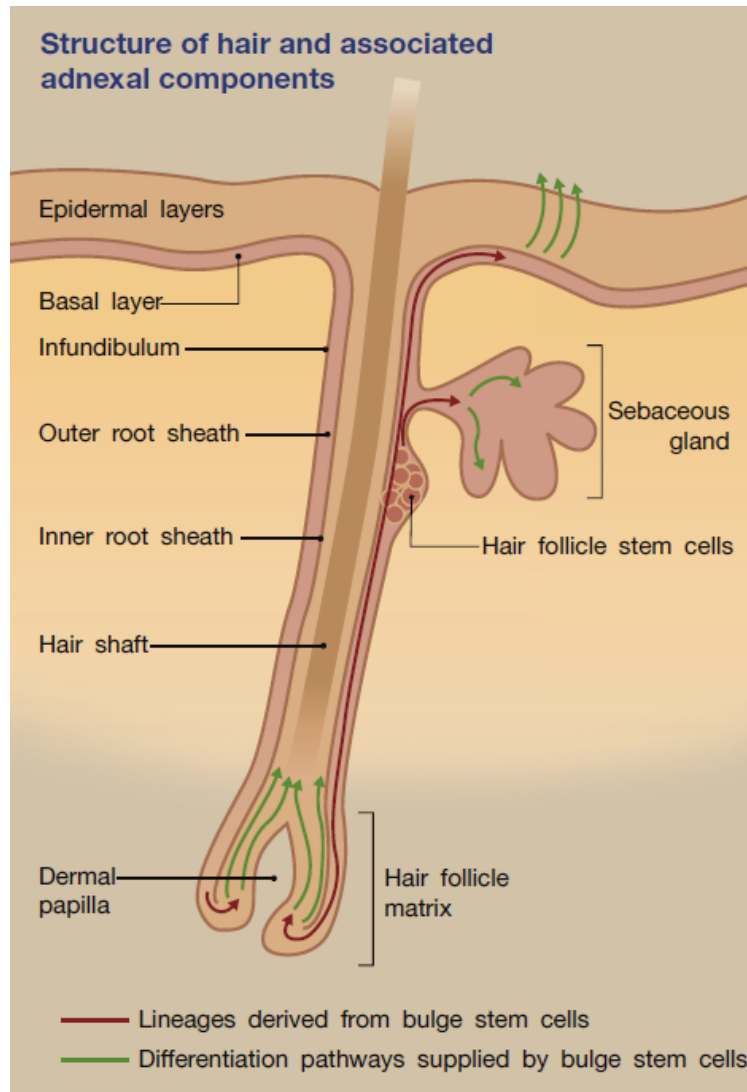


Figure 13 : Structure d'un follicule pileux (Lai-Cheong et McGrath, 2017).

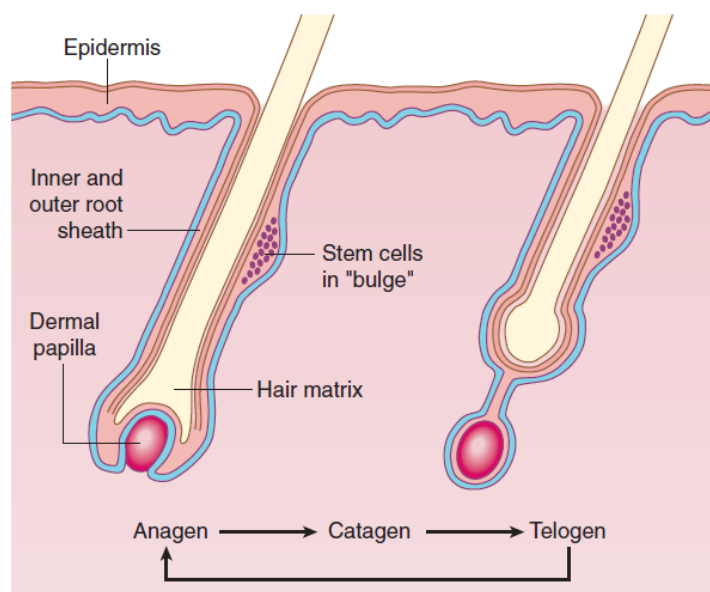


Figure 14 : Cycle du follicule pileux (Norris, 2012).

d) Les glandes sébacées

Les glandes sébacées produisent une substance huileuse appelée sébum et dont la fonction n'est pas totalement connue. En effet, la peau des enfants, les plantes de pieds et les paumes de mains des adultes fonctionnent très bien sans sébum. Les glandes sébacées font partie de l'unité pilosébacée et se trouvent partout où il y a des follicules pileux. De plus, des glandes sébacées ectopiques sont souvent trouvées au niveau des muqueuses, où elles peuvent former des papules jaunes appelées grains de Fordyce. Dans la peau, les glandes sébacées sont principalement trouvées au niveau du cuir chevelu et du visage, et de façon plus modérée au niveau de la partie supérieure du tronc (Marks and Miller, 2019).

La taille et l'activité sécrétrice de ces glandes sont sous le contrôle des androgènes. Chez les nouveaux nés, les glandes sébacées sont agrandies en réponse aux hormones maternelles, mais elles vont ensuite rétrécir au cours des mois qui suivent. Elles s'agrandiront de nouveau lors de la préadolescence par stimulation via les androgènes surrénaliens et atteindront leur taille maximale à la puberté, lorsque les androgènes gonadaux seront produits (Marks and Miller, 2019).

Les cellules des glandes sébacées sont chargées de lipides et totalement sécrétées (sécrétion holocrine) pour former le sébum. La majorité des lipides présents dans les cellules des glandes sébacées sont des triglycérides (Marks and Miller, 2019). Plus précisément, les sécrétions contiennent des triglycérides, des esters cireux, du squalène, du cholestérol et des acides gras (Norris, 2012). A partir des glandes sébacées, le sébum est drainé dans la lumière du follicule pileux puis sécrété à la surface de la peau (Marks and Miller, 2019). Dans les zones où se trouvent des glandes sébacées non associées à un poil (*e.g.* le gland du pénis, les petites lèvres, les lèvres et les paupières), elles s'ouvrent directement à la surface de la peau (Norris, 2012).

e) Les ongles

Tout comme les poils, les ongles sont faits de kératine et se forment à partir d'une matrice de cellules épidermales en division. Par contre, les ongles sont durs et plats et reposent de façon parallèle à la surface de la peau. Situés à l'extrémité des doigts et des orteils, ils facilitent une préhension fine et précise. L'ongle est transparent et composé de kératine. Son épaisseur est généralement comprise entre 0,3 et 0,65 mm (Marks and Miller, 2019). Il grandit à une vitesse constante de 0,1 mm / jour au niveau des doigts et un peu plus lentement au niveau des orteils (Lai-cheong and McGrath, 2017; Marks and Miller, 2019).

Quatre zones épithéliales sont associées à l'ongle : (Figure 15)

- le pli proximal de l'ongle qui aide à protéger la matrice. Le stratum corneum à cet endroit forme la cuticule.

- la matrice qui produit l'ongle à partir de cellules se divisant et se kératinisant rapidement. La majorité de la matrice se trouve à la base du pli proximal de l'ongle, mais pour certains doigts (en particulier le pouce) elle peut s'étendre sous l'ongle où elle est largement visible et forme une lunule blanche (partie en demi-lune à la base de l'ongle). La partie la plus proximale de la matrice forme le dessus de l'ongle tandis que la partie la plus distale forme le dessous de l'ongle.

- l'épithélium du lit de l'ongle qui produit une faible quantité de kératine et devient fortement adhérent au-dessous de l'ongle. La couleur rose des ongles est due à la vascularisation du derme du lit de l'ongle.

- l'épiderme de l'hyponychium se trouvant sous le bord distal et libre de l'ongle. Le stratum corneum forme à cet endroit une cuticule qui permet de joindre le lit distal de l'ongle et le plat de l'ongle (Marks and Miller, 2019).

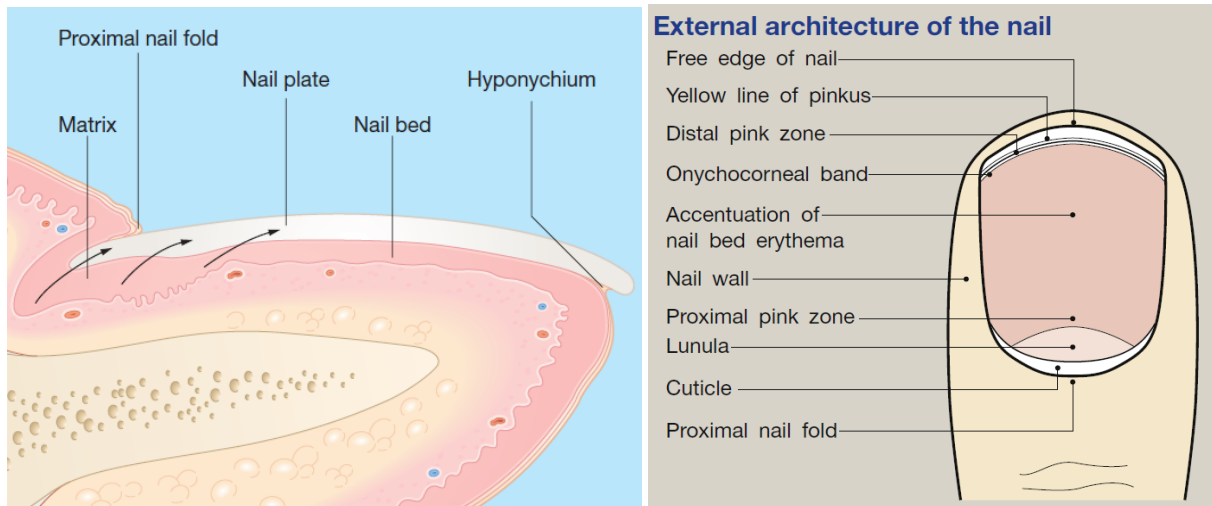


Figure 15 : Schéma d'un ongle de profil (Marks and Miller, 2019) (a) et vu du dessus (Lai-Cheong et McGrath, 2017) (b).

5) L'hypoderme

L'hypoderme est la couche la plus interne de la peau (Lai-cheong and McGrath, 2017). Il s'agit d'une couche de graisse sous-cutanée reliant le derme et le fascia sous-jacent. Elle aide à isoler le corps du froid, à protéger les tissus profonds des traumatismes contondants et sert de réserve d'énergie pour le corps. (Dréno, 2008; Marks and Miller, 2019)

Les adipocytes biologiquement actifs jouent aussi un rôle dans la communication hormonale, comme le prouvent les perturbations métaboliques observées chez les enfants obèses et les adolescents avec une résistance à l'insuline périphérique (Marks and Miller, 2019). Leur fonction endocrine est due au fait qu'elles génèrent des hormones comme la leptine qui contribue à la régulation de l'appétit et le contrôle du métabolisme énergétique (Lai-cheong and McGrath, 2017).

Il a été récemment montré que les cellules souches adipeuses ont également un rôle dans la cicatrisation, la croissance des follicules pileux et la protection contre le photo-vieillessement (Marks and Miller, 2019).

On trouve dans la couche de graisse sous-cutanée, des agrégats de cellules adipeuses (lipocytes) qui sont organisés en lobules graisseux, séparés les uns des autres par des septa fibreux et traversés par des vaisseaux sanguins et des nerfs (Lai-cheong and McGrath, 2017; Marks and Miller, 2019). Chez des individus non obèses, environ 80% de la masse adipeuse du corps est localisée dans l'hypoderme.

II) Fonctions de la peau

La peau est un organe multifonctionnel contenant de nombreuses cellules spécialisées qui remplissent de multiples fonctions (Figure 16) (Powell, 2006). La structure de la peau varie considérablement d'une région du corps à l'autre, aussi bien du point de vue de l'épaisseur de ses différentes composantes que concernant la présence des différentes structures spécialisées d'origine épithéliale (*e.g.* poil, ongles, glandes sudoripares, glandes sébacées) (Norris, 2012). La peau étant la première interface entre le corps et son environnement extérieur, (Robinson, 2014) elle est souvent affectée par des maladies, endommagée par des stimuli extérieurs comme des radiations, la lumière du soleil, des toxines, des irritants, des allergènes et des agents infectieux (Norris, 2012).

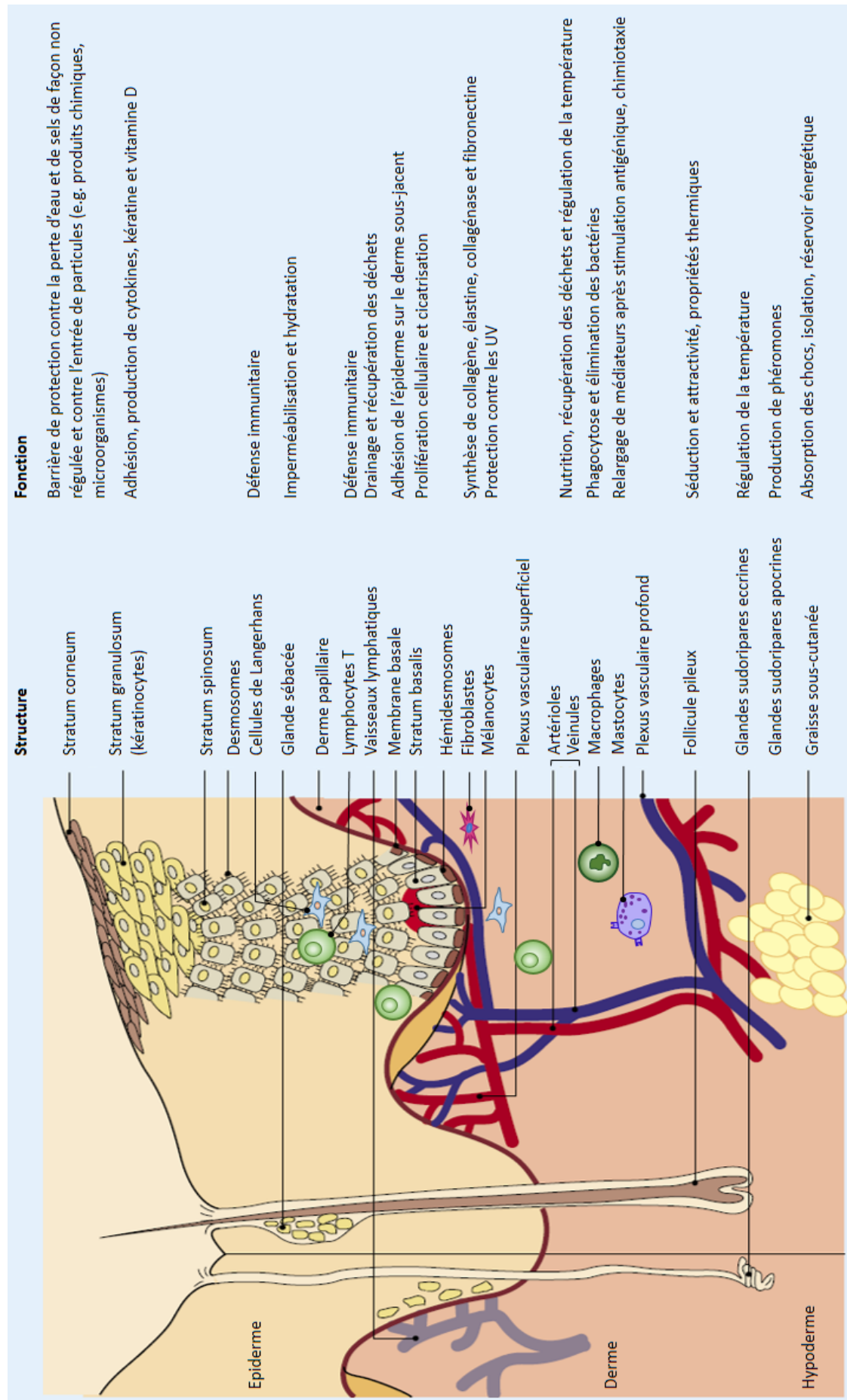


Figure 16: Structures de la peau et leurs fonctions associées (modifié d'après Venus et al., 2011)

1) Rôle de barrière physique

La fonction principale de la peau est d'agir comme barrière contre l'environnement (Marks and Miller, 2019). Elle prévient notamment l'entrée de substances chimiques ou de microorganismes ainsi que l'évaporation de fluides corporels et la perte de chaleur corporelle (Dréno, 2008; Lai-cheong and McGrath, 2017; Robinson, 2014).

Des trois composantes de la peau, c'est l'épiderme qui assure la principale fonction de protection contre les impacts néfastes de l'environnement. En effet, une fois l'épiderme enlevé, le derme est extrêmement perméable, comme cela a été pleinement démontré chez des patients souffrant de brûlures au deuxième degré et qui doivent immédiatement être humidifiés à l'aide de pansements contenant des exsudats riches en protéines afin de limiter les infections invasives (Venus et al., 2011).

Le stratum corneum est la couche de l'épiderme qui permet à la peau d'être relativement imperméable, (Lai-cheong and McGrath, 2017; Venus et al., 2011) et ce grâce à deux facteurs. Tout d'abord, les kératinocytes sont organisés en un réseau au maillage fin et reliés les uns aux autres notamment grâce à la kératohyaline et à l'involucrine. Deuxièmement, les espaces intercellulaires sont remplis d'une matrice riche en lipides agencée de manière laminaire formant une barrière solide et étanche (Venus et al., 2011).

Cependant, il est important de noter que la peau n'est pas complètement imperméable à l'absorption. En réalité, de nombreux produits peuvent traverser la barrière cutanée, mais à des vitesses différentes. Par exemple, la peau est relativement imperméable aux molécules polaires comme l'eau, ainsi qu'aux ions (sodium, potassium...), mais elle est très perméable aux alcools aliphatiques. De plus, la perméabilité de la peau est variable suivant les différentes parties du corps. Le visage, le front et le dos de la main sont les zones les plus perméables tandis que la paume de la main et la plantes du pied sont les moins perméables (Venus et al., 2011).

D'autre part, la peau est une barrière contre les blessures et les traumatismes (Dréno, 2008; Norris, 2012). Elle permet, notamment grâce à l'épaisseur du derme réticulaire, d'atténuer le ressenti des chocs par les structures se trouvant en dessous (Lai-cheong and McGrath, 2017). Cet effet, est également renforcé par l'hypoderme qui permet d'amortir les chocs (Lai-cheong and McGrath, 2017). L'épiderme résiste aux frottements et aux tensions tangentielles et le stratum corneum joue un rôle de protection par rembourrage dans les zones où il est plus épais comme les plantes de pieds et les paumes des mains (Norris, 2012). Les ongles permettent de protéger les doigts et les orteils (Lai-cheong and McGrath, 2017).

Enfin, la peau est une barrière efficace face aux microorganismes. Malgré une exposition permanente, elle permet de limiter la pénétration d'agents infectieux tels que des bactéries et des champignons notamment grâce à la couche cornée. Cependant, certains champignons peuvent infiltrer et dégrader la kératine, ce qui explique une proportion d'infections fongiques plus importante que les infections bactériennes (Dréno, 2008)

2) Rôle de barrière immunologique

La peau est la première ligne de défense contre invasions par les microorganismes (Venus et al., 2011). Elle participe à l'immunité innée et adaptative grâce à un important réseau d'effecteurs cellulaires et de médiateurs moléculaires constituant le système immunitaire cutané (Lai-cheong and McGrath, 2017). De plus, le fait que la couche cornée soit très sèche et que les kératinocytes soient constamment éliminés par desquamation aide à prévenir une croissance durable de microorganismes sur la peau (Venus et al., 2011). En effet, il est considéré qu'un squame emporte en moyenne 4 bactéries cutanées (Lange-Asschenfeldt et al., 2011).

Au niveau de la peau, l'immunité innée est prédominante, elle permet de répondre directement et rapidement à la présence de microorganismes pathogènes (Figure 17) (Abdallah et al., 2017; Doutre, 2009). Le système immunitaire inné de la peau comprend les macrophages, les cellules dendritiques et les lymphocytes « natural killer » (NK). Elles expriment une large variété de récepteurs de reconnaissance de motifs (PRRs) dont deux types de protéines transmembranaires (i.e. TLRs et récepteurs de lectine de type C) et deux types de protéines cytosoliques [i.e. récepteurs aux gènes-I-like inducible par acide rétinoïque et récepteurs NOD-like (NLRs)] (Dambuza and Brown, 2015; Takeuchi and Akira, 2010).

Les PRRs les mieux caractérisés sont ceux de la famille des TLRs. Une dizaine de TLRs sont connus. Ils sont capables de reconnaître plusieurs pathogen associated molecular patterns (PAMPs) et structures conservées [e.g. lipopolysaccharides (LPS), peptidoglycane, flagelline, fragments d'acides nucléiques] propres aux microorganismes (Figure 18 et Tableau 2) (Kaisho and Akira, 2006). L'activation des TLRs par leurs ligands spécifiques entraîne une cascade de signalisation aboutissant à la modulation de la transcription de certains gènes cibles. Cette signalisation est caractérisée par l'activation du facteur nucléaire kappa B (NFκB) et des voies des protéines kinases activées par des agents mitogènes (MAPK) notamment via les protéines adaptatrices MyD88, TIRAP/Mal, TRIF et TRAM (Doutre, 2009; Kaisho and Akira, 2006). Les gènes activés vont alors induire l'activation de chimiokines et cytokines pro-inflammatoires (e.g. IL-6, TNF-α, IL-8 et IL-12), le recrutement des cellules immunitaires, la libération de peptides antimicrobiens (AMPs) voir l'apoptose de la cellule infectée par une bactérie intracellulaire ou un virus (Doutre, 2009; Kaisho and Akira, 2006; Takeuchi and Akira, 2010).

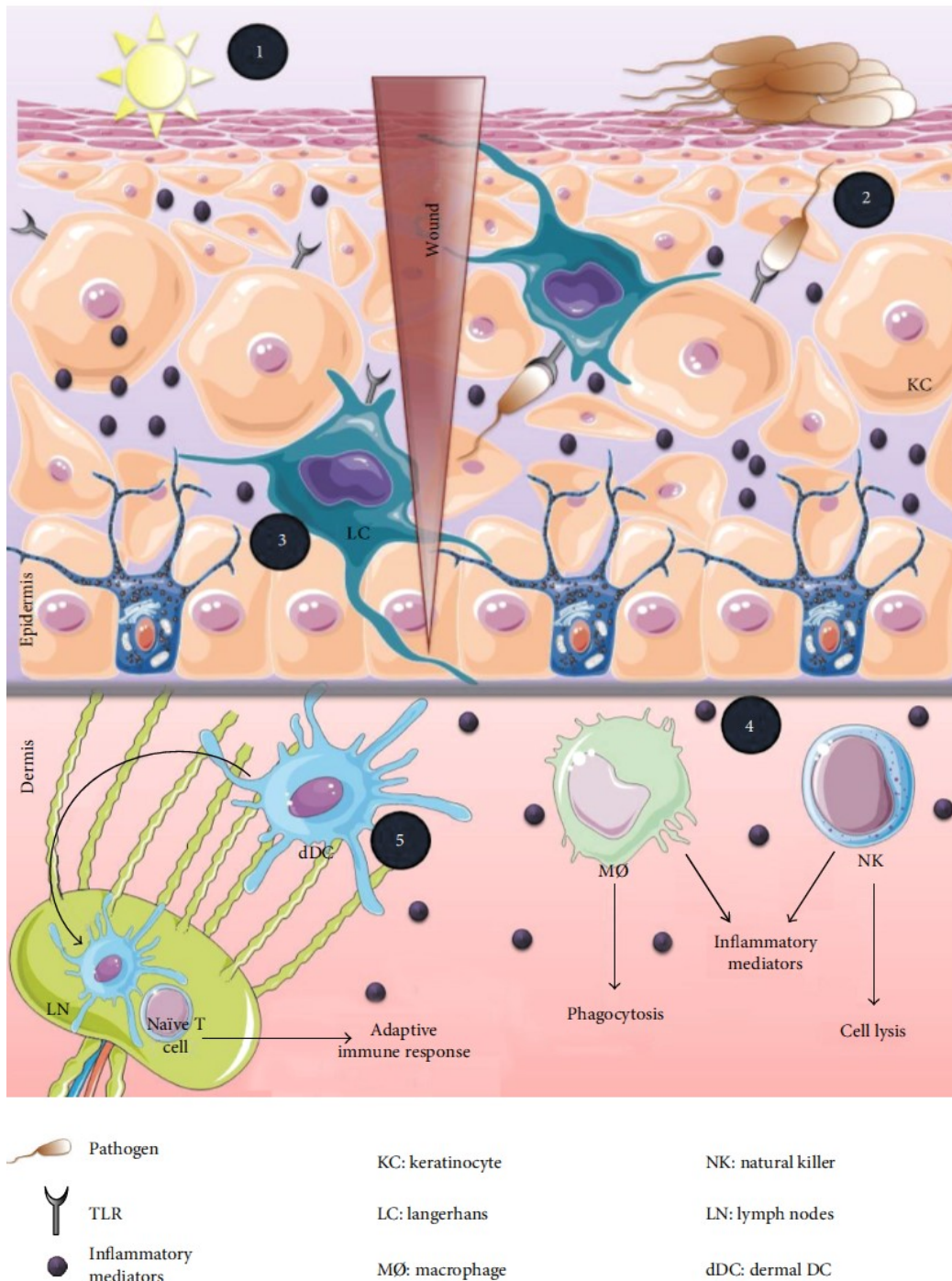


Figure 17: Initiation de la première réponse immunitaire cutanée. La peau est la première barrière immunologique contre l'environnement extérieur. (1) Les cellules comportant des TLR (KCs et LCs) reconnaissent les pathogènes et établissent une réponse immunitaire très coordonnée : la production d'antimicrobiens pour neutraliser les pathogènes (2), la sécrétion de médiateurs de l'inflammation pour alerter les cellules immunitaires (3), l'activation de cellules du système immunitaire inné comme les NK pour induire la lyse des cellules et/ou les macrophages pour phagocyter les pathogènes (4), et la maturation des cellules dendritiques du derme qui vont migrer dans les ganglions lymphatiques pour amorcer la réponse des lymphocytes T (immunité adaptative) (5) (Abdallah et al., 2017).

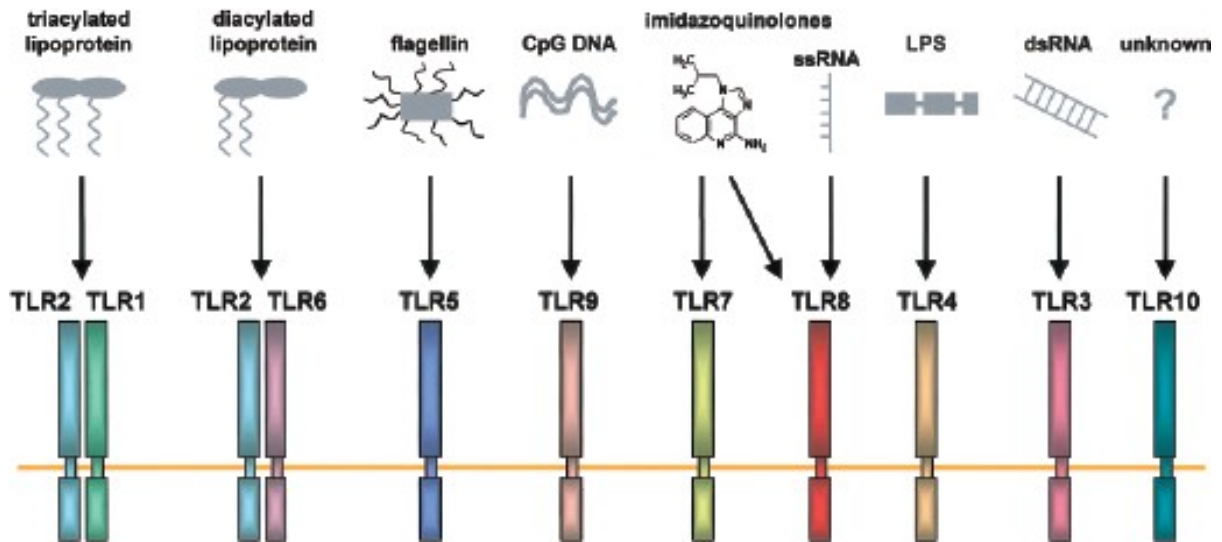


Figure 18 : Les Toll-Like Récepteurs (TLRs) humains reconnaissent de façon spécifique certains Pathogens associated molecular patterns (PAMPs), (McInturff, 2004).

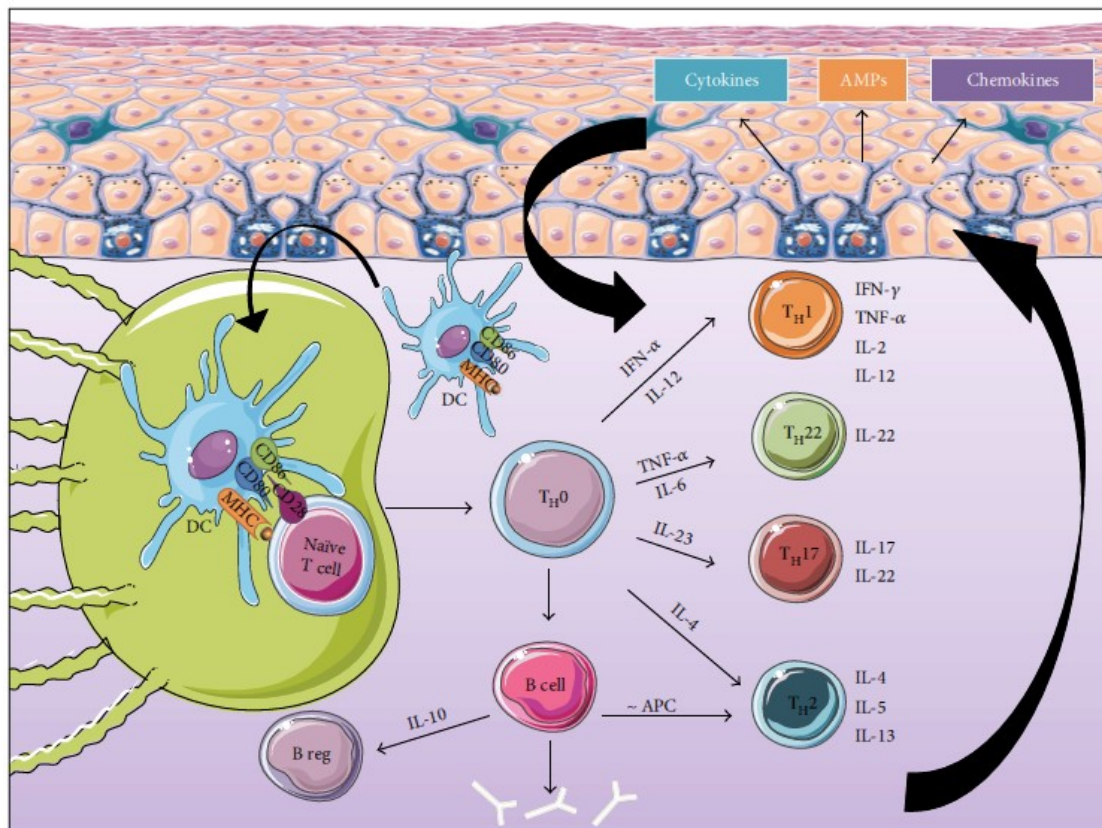


Figure 19 : Les acteurs majeurs de la réponse immunitaire adaptative. Quand la réponse immunitaire innée échoue dans l'élimination des pathogènes, la réponse immunitaire adaptative, plus forte et spécifique d'antigène, se met en place. La première phase consiste en l'activation de cellules présentatrices d'antigène, comme les cellules dendritiques, permettant leur migration dans les ganglions lymphatiques où elles vont activer les lymphocytes T naïfs. Les lymphocytes T activés vont retourner au site d'infection et induire la libération de médiateurs par les cellules immunitaires présentes à cet endroit. DCs: cellules dendritiques; KCs: kératinocytes; TH: cellules T auxiliaire; MHC: complexe majeur d'histocompatibilité; IFN: interféron; CD: groupe de différenciation; IL: interleukine; TNF: facteur de nécrose tumorale (Abdallah et al., 2017).

Lorsque la réponse innée s'avère insuffisante pour éliminer le danger, se met en place une deuxième ligne de défense, l'immunité adaptative ou spécifique (Doutre, 2009) (Figure 19). Alors que la réponse immunitaire innée qui forme la première ligne de défense contre la menace microbienne est non spécifique des antigènes, la réponse immunitaire adaptative permet une protection antigène spécifique contre les pathogènes intracellulaires et extracellulaires. A l'inverse de l'immunité innée, l'immunité adaptative est capable de distinguer le soi du non-soi afin d'éliminer les cellules infectées par des microorganismes ou les cellules cancéreuses sans induire de dommages aux cellules normales. La réponse immunitaire adaptative de la peau est principalement menée par les lymphocytes T et les anticorps immunoglobulines E (IgE) qui sont liés aux mastocytes. L'immunité médiée par les lymphocytes T est dépendante d'une activation par les cellules dendritiques présentatrices d'antigène (Xu et al., 2019).

La peau, via son implication dans la synthèse de vitamine D, participe à certains aspects de la régulation immunitaire (Lai-cheong and McGrath, 2017).

La peau humaine est colonisée par des trillions de microorganismes commensaux, que l'on nomme microbiote cutané. Il est variable suivant la zone du corps (e.g. peau sèche ou peau humide), le sexe, l'âge, la médication, et la nutrition. Les interactions hôte-microbiote sont très importantes pour la réponse immunitaire, et des perturbations du microbiote peuvent contribuer à la pathogénèse de nombreuses maladies cutanées, notamment l'acné vulgaris, le psoriasis et l'eczéma (Lai-cheong and McGrath, 2017).

a) Les peptides antimicrobiens

Les AMPs sont produits par les kératinocytes viables de l'épiderme. Il s'agit d'un groupe de peptides capables de tuer des bactéries Gram-positives et Gram-négatives, des champignons et des virus (Lai-cheong and McGrath, 2017; Venus et al., 2011). Il y a deux familles majeures d'AMPs : les défensines et les cathélicidines. Les défensines sont subdivisées en α -défensines et β -défensines. Les cathélicidines ont une activité antimicrobienne à large spectre et agissent comme des chimioattractants pour un large éventail de cellules inflammatoires (Venus et al., 2011). La dermicidine, un peptide antimicrobien sécrété par les glandes sudoripares eccrines, a été montrée comme ayant une forte activité antimicrobienne contre *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* et *Candida* (Lai-cheong and McGrath, 2017).

TLRs	Location	Cell types	Ligands	Related disease
TLR1	Cell surface	Immune cells (T and B cells and NK cells, monocytes, macrophages), epithelial cells, and endothelial cell (Fitzner, Clauberg, Essmann, Liebmann, & Kolb-Bachofen, 2008; Pegu et al., 2008)	Makes heterodimers with TLR2 and identified lipoprotein, peptidoglycans, and lipoteichoic acid (Kawai & Akira, 2010)	Gram positive bacterial infection (Cook, Pisetsky, & Schwartz, 2004), inflammatory disease (Drexler & Foxwell, 2010), ischemic disease (Arslan et al., 2010)
TLR2	Cell surface	Immune cells (macrophage, T, and B cells), myeloid cells, epithelial cells, endothelial cell, and dendritic cells (Fitzner et al., 2008; Lanzavecchia & Sallusto, 2001; Pegu et al., 2008)	Lipopeptides, and glycans from Gram positive bacteria, HMGB1, HSP60, HSP70, and HSP96 (Chang, 2010)	Gram positive bacterial infection (Cook et al., 2004)
TLR3	Intracellular	Immune cells (T cells and NK cells), myeloid cells, epithelial cells, and endothelial cell (Fitzner et al., 2008; Girart, Fuentes, Domacka, Rossi, & Zwirner, 2007; Holm et al., 2009; Pegu et al., 2008)	Viral double-strand RNA (dsRNA; Zhang et al., 2007) Self RNAs from damaged cells (Bernard et al., 2012)	Viral disease (O'Neill, 2003), radiation induced gastrointestinal syndrome (Takemura et al., 2014)
TLR4	Cell surface	Immune cells (T cells and NK cells, macrophages, dendritic cells), muscle cells, myeloid cells, epithelial cells, endothelial cell, and smooth muscle cells (Fitzner et al., 2008; Lanzavecchia & Sallusto, 2001; Pegu et al., 2008)	LPS from Gram negative bacteria, lipoteichoic acid, HMGB1, HSP22, HSP60, HSP96 (Chang, 2010)	Gram negative bacterial infection, immunosuppression, atherosclerosis, asthma (Cook et al., 2004), inflammatory disease (Drexler & Foxwell, 2010), ischemic disease (Arslan et al., 2010), cancer (Kelly et al., 2006)
TLR5	Cell surface	Immune cells (T cells and NK cells), myeloid cells, epithelial cells, and endothelial cell (Fitzner et al., 2008; Pegu et al., 2008)	Flagellin from Gram positive or Gram negative bacteria (Akira, Uematsu, & Takeuchi, 2006)	Bacterial infectin (O'Neill, 2003)
TLR6	Cell surface	Immune cells (T and B cells), myeloid cells, epithelial cells, and endothelial cell (Fitzner et al., 2008; Pegu et al., 2008)	Makes heterodimers with TLR2 and identified lipoprotein, peptidoglycans, lipoteichoic (Kawai & Akira, 2010)	Gram positive bacterial infection (Cook et al., 2004)
TLR7	Intracellular	Immune cells (T and B cells and NK cells), myeloid cells, endothelial cell, and dendritic cells (Fitzner et al., 2008; Girart et al., 2007; Hart, Athie-Morales, O'Connor, & Gardiner, 2005; Lanzavecchia & Sallusto, 2001)	Viral single-strand RNA (ssRNA; Kawasaki & Kawai, 2014) Streptococcus RNA in conventional dendritic cells (Mancuso et al., 2009)	Autoimmune disease (Rifkin, Leadbetter, Busconi, Viglianti, & Marshak-Rothstein, 2005) Viral disease (O'Neill, 2003), cancer (B. Huang, Zhao, Unkeless, Feng, & Xiong, 2008)
TLR8	Intracellular	Immune cells (NK cells), myeloid cells, epithelial cells, and endothelial cell (Fitzner et al., 2008; Hart et al., 2005)	Viral and bacterial RNA (Guiducci et al., 2013)	Viral disease (O'Neill, 2003)
TLR9	Intracellular	Immune cells (T and B cells and NK cells), myeloid cells, epithelial cells, endothelial cell, dendritic cells (Fitzner et al., 2008; Girart et al., 2007; Lanzavecchia & Sallusto, 2001; Pegu et al., 2008)	Unmethylated CpG motifs found in bacterial and viral DNA (Chang, 2010)	Autoimmune disease (Rifkin et al., 2005) Cancer (L. Huang et al., 2018)
TLR10	Cell surface	Immune cells (T and B cells, monocytes, macrophages), myeloid cells, epithelial cells, and endothelial cell (Chuang & Ulevitch, 2001; Fitzner et al., 2008; Regan et al., 2013)	Cooperate with TLR2 to recognize listeria ligands (Regan et al., 2013), influenza A virus infection (Lee et al., 2014)	Inflammatory disease (Oosting et al., 2014)

Note. CpG: cytidine-phosphate-quanosine; HMGB1: high mobility group box 1; HSP: heat shock protein; LPS: lipopolysaccharide; NK: natural killer; TLR: toll-like receptor.

Tableau 2: Les TLR humains, leurs ligands et les maladies associées (Boozari et al., 2018)

b) Les cellules de Langerhans

La peau a un réseau de cellules de Langerhans qui agissent comme des cellules sentinelles et initient la réponse immunitaire en cas de menaces microbiennes (Lai-cheong and McGrath, 2017). Ce sont des cellules présentatrices d'antigène. Lorsque l'épiderme est blessé, les cellules de Langerhans sont soumises à des changements leur permettant de quitter l'épiderme, d'entrer dans les vaisseaux lymphatiques du derme pour ensuite migrer jusqu'au paracortex des ganglions lymphatiques. A cet endroit, ces cellules dendritiques vont présenter leur antigène via le complexe majeur d'histocompatibilité de classe II aux lymphocytes T naïfs. Les lymphocytes T transitoires ainsi formés vont alors les détruire puis se rendre au site d'infection (Venus et al., 2011).

c) Les lymphocytes T

Les lymphocytes T sont transitoires dans l'épiderme et sont généralement trouvés autour des veinules post-capillaires du derme et autour des annexes cutanées. Un dysfonctionnement du système immunitaire au niveau de la peau est un facteur important dans les problèmes de cicatrisation, les dermatites, les pathologies bulleuses, le psoriasis et les lymphomes des lymphocytes T (Venus et al., 2011).

3) Rôle de barrière anti-UV

Les radiations ultraviolettes sont composées d'énergie électromagnétique avec des longueurs d'ondes comprises entre 400 nm et 200 nm. Le spectre des UV est divisé entre les UVA (400-315 nm), les UVB (315-290 nm) et les UVC (290-200 nm). Les UVA sont responsables des dommages cutanés actiniques et peuvent, avec les UVB, induire des carcinomes. Les UVB sont responsables des coups de soleil et peuvent induire un cancer de la peau. L'effet oncogène résulte de dommages photochimiques de l'ADN des cellules de l'épiderme, d'un endommagement des mécanismes de réparation de l'ADN et d'une suppression de l'immunité à médiation cellulaire. Le gène suppresseur de tumeur p53 a été trouvé muté dans plus de 90% des carcinomes cellulaires squameux. Les UVC sont hautement carcinogènes, mais sont plus absorbés par la stratosphère riche en ozone. Avec l'appauvrissement de la couche d'ozone, les UVC pourraient devenir un facteur primordial des cancers de la peau (Venus et al., 2011).

La peau agit comme barrière protectrice des UV de deux façons. D'une part, le stratum corneum réfléchit les UV, réduisant ainsi la dose d'exposition. D'autre part, une exposition solaire induit une augmentation de l'activité des mélanocytes, du nombre de mélanosomes produits et du taux de transfert de mélanine dans les kératinocytes de l'épiderme permettant ainsi de diminuer l'absorption des UV par les constituants cellulaires et l'ADN (Venus et al., 2011).

Les enzymes antioxydantes (*e.g.* catalase, peroxydase, thioredoxine et superoxyde dismutase) protègent les cellules de la peau des dommages induits par oxydation. Les UV induisent l'entrée des macrophages dans l'épiderme, et ceux-ci vont ensuite éliminer les cellules endommagées. Ils induisent aussi une migration des cellules de Langerhans qui

quittent l'épiderme et vont présenter leurs antigènes aux lymphocytes T naïfs dans les ganglions lymphatiques. Enfin, les kératinocytes libèrent de grandes quantités d'IL-1 et de TNF- α en réponse aux UV, et un système complexe de récepteurs antagonistes permet de protéger l'épiderme des effets néfastes induits par les cytokines (Norris, 2012).

Malgré ces systèmes de défense, les UV peuvent endommager les kératinocytes et induire des tumeurs malignes. Les dommages dus aux UV peuvent aussi conduire à une immunosuppression locale et systémique, ce qui peut entraîner une réponse auto-immune lorsque les antigènes des kératinocytes apoptotiques sont présentés aux lymphocytes, comme c'est le cas chez les patients atteints de maladies comme le lupus érythémateux (Norris, 2012).

4) Rôle de thermorégulateur

La peau est essentielle pour la thermorégulation du corps humain (Lai-cheong and McGrath, 2017).

Les terminaisons nerveuses libres de la peau servent de thermorécepteurs et permettent de ressentir le froid et la chaleur. Des changements de température induisent une modification du comportement afin de conserver ou de perdre de la chaleur *e.g.* en allumant le chauffage ou en enlevant un pull. Cependant, des variations importantes de température peuvent aussi produire des effets physiologiques comme la transpiration ou le tremblement (Venus et al., 2011). En effet, la production de sueur par les glandes sudoripares eccrines est un des acteurs permettant la thermorégulation (Lai-cheong and McGrath, 2017).

La régulation de la chaleur corporelle est obtenue par vasodilatation et vasoconstriction du plexus vasculaire superficiel et du plexus vasculaire profond (Lai-cheong and McGrath, 2017). Plus précisément, la régulation de la température est permise grâce à des transferts entre les plexus. Une augmentation du flux sanguin dans le plexus superficiel entraîne une baisse de la température tandis qu'un déplacement du sang vers le plexus profond permet de conserver la chaleur (Marks and Miller, 2019).

La graisse sous-cutanée présente au niveau de l'hypoderme participe aussi à la thermorégulation puisqu'elle sert d'isolant thermique (Lai-cheong and McGrath, 2017).

5) Rôle d'organe sensoriel

La peau est importante pour la perception sensorielle de par sa composition riche en terminaisons nerveuses libres et corpuscules (Lai-cheong and McGrath, 2017).

L'innervation de la peau est très complexe et impliquée dans la perception de stimuli externes, la thermorégulation et la communication sociosexuelle. Les sensations perçues incluent le toucher, la vibration, la température, la pression, la douleur et la démangeaison.

De nombreux récepteurs détectent ces signaux et transmettent ensuite l'information au système nerveux central. Pour une peau glabre, de sont les corpuscules de Meissner qui détectent les faibles changements de type contacts et vibrations. Les récepteurs des cellules de Merkel détectent quant à eux les contacts légers et les pressions soutenues. Dans le

derme profond et l'hypoderme, ce sont les corpuscules de Pacini qui détectent les changements de pression et de vibration, et les récepteurs de Ruffini qui perçoivent les étirements et contribuent à définir la position spatiale (Venus et al., 2011).

Les corpuscules de Meissner et de Pacini sont des récepteurs s'adaptant rapidement, répondant au début et à la fin d'un stimulus. Les récepteurs des cellules de Merkel et de Ruffini sont des récepteurs à adaptation lente, donnant une réponse continue durant tout le stimulus (Venus et al., 2011).

La détection de la sensation de douleur est appelée nociception et peut être définie comme étant l'appréciation d'un stimulus comme pouvant causer des dommages tissulaires. Les récepteurs à la douleur sont les terminaisons nerveuses libres qui sont polymodaux, ils peuvent détecter un grand nombre de stimuli (e.g. douleur, chaleur, froid, blessure chimique) (Venus et al., 2011).

La démangeaison est une sensation encore mal comprise. Elle peut être définie comme étant une sensation qui procure une envie de se gratter et est médiée par les fibres C. Elle a été classée comme pruricoceptive (dermatite), neuropathique (sclérose en plaques), neurogénique (cholestase), mixte (urémie) ou psychogène (Twycross). Un stimulus de faible intensité peut être perçu comme un chatouillement et la sensation de démangeaison a probablement comme origine le besoin de se débarrasser des parasites colonisant le corps. Cependant, une démangeaison chronique peut être handicapante pour les patients (Venus et al., 2011).

Les thermorécepteurs sont les terminaisons nerveuses libres qui permettent de ressentir le froid et la chaleur et sont distribués de façon irrégulière dans la peau. Les récepteurs au froid sont activés lorsque la température corporelle descend entre 1 et 20°C en dessous de la température normale du corps. Les récepteurs à la chaleur maintiennent leur potentiel d'action constant entre 34 et 45°C, mais leur fréquence augmente en corrélation avec la température. Au-dessus de 45°C, la chaleur est perçue comme une douleur (Venus et al., 2011).

Les ongles participent à la perception sensorielle tactile de l'environnement, (Lai-cheong and McGrath, 2017; Venus et al., 2011) et l'hypoderme participe à la perception sensorielle de la peau par sa fonction endocrine (Lai-cheong and McGrath, 2017).

6) Autres rôles

La peau est importante dans la synthèse de la vitamine D et contribue ainsi au métabolisme du calcium et à la formation des os (Lai-cheong and McGrath, 2017). Sous l'action des UV, les kératinocytes produisent aussi des endorphines qui interviennent dans la régulation de l'humeur de l'individu (syndromes dépressifs plus fréquents l'hiver) (Dréno, 2008).

La peau a également un rôle de réservoir. D'une part, l'hypoderme composé principalement d'adipocytes et jouant un rôle d'isolant et d'amortisseur des chocs et d'acteur de la fonction endocrine de la peau, est aussi un réservoir (Lai-cheong and McGrath, 2017). D'autre part, l'approvisionnement en sang du derme est bien plus important que ce qui est nécessaire pour répondre aux besoins nutritifs. En effet, outre son rôle dans la nutrition, un système de shunts artério-veineux permet au flux sanguin d'être

redistribué aux capillaires et plexus veineux sous-cutanés qui agissent comme réservoirs de la circulation sanguine cutanée (Venus et al., 2011).

La peau est un organe de la relation sociale et de la communication. Via sa couleur, sa texture et son odeur, elle transmet des messages sociaux et sexuels. Par exemple, un érythème brutal reflète un embarras. Toute modification de ces messages sociaux a des répercussions sur l'individu et la perception de lui-même (Dréno, 2008). L'innervation de la peau est très complexe et en plus d'être impliquée dans la perception de stimuli externes et dans la thermorégulation, a un rôle dans la communication sociosexuelle (Venus et al., 2011). Enfin, les ongles ont une importance cosmétique supposée dans notre société (Venus et al., 2011).

Chapitre II : Le microbiote cutané

I) Historique et définitions

Les scientifiques se sont intéressés aux microorganismes qui colonisent la peau depuis qu'Antoni Van Leeuwenhoek les a observés en 1683. Cependant, le champ de recherche sur le microbiote humain en dermatologie a vraiment commencé dans les années 1950 avec Kligman et l'amélioration des méthodes de cultures. En 2000, Joshua Lederberg a obtenu un prix Nobel pour avoir proposé d'utiliser le terme « microbiome » pour décrire le génome collectif de tous les microorganismes colonisant le corps humain (Dréno et al., 2016).

Alors que le microbiome de l'intestin et des selles a été étudié et décrit depuis de nombreuses années, les investigations sur le microbiome de la peau et du cuir chevelu n'ont commencé que plus récemment (Dréno et al., 2016). Les microbiologistes et dermatologues se sont associés pour identifier et caractériser les différents microorganismes présents sur la peau, évaluer l'abondance de chaque population et comprendre comment la diversité microbienne peut contribuer aux affections dermatologiques (Dréno et al., 2016; Grice et al., 2009; Grice and Segre, 2011; Peterson et al., 2009).

Le microbiote se réfère aux microorganismes présents dans et sur le corps, comme le microbiote de l'intestin, du nez, de la muqueuse buccale, de la muqueuse pulmonaire, du cuir chevelu ou encore de la peau (Consortium HMP, 2012). Il est à noter qu'environ 200 microorganismes seulement ont été caractérisés comme réellement pathogènes. Les autres microorganismes sont considérés comme étant commensaux ou pathogènes opportunistes. Des recherches récentes ont démontré que l'étude seule du microbiome ne permet pas de définir de façon fiable les risques d'infection (Dréno et al., 2016; Singh et al., 2015).

Le microbiome cutané est le génome de tous les microorganismes présents sur la peau (Dréno et al., 2016; Grice and Segre, 2011).

Le métagénome correspond à l'information génétique du microbiote et le métatranscriptome à l'ensemble des transcriptomes (ARNm) générés par le microbiote (Consortium HMP, 2012).

II) Mise en place du microbiote cutané

La naissance marque un changement radical pour la peau des nouveau-nés qui passent d'un environnement aqueux stérile dans l'utérus à un environnement gazeux en contact constant avec des microorganismes. Pendant les premiers jours suivant la naissance, une colonisation rapide coïncide avec des changements importants de fonction de la barrière cutanée (Capone et al., 2011).

Une réduction de la perte d'eau par l'épiderme, du pH de la peau, de l'activité sébacée et une augmentation de la teneur en eau (Chiou and Blume-Peytavi, 2004) sont une partie des changements entraînant la création d'un environnement favorable à la colonisation par quelques espèces bactériennes et en inhibant certaines autres.

La peau des fœtus est, dès la naissance, colonisée par des microorganismes provenant de leur mère (Capone et al., 2011). Le microbiote initial est peu diversifié et dépendant du mode d'accouchement. Un nouveau-né issu d'un accouchement par voie basse aura un microbiote provenant du microbiote vaginal de sa mère tandis qu'un enfant né par césarienne sera colonisé par le microbiote de la peau du ventre de sa mère (Baviera et al., 2014; Dominguez-bello et al., 2010; Ladizinski et al., 2014). Ce procédé de colonisation durant la vie néonatale précoce est essentiel dans l'établissement de la tolérance immunitaire envers les microorganismes commensaux (Dréno et al., 2016).

Dans cette courte période, un apport rapide de lymphocytes T activés dans la peau néonatale est observé. Si ces lymphocytes T sont inhibés, cela empêche la tolérance aux microorganismes commensaux, suggérant que la composition du microbiote cutané est cruciale pour développer des réponses immunitaires adaptées (Scharschmidt et al., 2015).

Comme l'accouchement par voie basse et les mécanismes mentionnés ci-dessus ont été reconnus comme cruciaux pour l'éducation du système immunitaire, de nouvelles stratégies ayant pour but de mettre en contact la peau des nouveau-nés issus d'une césarienne avec le microbiote vaginal de leur mère ont été développées pour favoriser l'implantation d'un microbiote cutané sain (Dominguez-bello et al., 2015).

La colonisation de la peau par des microorganismes commensaux continue au cours de l'allaitement (Latuga et al., 2014). En parallèle, des microorganismes de l'environnement tentent de coloniser la peau et le cuir chevelu ainsi que d'autres zones spécifiques comme les régions péri-anale et péri-orale et certains réussissent tout en créant une relation commensale avec les cellules de la peau de l'hôte (Dréno et al., 2016; Peterson et al., 2009).

Ainsi, à l'âge adulte un état final d'équilibre est atteint avec des microbiotes de la peau et du cuir chevelu commensaux/mutualistes qui sont incroyablement diversifiés du point de vue des différents microorganismes qui les composent, tout en étant à la fois uniques d'un point de vue génomique pour chaque individu (Dréno et al., 2016; Peterson et al., 2009).

III) Composition du microbiote

Des trillions de bactéries, champignons, virus, archées et petits arthropodes colonisent la surface de la peau et forment collectivement le microbiote (Figure 20) (Kong and Segre, 2012).

Des générations de chercheurs ont classés ces microorganismes en transitoires versus résidents, bénéfiques versus pathogènes et collaborateurs versus adversaires. Les techniques de culture et de séquençage ont permis d'identifier différentes populations de microorganismes vivants dans des zones différentes de la peau) (Kong and Segre, 2012).

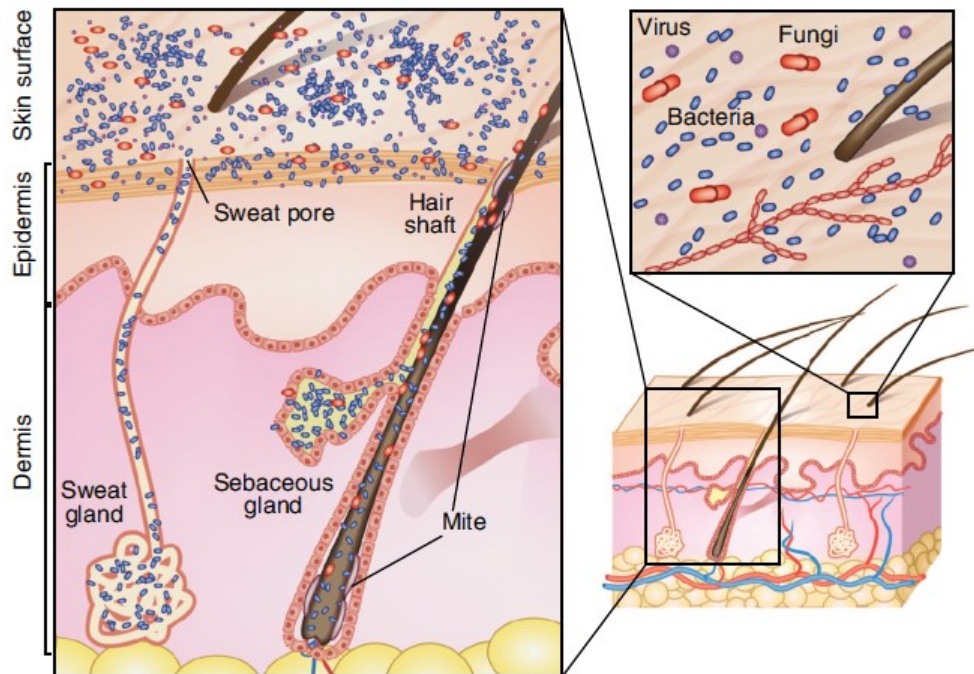


Figure 20 : schéma d'une coupe histologique de peau et son microbiote cutané. Les microorganismes (virus, bactéries, champignons et mites) recouvrent la surface de la peau et résident en profondeur dans les annexes cutanées (Kong et Segre, 2012).

Le microbiote cutané est généralement divisé en deux groupes :

- le microbiote résidant, qui correspond à un groupe de microorganismes relativement fixe qui est couramment retrouvé sur la peau et qui se rétablit de lui-même après une perturbation. Ce microbiote est considéré comme commensal, c'est-à-dire que ces microorganismes sont inoffensifs et peuvent avoir un effet bénéfique pour l'hôte.
- le microbiote transitoire dont les microorganismes ne s'établissent pas de façon permanente à la surface de la peau, mais proviennent de l'environnement et persistent pendant quelques heures à quelques jours avant de disparaître) (Kong and Segre, 2012).

En conditions normales, ces deux catégories de microorganismes sont non-pathogènes. Des études récentes ont montré que le microbiote cutané d'une peau saine est stable dans le temps malgré des expositions à l'extérieur (Cogen et al., 2008; Dréno et al., 2016; Kong and Segre, 2012).

Grice *et al.* (Grice et al., 2009), ont caractérisé le microbiote cutané comme étant composé de quatre phyla principaux : Actinobacteria, Firmicutes, Proteobacteria et Bacteroides, et trois genres prédominants : Corynebacteria, Cutibacteria et Staphylococci.

D'autres travaux suggèrent que la peau est habitée par un microbiote plus diversifié (en nombre de bactéries cultivables différentes) que celui des autres surfaces épithéliales (Sanford and Gallo, 2013). La composition et l'abondance sont très différentes d'un individu à l'autre et en fonction du temps, ce qui donne un microbiote très dynamique et fluctuant (Grice et al., 2008).

Bien que jusqu'à maintenant les recherches sur le microbiote se soient largement focalisées sur l'identification des bactéries, il est important de noter que beaucoup d'autres types de microorganismes résident également sur la peau. Certaines techniques ont permis

de commencer à les identifier, avec par exemple *Malassezia*, une levure polymorphe, quelques fois classée comme champignon et présente sur presque tout le corps, en particulier sur le cuir chevelu, et représentant 80% des champignons cutanés (Gao et al., 2010). Demodex, un parasite ou plus précisément un arthropode, a également été identifié chez des peaux normales, même si le fait qu'il soit un organisme commensal est encore discuté (Lacey et al., 2011). A ce jour, les virus sont les membres les moins connus du microbiote cutané mais il existe un virome cutané composé de bactériophages, dont la répartition suit globalement celle des bactéries cibles (Hannigan et al., 2015), et de virus à ADN (polyomavirus, papillomavirus) (Foulongne et al., 2012), y compris sur les peaux saines. Enfin, comme cela a été montré récemment, la peau héberge aussi une population d'archées, cet « archéome » pouvant représenter jusqu'à 4.2 % du microbiome (Probst et al., 2013).

D'autre part, il faut noter que, contrairement à ce que pourrait laisser supposer l'abondance de son microbiote, de par ses différentes barrières, l'activité des défenses immunitaires et la production des peptides antimicrobiens, la peau n'est pas un environnement particulièrement favorable au développement microbien. Les germes du microbiote cutané résultent donc d'un long processus de sélection et d'adaptation à l'espèce humaine.

IV) Rôles du microbiote

La question qui ressort le plus des différentes études sur le microbiote humain est de savoir quelle est son implication dans la santé. Alors qu'un certain nombre de découvertes ont été faites sur l'importance des communautés microbiennes dans le tractus gastro-intestinal, il y a beaucoup moins de connaissances sur le rôle des microorganismes de la peau dans le développement et le maintien du système immunitaire. La Figure 21 résume les voies par lesquelles les microorganismes commensaux de la peau influencent potentiellement l'immunité cutanée de l'hôte (Sanford and Gallo, 2013).

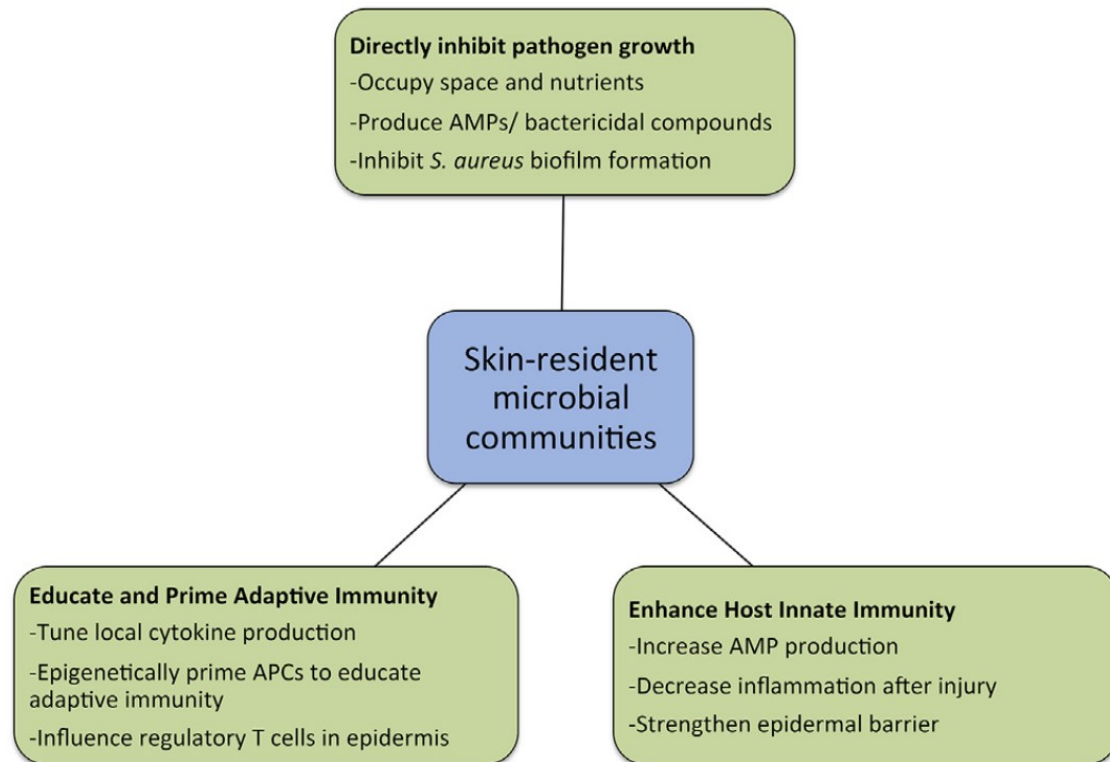


Figure 21 : Rôles des communautés microbiennes de la peau. Elles contribuent à la défense immunitaire de l'hôte par plusieurs mécanismes (Sanford et Gallo, 2013).

1) Inhibition de la croissance des pathogènes

L'une des façons dont les microorganismes commensaux participent à l'immunité de l'hôte est en inhibant la croissance des microorganismes pathogènes. Indirectement, la présence des microorganismes commensaux de la peau entraîne une compétition pour les nutriments et l'espace, ce qui limite la possibilité de croissance de pathogènes à la surface de la peau (Sanford and Gallo, 2013).

De plus, un grand nombre de bactéries [e.g. *Staphylococcus epidermidis* et *Cutibacterium acnes*, anciennement *Propionibacterium acnes* (Scholz and Kilian, 2017)], sont connues pour restreindre directement la croissance de compétiteurs par la production de composés antimicrobiens (Bastos et al., 2009). Ces facteurs protéiques, appelés bactériocines, sont capables d'inhiber la croissance d'espèces bactériennes proches sans avoir d'effet sur les microorganismes qui les produisent. Ces effets ont été confirmés *in vivo* (Gallo and Nakatsuji, 2011) (Figure 22 ; Figure 23).

L'un des membres cultivables les plus abondants du microbiote cutané est *S. epidermidis*, une espèce parente de *Staphylococcus aureus*, un pathogène lui aussi fréquent. Bien que *S. epidermidis* puisse causer de sérieuses infections, elle est capable de produire différentes molécules qui interfèrent avec la croissance des pathogènes (Sanford and Gallo, 2013).

Iwase *et al.*, ont démontré que des isolats cliniques de *S. epidermidis* sont capables d'inhiber la formation de biofilm de *S. aureus* grâce à la production d'une sérine protéase, Esp, qui permet aussi de renforcer les effets antimicrobiens de la β -défensine humaine 2

(HBD2)(Iwase et al., 2010). D'autre part, lorsque de l'Esp produite par *S. epidermidis* est introduite dans la cavité nasale de volontaires porteurs de *S. aureus*, cela induit une élimination de la colonisation par *S. aureus*, ce qui illustre l'intérêt clinique pour cette protéase (Iwase et al., 2010).

Le mécanisme permettant la désorganisation du biofilm par l'Esp a été élucidée. Il semblerait que l'Esp dégrade spécifiquement différentes protéines de *S. aureus* impliquées dans la formation de biofilm et des protéines récepteurs humaines importantes pour la colonisation et l'infection des cellules de l'hôte (Sugimoto et al., 2013).

S. epidermidis produit également d'autres molécules qui influencent la croissance des microorganismes pathogènes. En particulier, les modulines phénol-solubles (PSMs) ont des fonctions antimicrobiennes importantes et possèdent la capacité d'interagir fortement avec les membranes lipidiques microbiennes et d'y provoquer des fuites (Cogen et al., 2009). Ces molécules produites par *S. epidermidis* tuent sélectivement des pathogènes tels que *S. aureus* et *Streptococcus pyogenes*. De plus, les PSMs agissent en synergie avec les AMPs de l'hôte pour augmenter la mortalité bactérienne et peuvent être incorporées dans les « neutrophil extracellular traps » (NETs), une autre défense innée de l'hôte contre les infections (Cogen et al., 2009). Ainsi, *S. epidermidis* possède différentes armes qui contribuent à la défense immunitaire innée de la peau (Sanford and Gallo, 2013) (Figure 22).

Une autre bactérie commensale commune de la peau est *C. acnes*. Des travaux ont montré que cette bactérie est capable d'inhiber la croissance de *S. aureus* résistants à la méticilline (MRSA) (Shu et al., 2013). *C. acnes* fermente le glycérol, un métabolite naturellement présent dans la peau, en acides gras libres (FFAs) à courte chaîne ce qui entraîne une baisse du pH de l'environnement et inhibe ainsi sa croissance de *S. aureus*.

Cela a également été montré *in vivo*. Une application de *C. acnes* et de glycérol au niveau de lésions cutanées chez des souris en présence d'isolats de MRSA entraîne une forte diminution de la charge bactérienne (Shu et al., 2013). Ces résultats suggèrent que *C. acnes* pourrait prévenir la croissance de pathogènes sur la peau et être utilisé pour développer de nouveaux traitements probiotiques contre les infections à MRSA (Sanford and Gallo, 2013).

Parallèlement, les FFAs libérés par *C. acnes* à partir des lipides du sébum favorisent la croissance des levures lipophiles, notamment les espèces de *Malassezia* (Christensen and Brüggemann, 2014; Ladizinski et al., 2014).

Ainsi, certains éléments du microbiote cutané agissent en coopération avec le système de défense de l'hôte et les AMPs endogènes pour protéger la peau (Belkaid and Segre, 2014; Sanford and Gallo, 2013) (Figure 22 ; Figure 23).

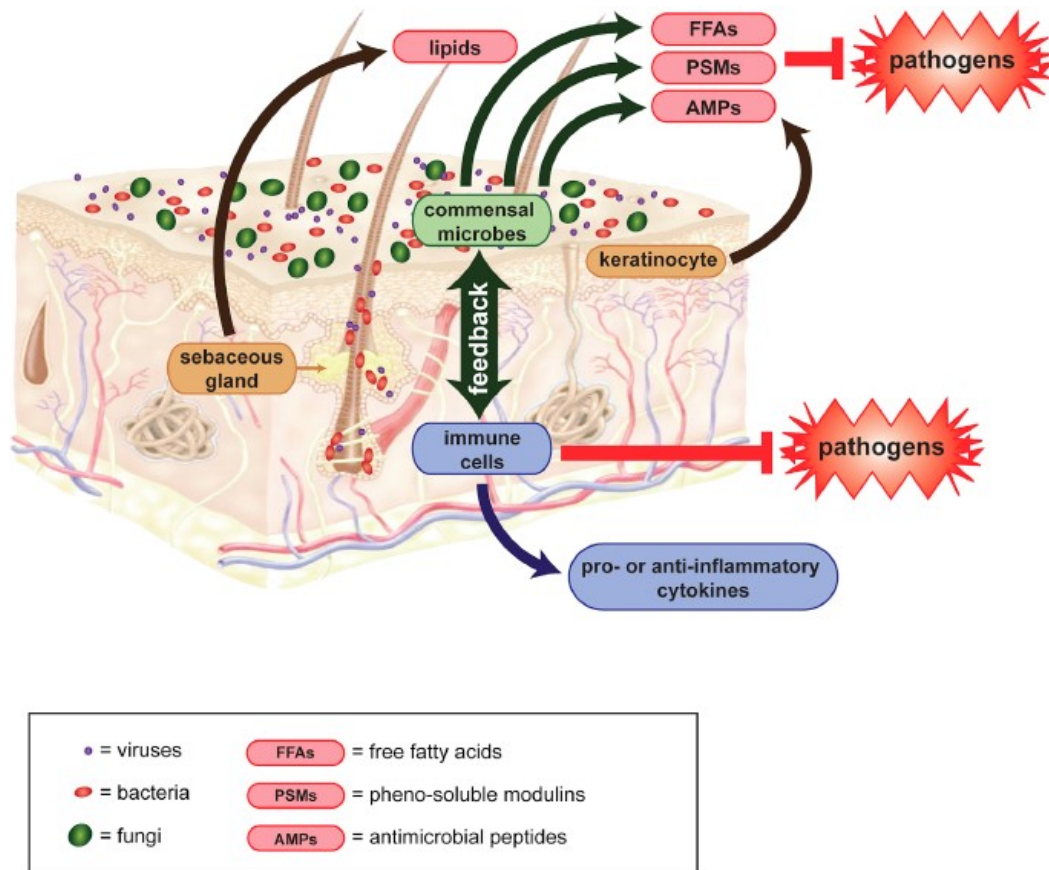


Figure 22 : Microbiote et immunologie de la peau. Les virus (violet), bactéries (rouge) et champignons (vert) sont présents à la surface de la peau et dans les annexes cutanées. Les kératinocytes produisent des peptides antimicrobiens (AMPs). Les sébocytes produisent des acides gras libres (FFAs). Des microorganismes commensaux produisent aussi des AMPs, des FFAs et des modulines phéno-solubles (PSMs). Toutes ces molécules empêchent la colonisation par des pathogènes. Les microorganismes commensaux peuvent aussi inhiber la croissance des pathogènes par compétition et encombrement de la surface de la peau. De plus, le microbiote peut interagir avec les cellules immunitaires pour les activer ou moduler leur production de cytokines pro- et anti-inflammatoires (Chen et Tsao, 2013).

2) Stimulation du système immunitaire inné

a) Stimulation de la production de peptides antimicrobiens

La peau est équipée d'un système immunitaire très sophistiqué qui résulte de l'action combinée d'un important réseau de cellules épithéliales, lymphocytes et cellules présentatrices d'antigène dans l'épiderme et le derme comme décrit plus en détail en chapitre I. Quand ils fonctionnent de manière optimale, les systèmes immunitaires inné et adaptatif agissent ensemble et aboutissent à une réponse appropriée (Belkaid and Segre, 2014).

Les cellules cutanées de l'hôte sondent constamment les microorganismes vivants dans l'épiderme et le derme via leurs PRRs. La partie active du système immunitaire et la façon dont les changements sont régulés diffèrent en présence d'un organisme commensal ou d'un pathogène opportuniste (Sanford and Gallo, 2013).

Alors que le microbiote intestinal est connu pour avoir un rôle dans le contrôle du développement des structures lymphoïdes associées à l'intestin, les bactéries commensales de la peau ne semblent pas requises pour la mise en place des cellules immunitaires et l'organisation générale du tissu (Belkaid and Hand, 2014; Naik et al., 2012).

Cependant, les microorganismes résidents de la peau contrôlent l'expression de nombreux facteurs immunitaires innés, incluant les AMPs (Gallo and Hooper, 2012) (Figure 23). Les AMPs sont des signaux de communication importants entre le système immunitaire de l'hôte et le microbiote. Environ 30% du transcriptome des cellules épithéliales est dédié à cette communication (Kostic et al., 2013). Les AMPs des cellules épithéliales appartiennent à de multiples familles de protéines et les plus présents dans la peau sont les cathélicidines et les HBDs (Gallo and Hooper, 2012). Ces molécules peuvent rapidement tuer ou inactiver de nombreux pathogènes : des bactéries Gram-négatives et Gram-positives, des champignons, des virus et des parasites (Lai and Gallo, 2009).

Alors que certaines de ces molécules sont exprimées de façon constitutive, d'autres sont contrôlées par des membres du microbiote tels que *C. acnes* (Lee et al., 2009; Nagy et al., 2006).

Les microorganismes de la peau sont capables d'influencer les cellules de l'hôte, contribuant ainsi à l'immunité de celui-ci. Il a été montré que *S. epidermidis* induit l'augmentation de l'expression d'AMPs comme les HBD2 et HBD3, ce qui permet de booster l'immunité envers *S. aureus* (Lai et al., 2010b; Wang et al., 2012).

Ces résultats suggèrent qu'il y a une relation symbiotique entre l'hôte et les microorganismes commensaux qui permet à l'hôte d'être mieux préparé pour combattre les infections par des pathogènes (Wanke et al., 2011).

Comment les AMPs, et en particulier ceux induits par le microbiote, définissent les communautés microbiennes reste confus, mais ce dialogue joue probablement un rôle fondamental dans l'écologie microbienne de la peau (Belkaid and Segre, 2014).

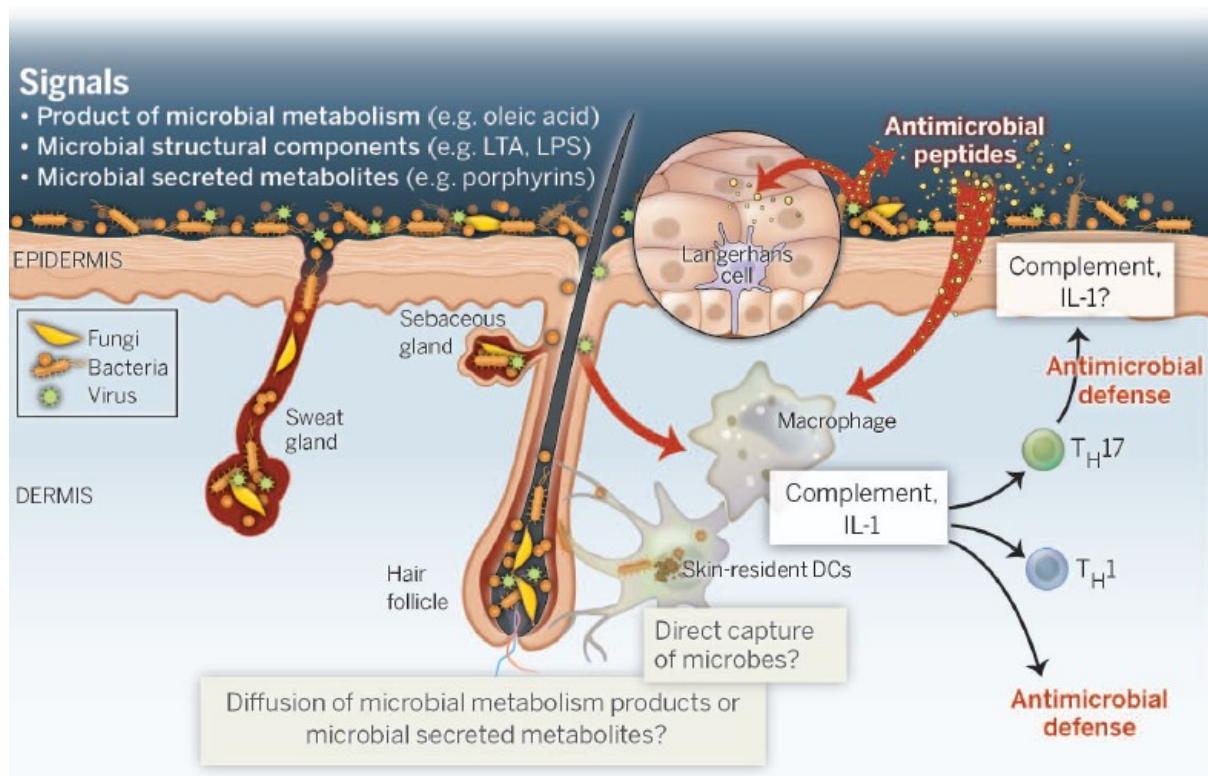


Figure 23 : Communication croisée entre le microbiote cutané et le système immunitaire de la peau. Les microorganismes (virus, champignons, bactéries) recouvrent la surface de la peau et résident dans les annexes cutanées (follicule pileux, glandes sébacées, glandes sudoripares). Ils peuvent directement produire des peptides antimicrobiens (AMPs), contrôler la production d'AMPs et de médiateurs fondamentaux pour l'immunité, comme le complément et l'IL-1, par les kératinocytes. Ces molécules peuvent directement ou indirectement optimiser l'immunité cutanée en stimulant la production de cytokines, la fonction antimicrobienne des cellules et le recrutement d'effecteurs cellulaires. La stimulation de la production d'IL-17 par le microbiote peut favoriser la fonction effectrice des kératinocytes contre les microorganismes invasifs. Les microorganismes résidents de la peau peuvent exercer leur fonction via la libération de produits définis ou de métabolites et/ou être directement capturés par les cellules dendritiques (DC) de la peau (Belkaid et Serge, 2014).

b) Stimulation d'autres éléments du système immunitaire inné

Le microbiote favorise aussi l'expression d'autres voies hautement conservées de la défense de l'hôte. Par exemple, des microorganismes résidents de la peau peuvent augmenter l'expression de composants du système du complément. Ce système est composé d'un grand nombre de protéines qui provoquent l'opsonisation des pathogènes et induisent la réponse inflammatoire (Belkaid and Segre, 2014).

Chez des souris élevées en absence de microorganismes, l'expression du facteur C5aR du complément est altérée ce qui induit une diminution de l'expression des AMPs et des facteurs pro-inflammatoires et engendre une dysbiose du microbiote cutané (Chehoud et al., 2013). Le microbiote cutané contrôle également le niveau d'expression de l'IL-1, une cytokine impliquée dans l'initiation et l'amplification de la réponse immunitaire (Naik et al., 2012). Les AMPs, le système du complément et l'IL-1 représentent des armes anciennes du

système immunitaire inné, ce qui suggère que ces voies ont pu être les premiers médiateurs de l'interaction hôte-microorganisme commensal de la peau (Belkaid and Segre, 2014).

D'autre part, l'influence des microorganismes commensaux s'étend aussi à d'autres types cellulaires. Par exemple, le rôle des microorganismes dans l'immunité antivirale par les mastocytes a été étudié. Wang *et al.*, ont démontré qu'une activation des TLR2 par les acides lipotéichoïques (LTA) de *S. epidermidis* entraîne une augmentation du nombre de mastocytes recrutés aux niveaux de sites cutanés contaminés par des virus (Wang *et al.*, 2012).

De plus, la libération de cathélicidines par les mastocytes recrutés est amplifiée par la stimulation des TLR2, ce qui augmente l'immunité antivirale. Ainsi, les signaux provenant des microorganismes commensaux apparaissent comme essentiels pour la réponse à différentes contaminations microbiennes de la peau pour plusieurs types cellulaires. L'ensemble de ces recherches illustrent l'importance des bactéries commensales pour amplifier la défense immunitaire de l'hôte contre les pathogènes (Sanford and Gallo, 2013).

c) Réparation tissulaire

Une blessure de la peau induit nécrose et apoptose, mais on ne sait pas si cela est impliqué dans l'initiation de la réponse inflammatoire qui est un processus essentiel de la cicatrisation. En absence d'infection, une inflammation incontrôlée pendant la cicatrisation n'est pas souhaitable et peut altérer la guérison. Une inflammation incontrôlée après un traumatisme mineure est connue pour aggraver certaines maladies cutanées comme le psoriasis (Lai and Gallo, 2009).

Par conséquent, la défense immunitaire normale nécessite qu'une balance soit maintenue pour limiter la réponse inflammatoire tout en réagissant rapidement aux infections et blessures. Cette balance est particulièrement difficile à maintenir au niveau de la surface épithéliale qui est en contact avec l'environnement extérieur et exposée à des traumatismes fréquents et aux produits du microbiote (Lai and Gallo, 2009).

L'un des procédés fondamentaux dans lesquels est impliqué le système immunitaire est la réparation tissulaire, une réponse qui peut être contrôlée par certains membres du microbiote cutané. Des graves lésions cutanées libèrent des ligands qui vont activer les kératinocytes et déclencher la libération de médiateurs de l'inflammation. En effet, les cellules endommagées vont libérer des ARNs qui vont être détectés par les kératinocytes via les récepteurs TLR3 et produire des cytokines pro-inflammatoires (Lai and Gallo, 2009).

Il a été montré que la bactérie commensale *S. epidermidis* peut moduler l'inflammation dépendante des TLR3. Les LTAs de *S. epidermidis* vont se lier aux TLR2 ce qui va ensuite inhiber la voie TLR3 via le facteur de régulation négative TRAF1.

Dans ces conditions, *S. epidermidis* peut supprimer les réactions inflammatoires incontrôlées et promouvoir la cicatrisation (Lai *et al.*, 2010b; Lai and Gallo, 2009).

d) Renforcement de la barrière épithéliale

Des bactéries commensales comme *S. epidermidis* contribuent à l'immunité cutanée de l'hôte en permettant le maintien de la barrière épithéliale. Il a été montré que l'activation des TLR2 induit une augmentation de la barrière via les jonctions serrées dans des kératinocytes en culture, illustrant le rôle des microorganismes dans la préservation de l'homéostasie de la barrière épithéliale, un aspect crucial de la défense de l'hôte (Sanford and Gallo, 2013).

3) Stimulation du système immunitaire adaptatif

Les microorganismes de la peau sont capables d'influencer les cellules de l'hôte, contribuant ainsi à l'immunité de celui-ci. Il a été montré que *S. epidermidis* active l'immunité antivirale médiée par les mastocytes et stimule la maturation des lymphocytes T (Lai et al., 2010a; Wang et al., 2012).

D'autre part, après avoir détecté la présence de microorganismes via les TLRs, les cellules de Langerhans sont capables de stimuler les lymphocytes T naïfs afin qu'ils présentent une réponse Th17 qui à son tour va contrôler la sécrétion d'AMPs par les kératinocytes. Ainsi, en plus de la réponse immunitaire innée, les cellules dendritiques de l'épiderme semblent contribuer au fonctionnement du système immunitaire adaptatif et ainsi au dialogue qui contrôle la croissance des bactéries de la peau (Belkaid and Segre, 2014; Dréno et al., 2016).

Des recherches ont montré que les microorganismes cutanés étaient indispensables et suffisants pour la mise en place d'un système immunitaire cutané optimal chez des souris stériles qui n'ont pas réussi à mettre en place une réponse immunitaire adaptée en présence de *Leishmania* (Naik et al., 2012). La recolonisation des intestins de ces souris ne suffisait pas à restaurer une fonction immunitaire cutanée, mais une exposition de leur peau à *S. epidermidis* permettait de rétablir des taux de lymphocytes T optimaux pour prémunir le déficit immunitaire (Sanford and Gallo, 2013) (Figure 26).

Ces observations étaient liées à la communication via IL-1, les souris stériles montrant une diminution de la production d'IL-1 cutanée. Cela suggère qu'une communication entre les microorganismes commensaux et les cellules de la peau est importante pour le développement d'un environnement inflammatoire localisé. Des études sont encore nécessaires pour continuer à sonder les effets du microbiote commensal sur le développement d'un environnement immunitaire fonctionnel (Sanford and Gallo, 2013).

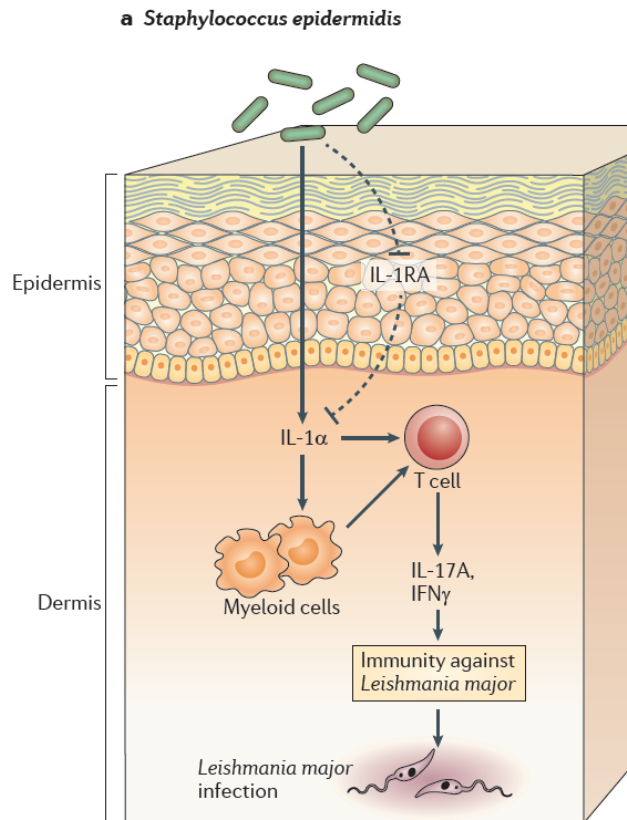


Figure 24 : Régulation microbienne du système immunitaire. Les microorganismes commensaux contrôlent la fonctionnalité des lymphocytes T et l'immunité protectrice contre les pathogènes cutanés. La colonisation de la peau par la bactérie commensale *Staphylococcus epidermidis* a été démontré comme nécessaire pour la production d'interleukine-17A (IL-17A) par les lymphocytes T. (Naik et al., 2012) Lors d'infections par *Leishmania major*, la présence de *S. epidermidis* est indispensable pour la production d'interféron- γ (IFN γ) par les lymphocytes T et pour l'immunité protectrice. L'expression d'IL-17A et d'IFN γ par les lymphocytes T et l'immunité contre *L. major* sont dépendants de la reconnaissance de l'activation du récepteur à l'interleukine 1 (IL-1) via la protéine de réponse primaire de différenciation myéloïde 88 (MYD88). *S. epidermidis* induit l'expression d'IL-1 α et en même temps inhibe l'expression de l'antagoniste du récepteur à l'IL-1 (IL-1RA) dans les cellules cutanées, ce qui engendre l'induction de l'expression d'IL-17A et d'IFN γ par les lymphocytes T soit directement ou indirectement en agissant sur les cellules myéloïdes ou d'autres cellules de la peau (Pasparakis et al., 2014).

V) Variabilité du microbiote

La perception de la peau comme étant un écosystème à part entière, composé d'éléments physiques et biologiques vivants dans divers habitats, peut faire progresser la compréhension de la balance fragile entre l'hôte et les microorganismes (Grice and Segre, 2011).

Une rupture de cette balance peut résulter en des problèmes de peau ou des infections. Les perturbations pouvant affecter la relation hôte-microorganismes peuvent être endogènes (par exemple une variation génétique sélectionnant une communauté microbienne spécifique) ou exogènes (par exemple le lavage des mains) (Grice and Segre, 2011).

Pour approfondir les connaissances sur la santé, les maladies et les infections de la peau, les microbiologistes, immunologistes et dermatologistes doivent s'associer à des chercheurs du domaine de la génomique pour réaliser une caractérisation plus complète du microbiote cutané et découvrir comment celui-ci interagit avec l'hôte (Grice and Segre, 2011) (Figure 25).

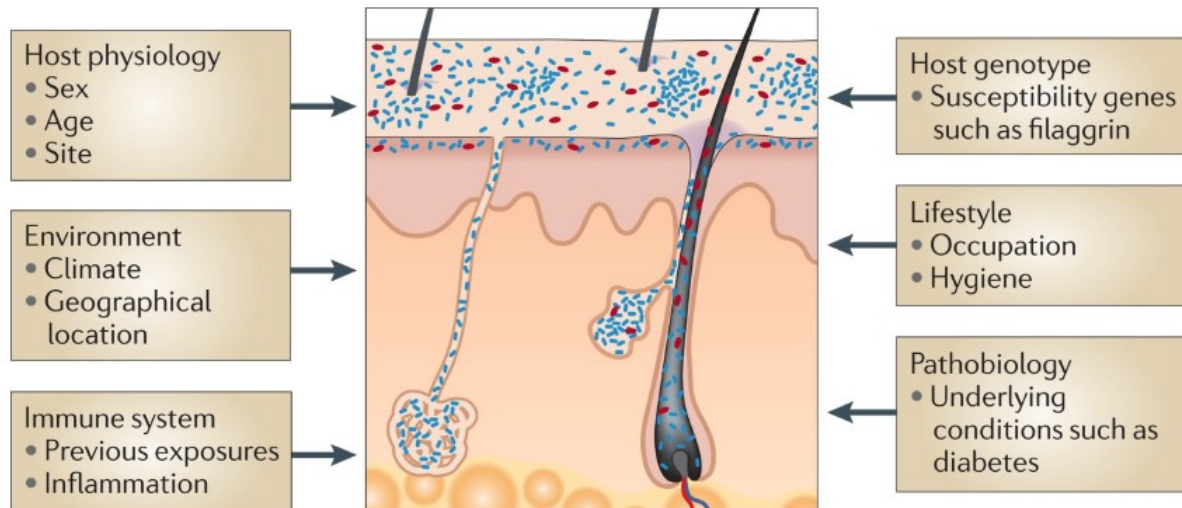


Figure 25 : Facteurs contribuant à la variabilité du microbiote cutané. Le microbiote est variable en fonction de facteurs endogènes et exogènes, il diffère suivant les individus et au cours de la vie (Grice et Segre, 2011).

1) Variabilité intra-personnelle

a) Variations topographiques

D'un point de vue macroscopique, la peau est un terrain comportant une grande diversité d'invaginations, poches et niches. Chaque niche anatomique offre un microenvironnement écologique distinct auquel les communautés microbiennes résidentes doivent s'adapter (Dréno et al., 2016).

Il y a quatre types principaux d'environnements sur la peau humaine : humide, sébacée, sèche et autres (Grice et al., 2009; Grice and Segre, 2011). Les régions humides incluent les aisselles, la face interne du coude et le pli inguinal. Les zones sébacées comportent le front, les ailes du nez, le pli derrière le lobe de l'oreille et le dos (Sanford and Gallo, 2013). Et les régions sèches correspondent à la zone au-dessus des fesses (Zeeuwen et al., 2013).

D'autres microenvironnements spécifiques sont trouvés au niveau des glandes sudoripares, des follicules pileux et des couches dermiques (Nakatsuji et al., 2013).

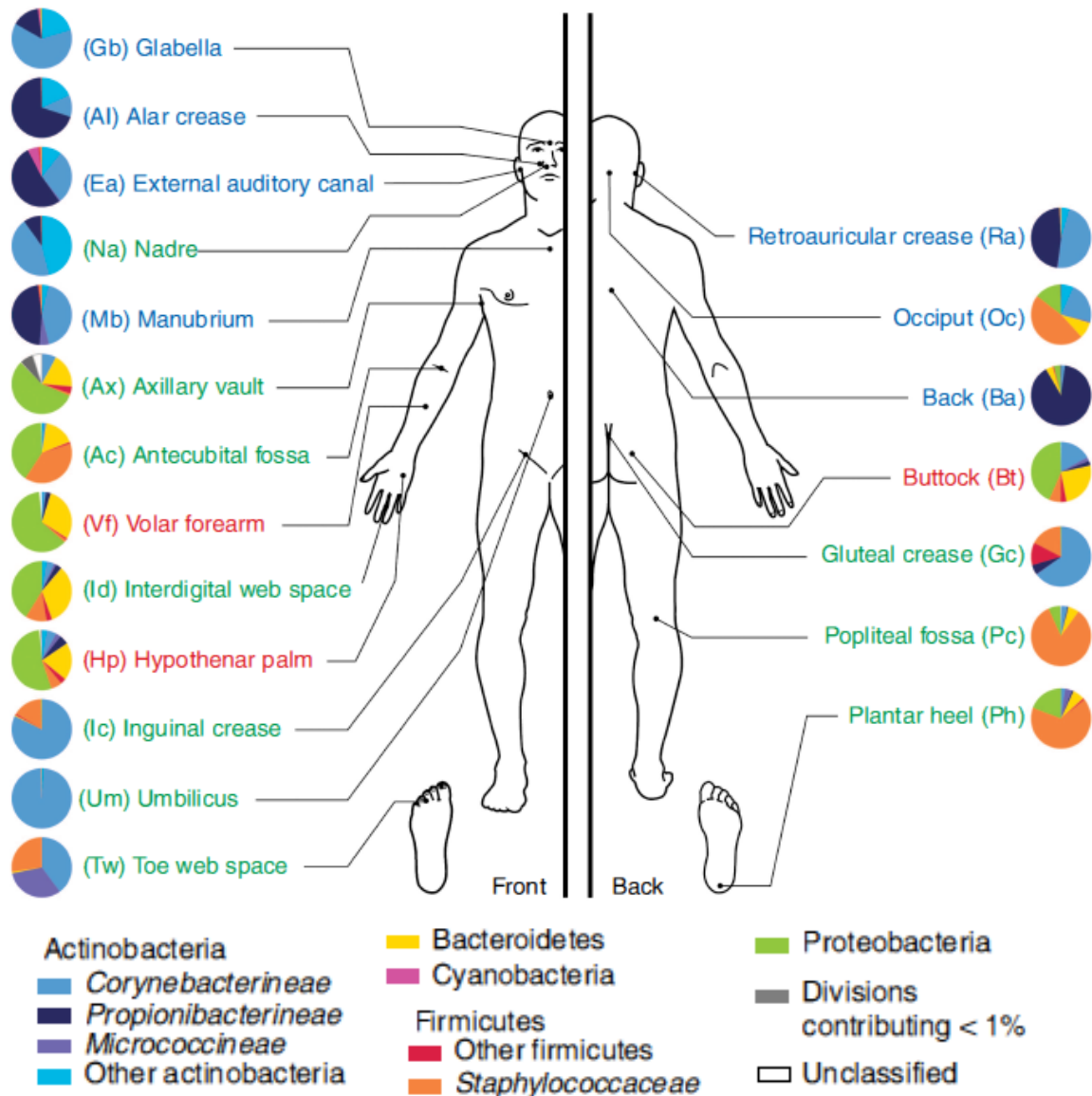


Figure 26 : Distribution topographique des bactéries dans les différents sites de la peau. Le microbiote cutané est grandement dépendant du microenvironnement du site échantillonné. Les sites sébacés sont indiqués en bleu, les sites humides en vert et les surfaces sèches en rouge. La figure représente les bactéries colonisant la peau d'un seul individu et classées par famille (Kong et Segre, 2012 d'après les données de Grice et al., 2009).

Chaque communauté microbienne a son habitat préférentiel parmi la multitude de microenvironnement de la peau (Figure 26). En effet, le pH et la température de la peau varient suivant les différentes zones du corps humain, ce qui va jouer un rôle dans la croissance ou l'inhibition des microorganismes. Comme on peut le voir sur la Figure 27, le pH du corps humain varie entre 4,2 et 7,9 et la température entre 29,5 et 36,6°C (Wilson, 2005).

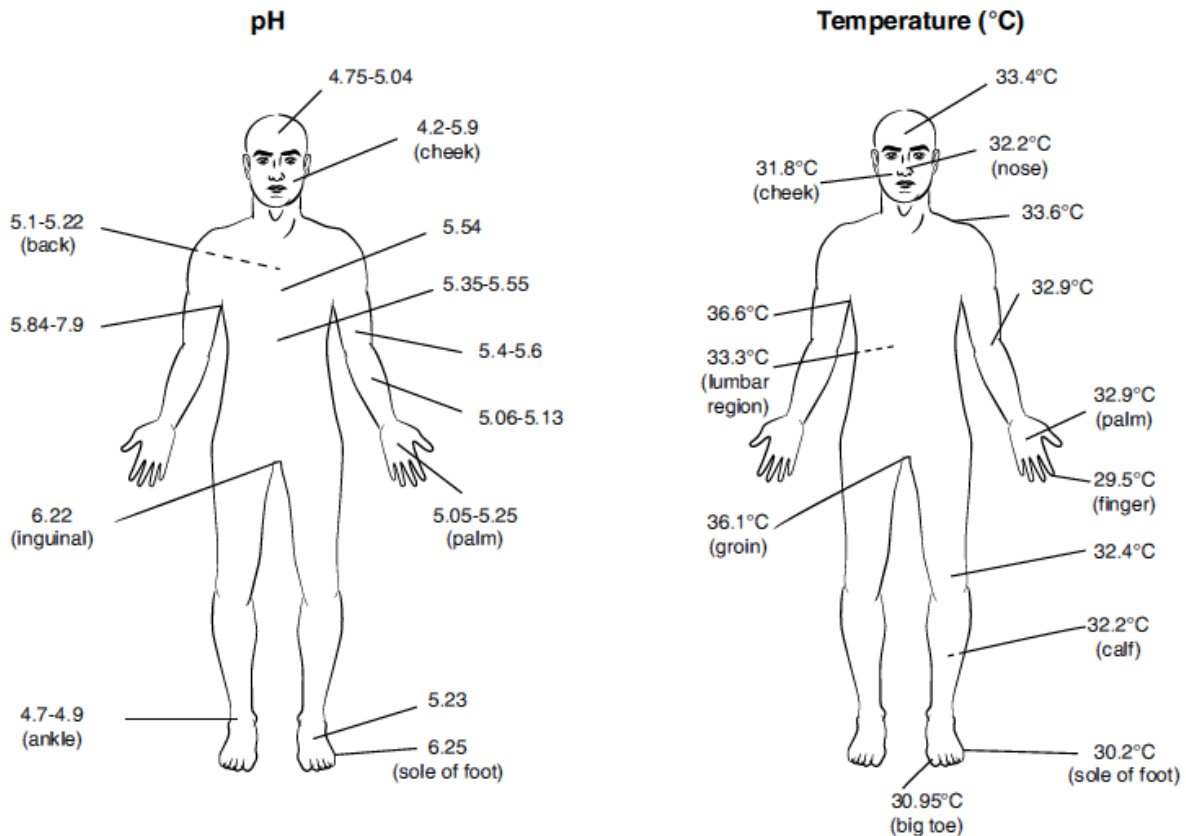


Figure 27 : Variations du pH et de la température de la peau en fonction de la zone du corps humain. (Wilson, 2005).

Les régions humides comme le nombril et les aisselles sont principalement colonisées par des bactéries des genres *Staphylococcus* et *Corynebacteria* (Grice et al., 2009). Les zones sébacées sont enrichies en espèces lipophiles telles que les *Cutibacteria* qui sont adaptées à des environnements anaérobies et riches en lipides (Belkaid and Segre, 2014; Costello et al., 2009; Findley and Grice, 2014; Rosenthal et al., 2011). Les sites secs sont prédominés par des espèces des genres *Staphylococcus*, *Cutibacterium*, *Micrococcus*, *Corynebacterium*, *Enhydrobacter* et *Streptococcus* (Zeeuwen et al., 2013).

A une échelle microscopique, on retrouve des habitats encore plus petits et distincts comme les glandes sudoripares eccrines et apocrines, les glandes sébacées et les follicules pileux qui sont habituellement chacun associés à leur propre microbiote (James et al., 2013; Kong and Segre, 2012). Les follicules pileux, environnement anaérobies et riches en lipides, sont particulièrement adaptés pour *Cutibacterium* (Bek-Thomsen et al., 2014; Zouboulis, 2004). Les aisselles sont, elles, majoritairement colonisées par des bactéries Gram-positives des genres *Staphylococcus*, *Micrococcus*, *Corynebacterium* et *Cutibacterium* (James et al., 2013).

De nombreuses techniques de détection différentes ont montré que les bactéries ne sont pas seulement présentes à la surface de la peau, mais sont aussi retrouvées dans les couches plus profondes de l'épiderme et même dans le derme et le tissu adipeux (Nakatsuji et al., 2013). Ces couches ont des profils microbiologiques spécifiques et contiennent de nombreuses cellules spécialisées comme les cellules dendritiques, les mélanocytes, et les cellules de Langerhans. Chaque type cellulaire exprime un répertoire unique de PRRs qui

sont activés lors d'une exposition à des composants de microorganismes (Miller, 2009; Nakatsuji et al., 2013; Yu et al., 2009; Zouboulis et al., 2009).

Il a été supposé que le microbiote résident des couches superficielles ou des annexes cutanées ont pu être transféré dans les compartiments sous-épidermiques par les cellules phagocytaires. Cependant, la voie d'entrée de ces microorganismes reste encore à être déterminée (Dréno et al., 2016).

b) Variations temporelles

Une analyse moléculaire du microbiote cutané a révélé que la variabilité temporelle de celui-ci est dépendante du site d'échantillonnage. Les sites où les communautés bactériennes sont les plus constantes dans le temps sont le canal auditif externe (à l'intérieur de l'oreille), le nez (dans les narines) et le pli inguinal (Grice et al., 2009).

Tous ces sites sont des zones partiellement fermées. En général, les sites qui comportent la plus grande diversité de microorganismes tendent à être les moins stables dans le temps, comme par exemple l'avant-bras, la fosse poplitée, le pli du coude, le talon et les espaces interdigitaux (Grice et al., 2009).

Oh *et al.* ont effectué une étude métagénomique permettant de faire un inventaire complet des bactéries, champignons et virus sur la peau humaine, à un intervalle court (1-2 mois) ou à un intervalle long (1-2,5 ans), afin de pouvoir évaluer la stabilité des communautés microbiennes de la peau (Oh et al., 2016). Cet inventaire, effectué chez 12 volontaires, révèle que le microbiote cutané est dépendant de l'individu et la variabilité observée de la localisation sur le corps. Oh *et al.* ont montré que malgré les perturbations continues subies par la peau de l'homme au quotidien, le microbiote cutané reste stable pendant 2 ans (Figure 28) (Dorrestein et al., 2016; Oh et al., 2016), ce qui est similaire à ce qui a été observé pour le microbiote intestinal (Faith et al., 2013; Schloissnig et al., 2012).

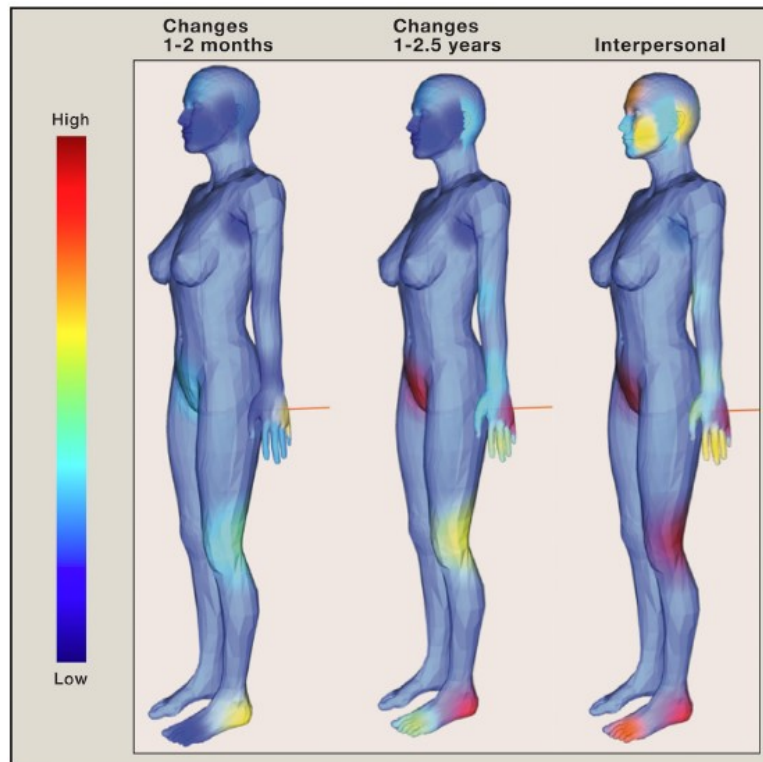


Figure 28 : Cartographie 3D de la variabilité du microbiote cutané à court terme, long terme et interpersonnelle. La figure montre les 17 zones d'échantillonnage de l'étude de Oh et al., 2016 et la visualisation est basée sur l'indice θ de Yue-Clayton. Le code couleur représente la variabilité médiane entre les temps de prélèvement. Le rouge représente la variabilité la plus élevée, le bleu la plus faible, et les autres couleurs les variabilités intermédiaires selon le spectre des couleurs. La carte interpersonnelle souligne la distance moyenne entre les personnes. La méthode de cartographie 3D a été publiée par Bouslimani et al., 2015 (Dorrestein et al., 2016).

2) Variations inter-personnelles

a) Facteurs environnementaux

Les facteurs environnementaux spécifiques d'un individu, comme le métier, les vêtements et l'usage d'antibiotiques, peuvent moduler la colonisation par le microbiote cutané. (Figure 25) L'impact d'un traitement antibiotique sur le microbiote intestinal a été étudié par des méthodes moléculaires (Antonopoulos et al., 2009; Dethlefsen et al., 2008) mais d'après Grice et Segre, une telle étude n'a pas été effectuée sur le microbiote cutané chez des individus sains (Grice and Segre, 2011).

Des études culturelles quantitatives ont démontré qu'une haute température et une humidité élevée sont associées à une augmentation des quantités de bactéries au niveau du dos, des aisselles et des pieds en comparaison des résultats obtenus dans des conditions de haute température et faible humidité (Mcbride et al., 1977). Dans la même étude, une haute humidité et une faible température sont associées à une plus grande fréquence de bactéries Gram négatives au niveau du dos et des pieds. D'autre part, il a été démontré chez *S. aureus* que le facteur sigma de réponse générale au stress (SigB) et le facteur de transcription sensible au GTP (CodY) peuvent réguler sa virulence *in vivo* (Basu et al., 2018), ce qui est

cohérent avec l'observation que la composition en acides gras de sa membrane, sa fluidité et la sécrétion potentielle de métabolites sont dépendants de la température (Wang et al., 2018). De plus, il a récemment été montré que la température influence la formation de biofilm de *S. aureus* et de *C. acnes* (Gannesen et al., 2018).

La pression osmotique, qui dans la peau est directement corrélée à la température, l'évaporation de la sueur, la perte d'eau en transépidermal et les forces ioniques locales, agit aussi sur la virulence et le potentiel inflammatoire des bactéries. Chez *Pseudomonas fluorescens*, le protéome de la membrane est modifié par des conditions hyperosmotiques et une augmentation de la formation de vésicules est observée (Guyard-Nicodeme et al., 2008), ce qui est essentiel pour l'expression de sa virulence, ces vésicules contenant des exo- et endotoxines (Toyofuku et al., 2019). Comme pour la température, la sensibilité des bactéries à la pression osmotique est probablement partagée par une large majorité des espèces et les bactéries cutanées communes comme *S. aureus* et *S. epidermidis* qui sont également régulées par la pression osmotique (Linnes et al., 2013; Wozniak et al., 2012). Cela peut être corrélé à l'observation que la diversité bactérienne est plus importante dans les peaux faiblement hydratées que dans les peaux hautement hydratées, et qu'elle peut être augmentée par l'utilisation de cosmétiques (Lee et al., 2017).

Les rayonnements UV sont un traitement bactéricide bien connu (Boyce, 2016; Weber et al., 2016; Yang et al., 2017), et l'on peut imaginer une variabilité géographique du microbiote cutané en corrélation avec la variation de longitude et de latitude de l'exposition aux UV (Grice and Segre, 2011). Les UVs peuvent avoir des effets directs sur les bactéries comme chez *C. acnes* où ils entraînent une réduction de la production de porphyrines (Wang et al., 2012) et augmente l'activité apoptotique des bactéries sur les mélanocytes (Wang et al., 2018). A l'inverse, après une exposition aux UVs, *S. epidermidis* montre un effet protecteur pour le développement des mélanocytes (Wang et al., 2018) et *Micrococcus luteus*, une autre bactérie cutanée, est capable de réduire l'effet délétère des UVs sur le système immunitaire en dégradant l'acide cis-urocanique (Hug et al., 1999).

La pollution, est également un facteur pouvant influencer le microbiote cutané. Une étude a montré que le dioxyde d'azote (NO₂), un des polluants atmosphériques majeurs, induit chez *S. aureus*, *S. epidermidis* et *P. fluorescens* une perte de cultivabilité, des modifications de la structure du biofilm et du protéome total, une augmentation de la nitrotyrosine-3 (un biomarqueur du stress nitrosant) et une altération de la structure cellulaire (48). D'autre part, une autre étude a montré que le benzo[a]pyrène, un polluant trouvé dans la fumée de cigarette, déprime le système respiratoire de *S. aureus* (Joyce and White, 1971) et interfère dans sa communication avec d'autres espèces comme *P. aeruginosa* (Liu et al., 2017). Un autre polluant, le noir de carbone, affecte la formation de biofilm, la résistance aux antibiotiques et le potentiel de colonisation de *S. aureus* (Hussey et al., 2017). L'ozone est également un polluant dont l'impact sur les bactéries cutanées a été étudié. L'ozone est capable de réduire la colonisation de la peau par *S. aureus* (Lu et al., 2018) et même par des souches MRSA (Song et al., 2018). L'ozone est aussi efficace contre des bactéries à Gram négatif comme *P. aeruginosa* (Mena and Gerba, 2009). Ces études ont été réalisées avec de l'eau ozonisée, mais une étude épidémiologique suggère également que la pollution de l'air à l'ozone est suffisante pour altérer les fonctions du stratum corneum et

favoriser la pénétration de *Streptococcus* (Valacchi et al., 2015), même de faibles taux d'ozone pourraient donc avoir des effets délétères sur le microbiote cutané.

D'autre part, la peau est fréquemment exposée à des cosmétiques, et Staudinger et al. ont montré que des variations significatives du microbiote peuvent être observées entre les fronts d'utilisateurs et de non-utilisateurs de cosmétiques (Staudinger et al., 2011). D'autre part, la diversité du microbiote du visage est plus importante chez les femmes que chez les hommes, et cette différence a été essentiellement attribuée à l'utilisation de cosmétiques (Hillion et al., 2013). L'application de déodorants et d'anti-transpirants a été associée à une augmentation de la diversité (Callewaert et al., 2014) et une baisse de la biomasse totale (Urban et al., 2016) du microbiote bactérien axillaire. Les savons et gels lavant et autres cosmétiques contenant des conservateurs comme le chlorure de benzalkonium (Numata et al., 2012; Two et al., 2016), parabènes, phénoxyéthanol ou 1,2-hexanediol (Jeong and Kim, 2015) peuvent affecter le microbiote cutané. Il a aussi été démontré que des émulsions contenant des nanoparticules de TiO₂, comme cela peut être le cas dans les crèmes solaires, peuvent stimuler le développement de *S. aureus* (Rowenczyk et al., 2017).

b) Facteurs de l'hôte

Des facteurs spécifiques de l'hôte, comme l'âge, la localisation et le genre, peuvent contribuer à la variabilité du microbiote cutané. (Figure 25)

L'âge a un effet considérable sur le microenvironnement cutané et ainsi sur la colonisation microbienne (Leyden et al., 1975; Somerville, 1969). *In utero*, la peau des fœtus est stérile, mais la colonisation se fait juste après la naissance, que l'accouchement se fasse par voie basse ou par césarienne (Baviera et al., 2014; Dominguez-bello et al., 2010). Des recherches sont encore à effectuer afin d'étudier comment les communautés microbiennes de la peau s'établissent et se stabilisent durant les cinq premières années, tandis que le nouveau-né explore son environnement et que son système immunitaire se développe (Baviera et al., 2014; Capone et al., 2011).

Lors de la puberté, des études culturelles ont démontré que des variations des taux de bactéries lipophiles dans la peau se produisent en parallèle des changements de production de sébum (Somerville, 1969).

Les différences physiologiques et anatomiques entre les environnements cutanés masculins et féminins, comme la sueur, le sébum et la production d'hormones, expliquent en partie les différences de microbiotes observés entre les hommes et les femmes (Fierer et al., 2008; Giacomoni et al., 2009; Marples, 1982).

La Figure 29 illustre les variations interpersonnelles du microbiote cutané chez quatre volontaires sains, au niveau de quatre zones : le pli du coude, le dos, les narines et le talon. Le microbiote d'une zone particulière est plus similaire à celui prélevé au même endroit chez un autre individu que celui provenant d'une autre zone de la même personne. En ce sens, la niche écologique est un facteur plus déterminant pour la composition du microbiote que la variation génétique individuelle. Les sites ayant les microbiotes les plus similaires chez un même individu, comme par exemples ceux se trouvant au niveau du pli du coude et de la

fosse poplitée, sont ceux possédant les mêmes caractéristiques écologiques (Grice and Segre, 2011).

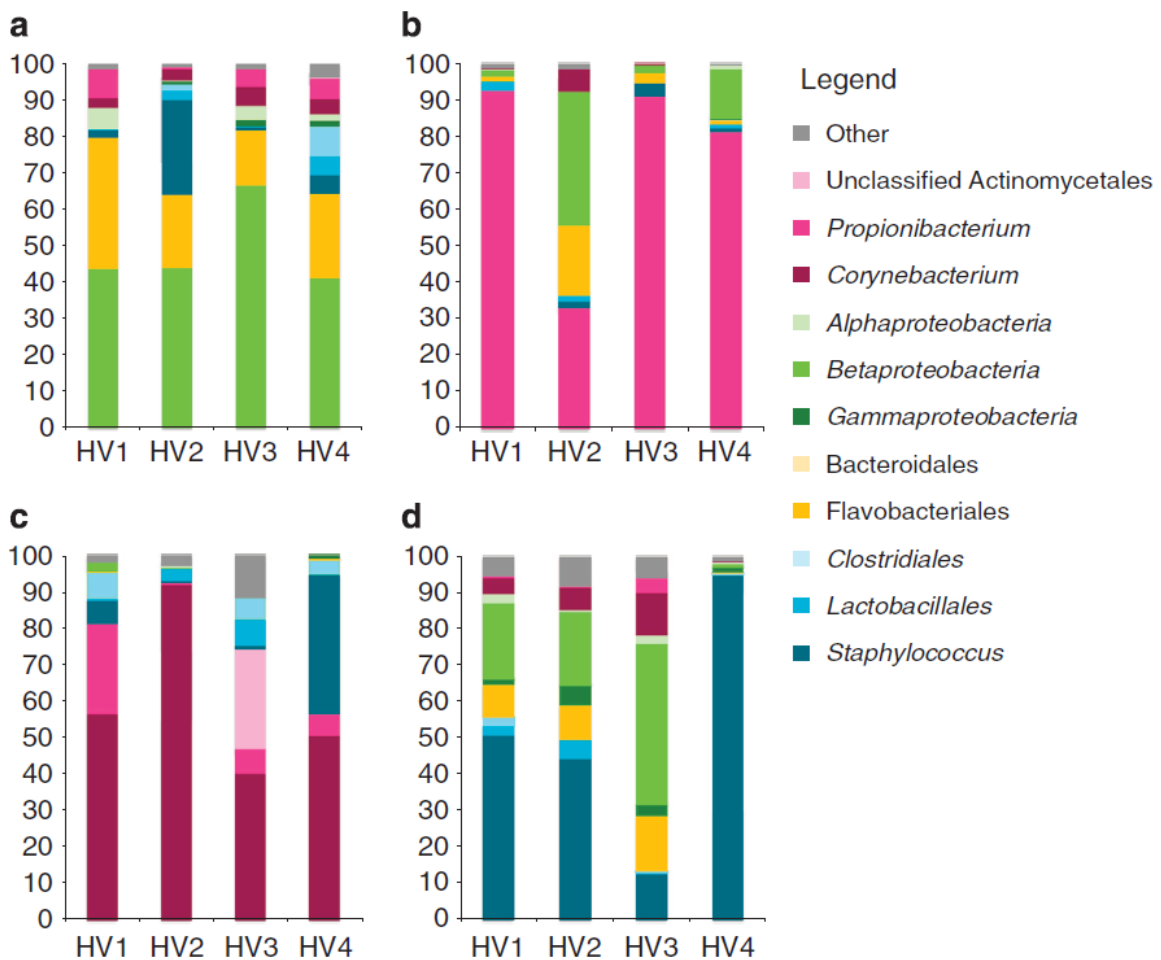


Figure 29 : Variations interpersonnelles du microbiote cutané. Caractérisation du microbiote cutané, déterminé par séquençage de l'ARN ribosomal (ARNr) 16S, au niveau de quatre sites de quatre volontaires sains (HV1, HV2, HV3 et HV4). Les variations de microbiote sont plus dépendantes du site de prélèvement que de l'individu. (a) le pli du coude, (b) le dos (c) les narines et (d) le talon. (Kong et Segre, 2012 d'après les données de Grice et al., 2009).

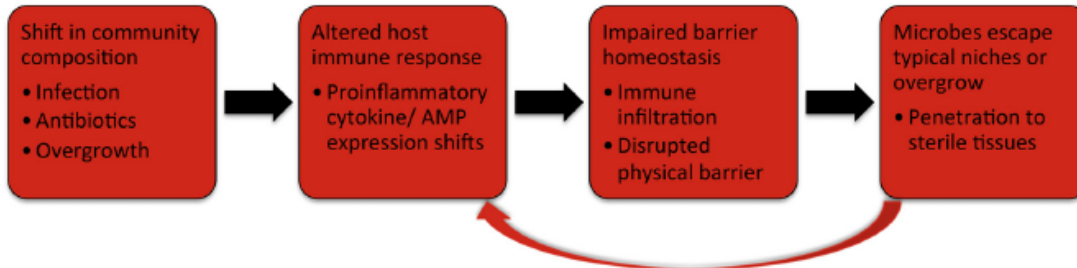
VI) Déséquilibre du microbiote

La barrière cutanée et le microbiote agissent ensemble pour protéger le corps des agressions extérieures. Il y a une interaction équilibrée entre l'hôte et les populations bactériennes résidentes et/ou transitoires. Cette balance est continuellement affectée par des facteurs intrinsèques (de l'hôte) et extrinsèques (environnementaux) qui altèrent la composition des communautés microbiennes de la peau et sa fonction de barrière. Une altération de cet équilibre est appelé dysbiose (Dréno et al., 2016) (Figure 30 ; Figure 31).

Certaines pathologies ou variations génétiques modifiant le stratum corneum peuvent induire une dysbiose, c'est-à-dire une modification de l'abondance et de la diversité des espèces commensales, ce qui va perturber la fonction de barrière de la peau et aggraver

les maladies chroniques telles que la dermatite atopique et le psoriasis ou encore l'acné. (Figure 30 ; Figure 31 ; Figure 32) (Fitz-Gibbon et al., 2013; Muszer et al., 2015; Nakatsuji and Gallo, 2019; Wanke et al., 2011; Weyrich et al., 2015; Williams and Gallo, 2015; Yamazaki, 2017).

A) Driven by Microbial Communities



B) Driven by Host Biology/ Pathology

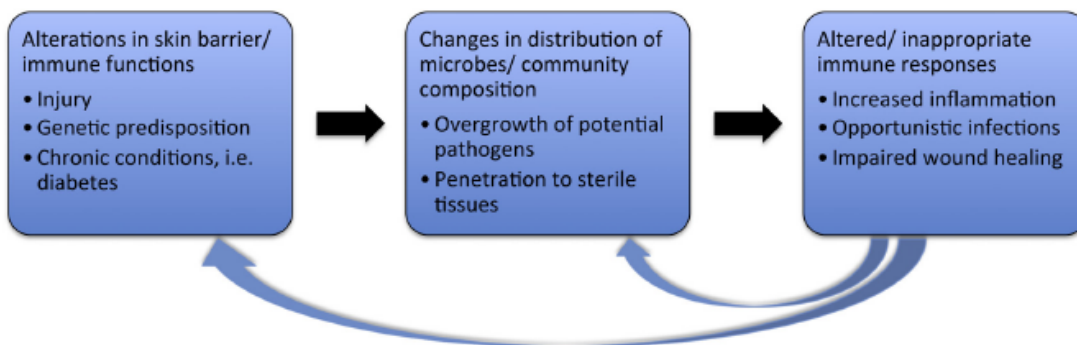


Figure 30 : Modèles de dysbiose des microorganismes résidents de la peau. Les dysbioses des microorganismes résidents de la peau ont été associées à de nombreuses pathologies dermatologiques. Cependant, la façon dont les altérations des communautés microbiennes ou les caractéristiques intrinsèques de l'hôte peuvent initier ces processus reste nébuleuse (Sanford et Gallo, 2013).

De plus, après perturbation, des populations bactériennes résidentes et/ou transitoires peuvent coloniser, proliférer et causer des maladies. Par exemple, *S. epidermidis* peut devenir pathogène opportuniste chez des hôtes immunodéprimés (Otto, 2009). D'autre part, certaines bactéries, comme *S. aureus*, peuvent être soit résident et ne provoquant aucun symptôme, soit pathogène (Kong and Segre, 2012) lorsqu'elle est surreprésentée (Grice and Segre, 2011; Ladizinski et al., 2014).

Les dysbioses ne concernent pas seulement les bactéries, un déséquilibre entre les bactéries et les champignons commensaux du cuir chevelu a été observé chez les personnes sujettes aux pellicules (Clavaud et al., 2013; Paulino, 2017; Wang et al., 2015).

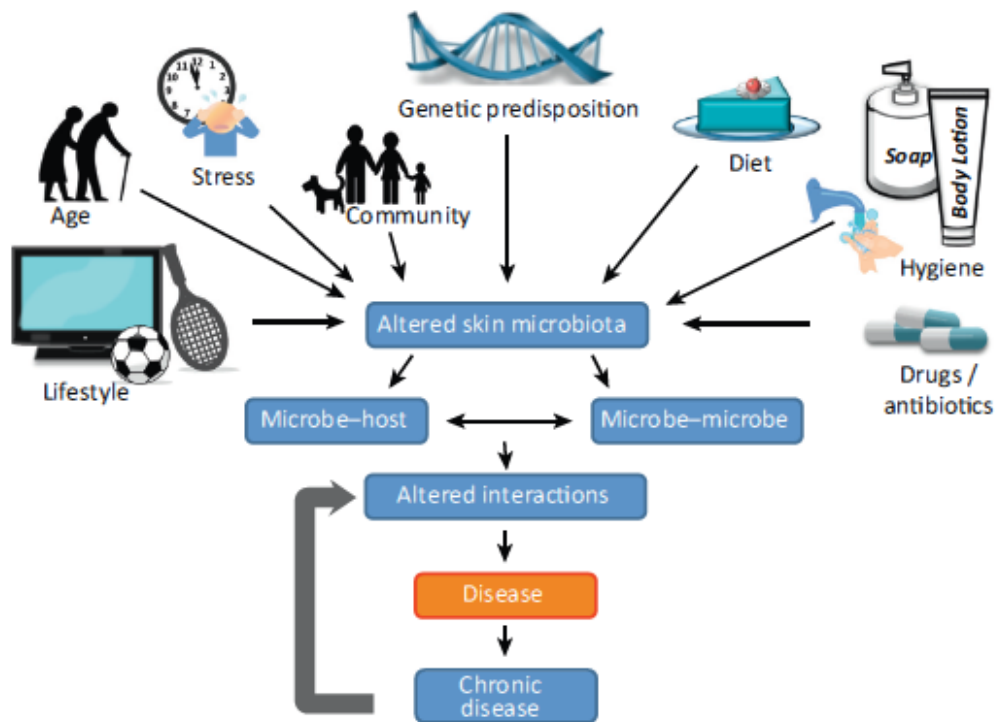


Figure 31 : Les fonctions du microbiote cutané sont dépendantes de son environnement et de ses interactions. L'écologie de la surface de la peau est influencée par de nombreuses variables incluant le mode de vie, l'âge, les émotions, la société, la génétique, la nutrition, les produits d'hygiène et les médicaments. Dans des conditions défavorables, la communauté microbienne de la peau peut être altérée, induisant des conditions de dysbiose. Un dysfonctionnement de la capacité de rétablir un microbiote normal peut entraîner l'apparition de maladies chroniques (Schommer et Gallo, 2013).

En plus des variations intra-personnelles anatomiques du microbiote cutané, la diversité et l'abondance des microorganismes le composant varient selon le genre, l'âge, les saisons, l'origine ethnique ainsi qu'en fonction de nombreux stress aussi bien physiologiques, comme une lésion, que psychologiques, comme l'anxiété. Tout cela provoque des changements métaboliques et endocriniens dans le microenvironnement cutané qui vont directement impacter les besoins et la pathogénicité de nombreux microorganismes (Figure 31)(Akaza et al., 2010; Costello et al., 2009; Giacomoni et al., 2009; Holmes et al., 2014; Staudinger et al., 2011; Zapata and Quagliarello, 2015).

L'impact de facteurs environnementaux comme le climat, température et l'exposition aux UV, ainsi que le mode de vie (consommation d'alcool, nutrition...), sur les communautés microbiennes nécessite encore d'être exploré. Il a ainsi été rapporté que les UV B et C sont bactéricides (Boyce, 2016; Weber et al., 2016; Yang et al., 2017) tandis qu'une surconsommation d'alcool entraîne une baisse de la résistance de l'hôte et une déficience en nutriments et vitamines impacte l'équilibre du microbiote cutané; ceci entraînant une perturbation de la barrière cutanée et l'apparition (Choudhry and Chaudry, 2006; Guo and Dipietro, 2010; Rosenthal et al., 2011).

Les thérapies anti-inflammatoires généralement utilisées pour le traitement de la dermatite atopique et du psoriasis influencent le microbiote bactérien en modulant les molécules du stress systémiques et locales de l'hôte, en favorisant un mode de cicatrisation

pathologique et des infections via des effets antagonistes sur les facteurs de croissance et le dépôt de collagène lors de la cicatrisation (Guo and Dipietro, 2010). La production du facteur inductible par hypoxie 1 (HIF-1), un facteur transcriptionnel clé de la cicatrisation et des interactions entre les catécholamines comme la transferrine et la lactoferrine, réduit le caractère bactériostatique du sang, de sérum et des sécrétions des muqueuses jusqu'à les rendre semblables à des milieux de culture favorisant la croissance bactérienne, jouant ainsi un rôle dans la formation d'une dysbiose du microbiote (Choi et al., 2019; Sandrini et al., 2010; Wagner et al., 2008; Wicke et al., 2000).

Un lavage fréquent a été décrit comme perturbant la barrière cutanée, ce qui cause une irritation de la peau et des modifications du microbiote cutané de la main (Rocha et al., 2009). Comme précisé plus haut, les produits cosmétiques et d'hygiène, le maquillage et les crèmes hydratantes entraînent également des modifications de microbiote cutané (Belkaid and Segre, 2014; Cogen et al., 2008; Costello et al., 2009; Grice et al., 2009; Grice and Segre, 2011; Holland and Bojar, 2002; Turnbaugh et al., 2007).

La surutilisation d'antibiotiques, qui furent dès le début et aujourd'hui encore un élément clé dans le traitement de nombreuses infections bactériennes, est devenu un problème de santé majeur entraînant l'apparition de nombreuses souches de bactéries pathogènes résistantes aux antibiotiques. De ce fait, le traitement de nombreuses infections est devenu presque impossible engendrant un déséquilibre permanent des microflore intestinales et cutanées (Langdon et al., 2016; Poli et al., 2015). Pour ces raisons, la surutilisation des antibiotiques devrait être évitée (Dréno et al., 2016).

D'autre part, il a été décrit que la radiothérapie et chimiothérapie utilisées dans les traitements contre le cancer peuvent aussi impacter le microbiote (Bensadoun et al., 2013).

Cependant, il n'y a pas que les facteurs extrinsèques qui peuvent déséquilibrer le microbiote cutané. Des facteurs intrinsèques comme la surproduction de sébum, e.g. durant la puberté, optimise la sur-colonisation par *C. acnes* engendrant potentiellement la formation d'acné et un déséquilibre du microbiote cutané (Dréno et al., 2016).

Même si de nombreuses études ont été réalisées afin de déterminer si des maladies de la peau comme la dermatite atopique, l'acné, les pellicules, le psoriasis, la dermatite péribuccale, la dermatite séborrhéique et la rosacée résultent ou entraînent une modification du microbiote cutané, d'autres sont encore nécessaires pour comprendre l'apparition de ces maladies et le rôle de facteur déclenchant imputé au microbiote cutané (Figure 32) (Grice and Segre, 2011; Guo and Dipietro, 2010). Une étude a été faite sur le lien potentiel entre le syndrome de peau sensible, un trouble cutané fréquent caractérisé par des réactions douloureuses anormales en réponse à des facteurs environnementaux et en l'absence de réponse inflammatoire visible, et une modification de la population bactérienne (Hillion et al., 2013). Un total de 1706 isolats bactériens a été prélevé au niveau du front, de la pommette, de l'intérieur du coude et de la partie inférieure de la scapula à partir de la peau de volontaires souffrants du syndrome de peau sensible ou de volontaires sains des deux sexes et de différents âges. La comparaison des microbiotes cutanés des volontaires sains et des volontaires souffrant du syndrome de peau sensible a révélée une variation liée au genre mais aucune corrélation n'a été faite avec un phylum, un genre ou une espèce particulière. Il n'y avait donc pas de dysbiose des bactéries cultivables associée au syndrome de peau sensible (Hillion et al., 2013).

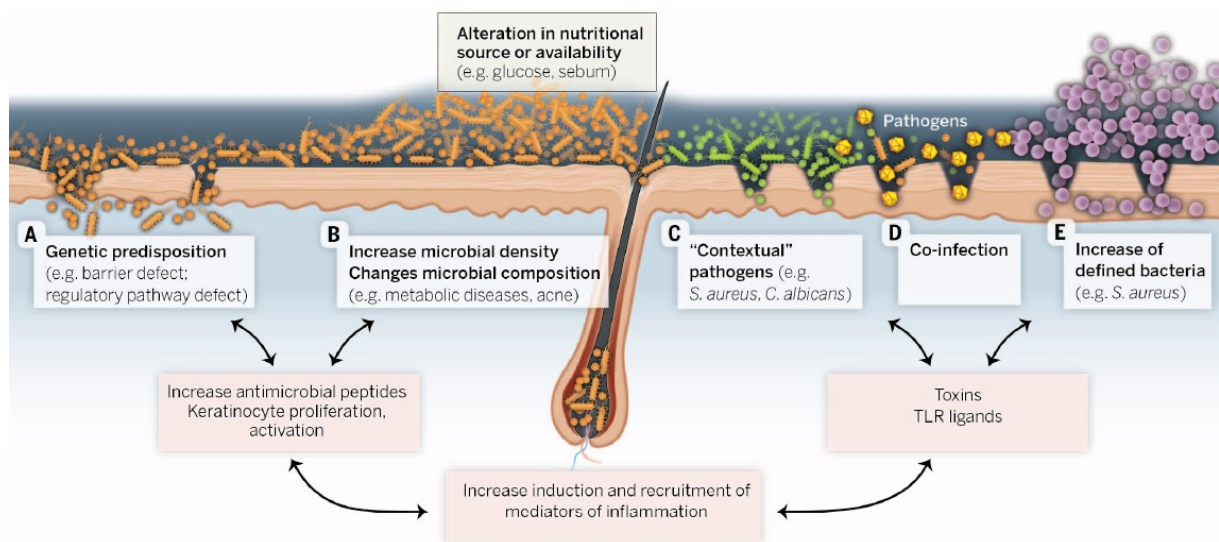


Figure 32 : Mécanismes potentiels par lesquels le microbiote cutané peut initier ou amplifier des affections cutanées. (A) Une détection améliorée ou une translocation du microbiote peut être médié par des prédispositions génétiques de l'hôte (e.g. mutation de la filaggrine, de l'IL-23, de l'IL-10). (B) Des maladies métaboliques (e.g. diabète) associées à des modifications des nutriments peuvent entraîner une augmentation de la densité microbienne et une dysbiose. (C) Lorsque la barrière cutanée est rompue, les microorganismes commensaux du microbiote peuvent devenir pathogènes. (D) Lors d'infections, les microorganismes de la peau peuvent contribuer à l'inflammation et aux lésions tissulaires. (E) Les microorganismes avec un potentiel inflammatoire peuvent devenir dominants, ce qui peut également être provoqué par des traitements antibiotiques ou des altérations environnementales. Dans la plupart des cas, une combinaison de plusieurs scénarios est requise pour induire des pathologies. En retour, une hausse de l'inflammation peut altérer les communautés microbiennes, ce qui peut amplifier encore plus les lésions tissulaires (Belkaid et Segre, 2014).

Chapitre III : Influence du microenvironnement sur le microbiote cutané

Comme vu dans le chapitre précédent, le microbiote cutané peut être influencé par de nombreux facteurs environnementaux (*e.g.* la température, la pression osmotique, la pollution, les UVs). L'accent sera mis dans cette partie sur l'impact de facteurs eucaryotes et de produits cosmétiques sur les bactéries du microbiote cutané.

I) Influence des molécules de l'hôte sur le microbiote cutané

1) La peau : un organe neuroendocrinien

La peau est l'organe neuroendocrinien le plus grand du corps humain, et la plupart des neuropeptides connus ont été identifiés au niveau des terminaisons nerveuses cutanées, des glandes sudoripares, des glandes sébacées, du follicule pileux et des vaisseaux sanguins. Il a été mis en évidence que l'inflammation neurogène cutanée n'est pas seulement due à la libération de substance P (SP), de peptide apparenté au gène de la calcitonine (CGRP), de peptide de libération de la gastrine (GRP) par les fibres nerveuses sensibles de type C, mais est aussi liée à l'activation d'un large réseau de médiateurs produits par les kératinocytes, les fibroblastes, les cellules de Langerhans, les cellules dendritiques et les mastocytes, voire même par les cellules endothéliales de la paroi des capillaires (Gouin et al., 2015; Steinhoff et al., 2003).

Les neuropeptides, autacoïdes et cytokines diffusent ensuite à travers l'épiderme et le derme, conduisant aux phases aiguës et chroniques de l'inflammation cutanée. La communication paracrine entre les cellules eucaryotes a été très étudiée, mais sans tenir compte d'un des composants intrinsèques majeur de la peau : le microbiote cutané (Feuilloley et al., 2015).

Son rôle a été longtemps négligé et ce pour différentes raisons. Tout d'abord, les bactéries étaient seulement considérées pour leur activité pathogène. Ensuite, il a fallu attendre la fin du vingtième siècle pour savoir que les bactéries communiquent activement grâce à des messagers chimiques et le début du vingt-et-unième siècle pour se rendre compte qu'elles sont capables de détecter et de réagir aux médiateurs eucaryotes tels que des cytokines, neurotransmetteurs et neuropeptides (Feuilloley, 2018).

La sueur et le sébum, dans lesquels des neuropeptides, cytokines, hormones, prostanoides et métabolites bactériens peuvent se dissoudre suivant leur polarité, offrent le support d'une communication directe entre les bactéries cutanées et la peau. Des données récentes ont montré que de cette façon, les bactéries cutanées peuvent interférer et être modulées par des médiateurs de l'inflammation neurogène (Feuilloley, 2018).

2) Les molécules de l'hôte peuvent agir sur le microbiote cutané

Pendant longtemps, et même aujourd'hui encore, la relation entre la neuroinflammation et les bactéries a été limitée essentiellement à l'étude des effets des toxines bactériennes sur leurs cibles eucaryotes. Cependant, le premier indice indiquant que des bactéries peuvent détecter des neurotransmetteurs eucaryotes a été trouvé dans les années 1930. Il a été observé que des patients traités avec de l'épinéphrine montraient une augmentation des infections bactériennes préexistantes. Cependant, la communication bactérienne n'a pas été supposée à ce moment-là, l'effet observé ayant été attribué à une action inconnue de l'épinéphrine sur le système immunitaire (Renaud and Miget, 1930).

Il a fallu attendre les travaux de Lyte et Ernst (Lyte and Ernst, 1992) montrant in vitro que les catécholamines stimulent la croissance d'*E. coli* pour admettre que les bactéries peuvent détecter des molécules de communication eucaryotes. Il a plus tard été montré que l'épinéphrine, la norépinéphrine et la dopamine peuvent agir sur d'autres espèces bactériennes et sont capables de promouvoir leur virulence et leur formation de biofilm. L'effet des catécholamines fut d'abord attribué à la capacité des bactéries de les utiliser comme sidérophore secondaire, mais l'identification de récepteurs bactériens capables de lier des catécholamines comme QseC (Clarke et al., 2006) a permis de démontrer que les procaryotes peuvent effectivement détecter des neurotransmetteurs humains. Ce principe a été étendu aux neuropeptides et neurohormones donnant naissance au concept d'endocrinologie microbienne (Lyte, 2004).

Cependant, ce changement de paradigme a mis en évidence une contradiction majeure. Considérant la petite taille de la plupart des génomes bactériens et leur absence de système d'épissage alternatif, il était difficile d'imaginer l'existence d'un ensemble de protéines senseurs inconnues. Cela a été rapidement souligné quand des données physiologiques ont révélé que les bactéries étaient capables de réagir à des douzaines et probablement à des centaines de neuropeptides différents, alors que moins de dix protéines senseurs étaient identifiées (Lesouhaitier et al., 2009).

La solution fut trouvée en observant que même en absence de fusion, transfert ou conjugaison, certaines protéines peuvent exercer des fonctions totalement différentes, en général localisées à des endroits différents comme au niveau du stroma et de la surface de la cellule (Jeffery, 1999). Ces « moonlighting » protéines, caractérisées par leur longueur, un haut degré de conservation de leur séquence en acides aminés et une absence de séquence signal (Amblee and Jeffery, 2015), résultent d'un processus d'adaptation complexe. A cause de leur longue histoire évolutive, les bactéries sont particulièrement enclines à avoir développé de telles molécules qui apparaissent jouer des rôles centraux dans leur métabolisme (Sperber and Herman, 2017).

A l'inverse des cellules eucaryotes des métazoaires qui bénéficient d'un milieu interne stable, les bactéries doivent s'adapter à des changements d'environnements rapides et inattendus, ce genre de protéines « dégénérées » sont donc essentielles pour leur résistance, leur adaptation et leur caractère évolutif (Whitacre and Bender, 2010).

De plus, il a récemment été montré que grâce à différentes « moonlighting » protéines, les bactéries cutanées peuvent détecter des médiateurs de l'inflammation

neurogène, et ces observations nous donnent une nouvelle vision des mécanismes impliqués dans l'homéostasie cutanée (Feuilleley, 2018).

a) Effets de la Substance P

Il est connu que le syndrome de peau sensible, qui touche à différents degrés plus de 50% de la population féminine occidentale (Misery et al., 2009), peut être temporairement amélioré par une baisse de la biomasse du microbiote cutané. Cependant, ce syndrome n'est pas associé à une variation détectable de la population bactérienne cultivable de la peau (Hillion et al., 2013), ce qui suggère que sous l'effet de facteurs environnementaux, certaines bactéries cutanées peuvent changer de comportement et de virulence.

En effet, si les bactéries exprimaient en permanence tous leurs facteurs de virulence, elles seraient facilement détectables par le système immunitaire et éliminées. Ainsi, la virulence bactérienne est ajustée par l'échange de messages chimiques, désignés comme facteurs du « quorum sensing » (Le and Otto, 2015), qui peuvent permettre à une bactérie inoffensive de devenir pathogène.

Il a ensuite été supposé qu'un ou plusieurs facteurs cutanés peuvent moduler la virulence du microbiote de la peau. En raison de son rôle central, la SP a donc été étudié. Il est aujourd'hui bien admis que les souches de collection ne sont pas représentatives des bactéries réellement présentes dans l'environnement. Ainsi, des microorganismes ont été collectés à partir de peau humaine, et une souche de *Bacillus cereus* choisie, le travail sur une espèce virulente étant plus simple (Mijouin et al., 2013).

A de fortes concentrations ($> 10^{-4}$ M), la SP agit comme un peptide antimicrobien vraisemblablement à cause de sa structure et sa charge cationique (Hansen et al., 2006). Par contre, pour des concentrations comprises entre 10^{-10} et 10^{-6} M, la SP est sans effet sur la croissance de *B. cereus*. D'autre part, lorsque la bactérie a été cultivé en présence de SP, récupérée en fin de phase exponentielle de croissance, rincée pour éliminer toute trace de SP et mise en contact avec des kératinocytes HaCaT, une importante augmentation de la cytotoxicité de *B. cereus* (> 5 fois avec un traitement de SP à 10^{-6} M) a été observée (Mijouin et al., 2013).

Le seuil de l'effet de la SP sur *B. cereus* se trouve dans la gamme des concentrations physiologiques du peptide dans la peau et la sueur lors d'inflammation ou de stress (entre 10^{-9} et 10^{-8} M). Comme la SP n'avait elle-même aucun effet sur la viabilité cellulaire des kératinocytes HaCaT et que le peptide inverse de la SP n'avait pas d'impact sur l'activité cytotoxique de la bactérie, l'effet de la SP sur *B. cereus* semble clairement spécifique (Mijouin et al., 2013).

Une analyse protéomique a révélé que la SP stimulait la libération de collagénase par la bactérie. Par contre, la production de céreulide, une toxine émétique spécifique de *B. cereus* ne variait pas. La sécrétion de collagénase pourrait expliquer l'altération de la morphologie des kératinocytes, l'augmentation de la production de caspase 1 et la mortalité cellulaire rapide observée lors d'une exposition avec des bactéries traitées à la SP (Mijouin et al., 2013).

D'autre part, la bactérie réagit aussi à la SP en surproduisant la superoxyde dismutase (SOD), probablement afin de se protéger des espèces réactives à l'oxygène libérées lors de la

mort des kératinocytes. Cependant, la SP peut aussi être un facteur de stress pour *B. cereus*. En effet, quand le temps d'exposition de la bactérie au peptide est long, elle réagit par le clivage partiel de son enveloppe externe (couche S) (Mijouin et al., 2013) et les protéines de cette enveloppe sont considérées comme des molécules de protection capables de se complexer et de neutraliser des peptides antimicrobiens (de la Fuente-Núñez et al., 2012).

La surface des bactéries à Gram positif est formée d'une seule membrane cytoplasmique entourée d'une épaisse paroi de peptidoglycane, et chez certaines espèces une capsule (couche S). L'exposition de *B. cereus* la SP induit un détachement de la couche S et change la polarité de surface de la bactérie, engendrant une augmentation de l'hydrophobicité de surface qui pourrait permettre de repousser la SP. Parallèlement, en présence de SP, la couche S est désorganisée et la paroi cellulaire présente des pores permettant le passage de macromolécules (Egelseer et al., 1995) et l'accès à la membrane plasmique. Cependant, la SP peut établir des interactions hydrophobes et électrostatiques avec les lipides et ce peptide est virtuellement incapable de traverser librement la membrane cytoplasmique (Keire and Fletcher, 1996).

La cinétique d'action de la SP sur *B. cereus* étant aussi en faveur d'un processus de reconnaissance de surface, la présence d'une protéine capable de se lier à la SP a été étudiée dans des extraits membranaires de *B. cereus*. Grâce à une technique d'immuno-précipitation en utilisant des billes recouvertes d'anticorps anti-SP, une protéine a été obtenue et identifiée par MALDI-TOF/TOF comme étant le facteur d'élongation thermo instable EfTu (Mijouin et al., 2013). EfTu est largement exprimé chez les bactéries et peut représenter 5% des protéines totales, dépassant la quantité nécessaire pour une réaction stœchiométrique avec les ribosomes (Beck, 1979), ce qui suggère d'autres rôles potentiels.

En effet, EfTu a été identifié comme protéine de liaison de surface chez différentes espèces bactériennes, et notamment chez *Bacillus anthracis* où il agit comme récepteur du plasminogène (Chung et al., 2011). EfTu n'a aucune similarité de séquence ou de structure avec le récepteur à la SP (NK1) et la neurokinine A est sans effet sur *B. cereus* (N'Diaye et al., 2017).

EfTu est une protéine qui a été très préservée au cours de l'évolution et qui peut être retrouvée chez tous les organismes, des archées aux bactéries et aux eucaryotes, même si quelques différences ont été observées, en particulier entre les procaryotes et les eucaryotes (Baensch et al., 1998). Chez les eucaryotes, EfTu n'a jamais été identifié comme protéine de liaison à la SP, soit à cause des différences structurales ou parce que chez les eucaryotes elle est exprimée dans les mitochondries et probablement pas transférée à la membrane cytoplasmique. Berrier et al., (Berrier et al., 2000) ont montré que EfTu peut être exporté à travers la membrane bactérienne par les canaux mécanosensibles larges (MscL). Comme cela est souvent observé pour les « moonlighting » protéines, EfTu n'a pas de séquence signal d'export, mais chez *Bacillus subtilis* il a été trouvé dans la membrane, colocalisé avec MreB (Defeu Soufo et al., 2010), la protéine actine-like des procaryotes. Il peut donc être suggéré que le transfert d'EfTu implique un équivalent du mécanisme dépendant du microfilament des eucaryotes. EfTu est aujourd'hui reconnu comme une « moonlighting » protéine agissant à la fois sur l'élongation des protéines au niveau des ribosomes et comme une protéine de liaison à la surface (Amblee and Jeffery, 2015).

Ces résultats ont été confirmés chez des staphylocoques. Un traitement à la SP de *S. epidermidis* et *S. aureus* entraîne une importante augmentation de leurs virulences, et EFTu est également la seule protéine capable de lier la SP (N'Diaye et al., 2016a). Cet effet n'a pas seulement été observé sur des kératinocytes en culture, mais aussi en utilisant un modèle d'épithélium humain reconstitués (RHE) présentant un stratum corneum différencié et donc plus proche des conditions d'une peau humaine normale.

Cette étude a aussi permis de vérifier si la SP avait un effet indirect sur la virulence bactérienne en stimulant la sécrétion d'AMP par les kératinocytes, comme suggéré par Brogden (Brogden, 2005) et Hansen et al. (Hansen et al., 2006). Il a été trouvé que la SP était capable de stimuler la sécrétion de cathélicidine LL37 par les kératinocytes mais pas celle de HBD2. Par contre, les staphylocoques traités et non traités à la SP avaient des effets très limités sur la sécrétion d'AMP, et aucun AMP n'a été montré capable de stimuler la virulence bactérienne (N'Diaye et al., 2016a)(N'Diaye et al., 2016b).

Une analyse en micropuces de l'expression des ARNm des RHE après exposition à des staphylocoques traités et non traités à la SP confirme l'absence de régulation positive de l'expression d'AMP, excepté pour l'hepcidine. Cela indique que l'effet de la SP sur les bactéries cutanées n'est pas dû aux AMP ou seulement de façon très marginal (N'Diaye et al., 2016a).

Cette étude a aussi révélé que *S. epidermidis* et *S. aureus* traitées à la SP engendraient des réponses différentes dans l'épiderme. La réponse des RHE à *S. aureus* traité à la SP était typique d'une réaction inflammatoire avec une surexpression des ARNm de chimiokines (CCL5 et CXCL1) et de l'interleukine 8 (IL-8) tandis qu'avec *S. epidermidis* traité à la SP, il y avait une augmentation de l'expression de l'intégrine $\alpha 5$ et de la chimiokine ligand 10 (N'Diaye et al., 2016a). Ces deux protéines ont été décrites comme des marqueurs du psoriasis (Ferrari et al., 2010) (Mcfadden et al., 2009), il pourrait donc y avoir un lien entre la réponse de *S. epidermidis* à la SP et le psoriasis.

Les mécanismes de virulence activés par la SP chez *S. aureus* et *S. epidermidis* sont aussi très différents. Chez *S. aureus*, la SP entraîne une augmentation de l'entérotoxine C2 (SEC2) et un blocage du métabolisme des lipases (N'Diaye et al., 2016b). SEC2 est l'un des superantigènes caractéristiques de *S. aureus*, et en accord avec la réaction inflammatoire observée sur les RHE, cette protéine est connue pour induire une activation des lymphocytes T et la libération d'une grande quantité de cytokines (Larkin et al., 2009). En parallèle, on observe une inhibition du processing d'une lipase majoritaire ce qui permettrait de préserver l'environnement riche en lipide nécessaire à l'activité métabolique de cette bactérie (Wright et al., 2004).

A l'inverse, *S. epidermidis* ne réagit pas à la SP par une libération d'exotoxine ou de protéine, mais par une augmentation de sa formation de biofilm (N'Diaye et al., 2016a). Cela suggère une augmentation de son potentiel de colonisation et de sa persistance dans la peau, ce qui pourrait favoriser des réactions inflammatoires chroniques (Feuilleley, 2018).

b) Effets du CGRP

Le CGRP est colocalisé avec la SP au niveau des fibres sensibles de type C et peut donc être libéré en simultané (Roosterman et al., 2006). Jusqu'à maintenant, l'effet du CGRP

sur les bactéries a seulement été étudié chez des staphylocoques. Comme observé avec la SP, le CGRP est sans effet sur la croissance de *S. aureus* et *S. epidermidis* (N'Diaye et al., 2016b). Le CGRP stimule la virulence de *S. epidermidis* à un niveau picomolaire, et l'effet est encore plus important que celui observé avec la SP. Par contre, le CGRP n'a aucun impact significatif sur la virulence de *S. aureus* (N'Diaye et al., 2016b).

L'action du CGRP sur *S. epidermidis* est associée à une augmentation de la sécrétion d'IL8 par les kératinocytes, ce qui suggère qu'après une exposition au peptide, les bactéries activent une réaction inflammatoire. Comme c'est le cas pour la SP, cet effet apparaît également indépendant de la sécrétion d'AMPs. Un total de 170 protéines a été trouvé dans le sécrétome de *S. epidermidis* par électrophorèse 2D et spectrométrie de masse en tandem, mais aucune n'a été associée à la virulence. En fait, l'exposition de *S. epidermidis* au CGRP a été associée à un important réarrangement de surface avec une augmentation globale de l'hydrophobicité et une réduction de la formation de biofilm en conditions statiques. En parallèle, le comportement invasif des bactéries envers les kératinocytes a diminué de façon significative (N'Diaye et al., 2016b).

Comme le CGRP et la SP peuvent être libérés simultanément par les terminaisons nerveuses, l'effet de ces deux molécules en association a été testé. Cette étude révèle que la SP et le CGRP ont des effets antagonistes sur la virulence de *S. epidermidis*, l'association des deux molécules entraînant une virulence plus faible que lorsqu'elles sont testées séparément. De tels résultats suggèrent que la SP et le CGRP pourraient agir sur les bactéries via un mécanisme commun comme cela a été vérifié dans la suite de l'étude (N'Diaye et al., 2016b).

En utilisant une technique similaire à celle employée pour trouver le senseur de la SP, excepté que les billes sont recouvertes d'anticorps anti-CGRP, une protéine de 70kDa a été trouvée dans les extraits protéiques de *S. epidermidis*. Elle a été identifiée comme étant la chaperonne DnaK, un membre de la famille des protéines du choc thermique 70 (Hsp70) (N'Diaye et al., 2016b). D'autres études ont montré que DnaK peut être exporté à la surface de *S. epidermidis* et servir de récepteur pour les cellules endothéliales (Hirschhausen et al., 2010). DnaK pourrait donc, comme EfTu, être une « moonlighting » protéine (Feuilloy, 2018).

De façon intéressante, l'alignement de la séquence d'acides aminés de DnaK de *S. epidermidis* avec les séquences eucaryotes correspond à une protéine nommée protéine composante du récepteur au CGRP (CGRP-RCP) (N'Diaye et al., 2016b), une sous unité du récepteur au CGRP des eucaryotes impliqué dans la transduction du signal (Evans et al., 2000).

DnaK était aussi une des neuf protéines retrouvées en plus grande quantité dans le sécrétome de *S. epidermidis* après exposition au CGRP (N'Diaye et al., 2016b). De plus, il a été démontré chez *E. coli* que DnaK peut être exporté au travers de la membrane bactérienne par MscL comme dans le cas de EfTu (Berrier et al., 2000).

Les bactéries ne peuvent exprimer qu'un nombre limité de MscL et, ces canaux pouvant être responsables de l'export d'EfTu, un mécanisme commun pourrait expliquer les interférences entre les réponses de *S. epidermidis* à la SP et au CGRP. L'implication des canaux mécanosensibles en réponse au CGRP chez *S. epidermidis* a par la suite été démontrée en utilisant du chlorure de gadolinium, qui bloque ces canaux et inhibe

fortement l'effet du CGRP sur *S. epidermidis* (N'Diaye *et al.*, 2016, b). Ce résultat a été confirmé par la construction d'un mutant de *S. epidermidis* Δ mscL (N'Diaye *et al.*, 2017).

c) Effets des peptides natriurétiques

Les peptides natriurétiques (NPs) sont une famille de petits peptides avec une structure en oméga et contenant un pont disulfure, initialement caractérisés pour leur activité hypotensive. Trois types de ces molécules ont été identifiés : le peptide natriurétique atrial (ANP), le peptide natriurétique de type B (BNP) et le peptide natriurétique de type C (CNP). Ils ont tout d'abord été découverts dans le cœur (oreillette), puis ils ont aussi été trouvés dans le système nerveux central. Ils sont produits par les cellules endothéliales où ils pourraient avoir des effets paracrines sur les vaisseaux sanguins des myocytes (Sharara *et al.*, 1995).

Il a été montré que dans la peau des hommes et des rats, une injection d'ANP exogène génère de l'urticaire, des œdèmes et de l'érythème, et augmente la perméabilité vasculaire (Sharara *et al.*, 1995). Ce mécanisme doit être au moins partiellement induit par l'activation des mastocytes et la libération d'histamine (Chai *et al.*, 2011). Cependant, l'ANP endogène peut aussi avoir une action anti-inflammatoire sur l'endothélium cutané en stabilisant la barrière endothéliale et en modulant l'interaction des leucocytes avec la paroi des micro-vaisseaux (Curry *et al.*, 2016). Il a aussi été montré que l'ANP pouvait moduler l'activité des glandes sudoripares (Spreca *et al.*, 2000) et inhiber la carcinogenèse de la peau en supprimant la réponse inflammatoire et les activités des métalloprotéinases matricielles (Subramanian and Vellaichamy, 2014).

Le rôle des autres peptides natriurétiques dans la peau a été moins étudié, mais le BNP est connu pour être un marqueur spécifique des fibres sensibles pruriceptives permettant la transmission de la douleur entre la peau et le système nerveux central (Mishra and Hoon, 2013). L'extravasation plasmatique est associée à l'inflammation neurogène, et les peptides natriurétiques pourraient aussi participer à ce procédé dans la peau (Steinhoff *et al.*, 2003).

Comme la SP et le CGRP, les peptides natriurétiques pourraient interagir avec le microbiote cutané. En effet, il a été montré que le BNP et le CNP sont capables de moduler la virulence de *Pseudomonas fluorescens* (Veron *et al.*, 2008) qui peut être présente en abondance au niveau des zones humides de la peau.

Un orthologue du récepteur au peptide natriurétique de type C, AmiC, a été récemment identifié chez une espèce proche, *Pseudomonas aeruginosa* (Rosay *et al.*, 2015). Jusqu'à présent, le potentiel effet des peptides natriurétiques sur les staphylocoques n'a pas été étudié mais des données récentes indiquent que *C. acnes* est sensible à la présence de peptides natriurétiques dans son microenvironnement (Gannesen *et al.*, 2018; N'Diaye *et al.*, 2016a). Ce processus pourrait être essentiel pour l'installation de cette bactérie dans les glandes sébacées. De plus, *C. acnes* a été montré comme provoquant une inflammation en activant le récepteur activé par la protéinase 2 (PAR2) (Nagy *et al.*, 2013), contrôlant la sécrétion de SP et CGRP par les terminaisons nerveuses sensibles (Kutlar, 2013), et de ce fait

l'ANP pourrait participer au contrôle de l'inflammation neurogène par les bactéries (Figure 33).

d) Effets d'autres molécules

D'autres peptides sont impliqués dans l'inflammation neurogène, comme le neuropeptide Y et le peptide vasoactif intestinal (VIP) (Chandrasekharan et al., 2013; Steinhoff et al., 2003), ont une activité antimicrobienne contre les bactéries cutanées, dont *S. aureus* et des mutants de streptococcus (El Karim et al., 2008). Le VIP peut aussi avoir un effet additif avec les peptides antimicrobiens cationiques de la peau, comme cela a été observé avec LL37 (Ohtaa et al., 2011).

Ces activités ont été observées à des concentrations hautes et non physiologiques, mais, comme les peptides antimicrobiens peuvent aussi avoir un effet sur la physiologie des bactéries à des doses sublétales (Hancock and Scott, 2000), il ne peut pas être exclu que ces facteurs puissent interférer avec le dialogue entre la peau et son microbiote dans un contexte d'inflammation neurogène.

A l'origine, il a été montré que VIP, qui possède une activité anti-inflammatoire intrinsèque (Steinhoff et al., 2003), est efficace pour traiter in vivo des kératites induites par *P. aeruginosa* (Carion et al., 2015), mais l'hypothèse d'un effet directe du peptide sur la bactérie n'a pas été étudié.

Comme dernier facteur de l'inflammation neurogène, l'histamine (Rosa and Fantozzi, 2013), pourrait aussi jouer un rôle central sur le microbiote cutané. Cette molécule est particulière car produite à la fois par l'hôte et par les bactéries. De plus, les staphylocoques comme *S. epidermidis* ont une histidine décarboxylase qui peut entraîner la libération d'amines biogènes à des doses toxiques (Bermúdez et al., 2012). En parallèle, il a été montré que le peptidoglycane de *S. epidermidis* peut déclencher la synthèse d'histamine in vivo (Ando et al., 1994). *C. acnes* est elle-même un producteur actif d'histamine (Allaker et al., 1987; Yee and Cunliffe, 1994) et la libération de ce composé inflammatoire par le microbiote cutané pourrait, ajouté à l'histamine produite par les mastocytes, entraîner l'exacerbation de la réponse inflammatoire. Cependant, l'interférence entre l'histamine endogène et celle produite par les bactéries est encore à étudier (Feuilloley, 2018).

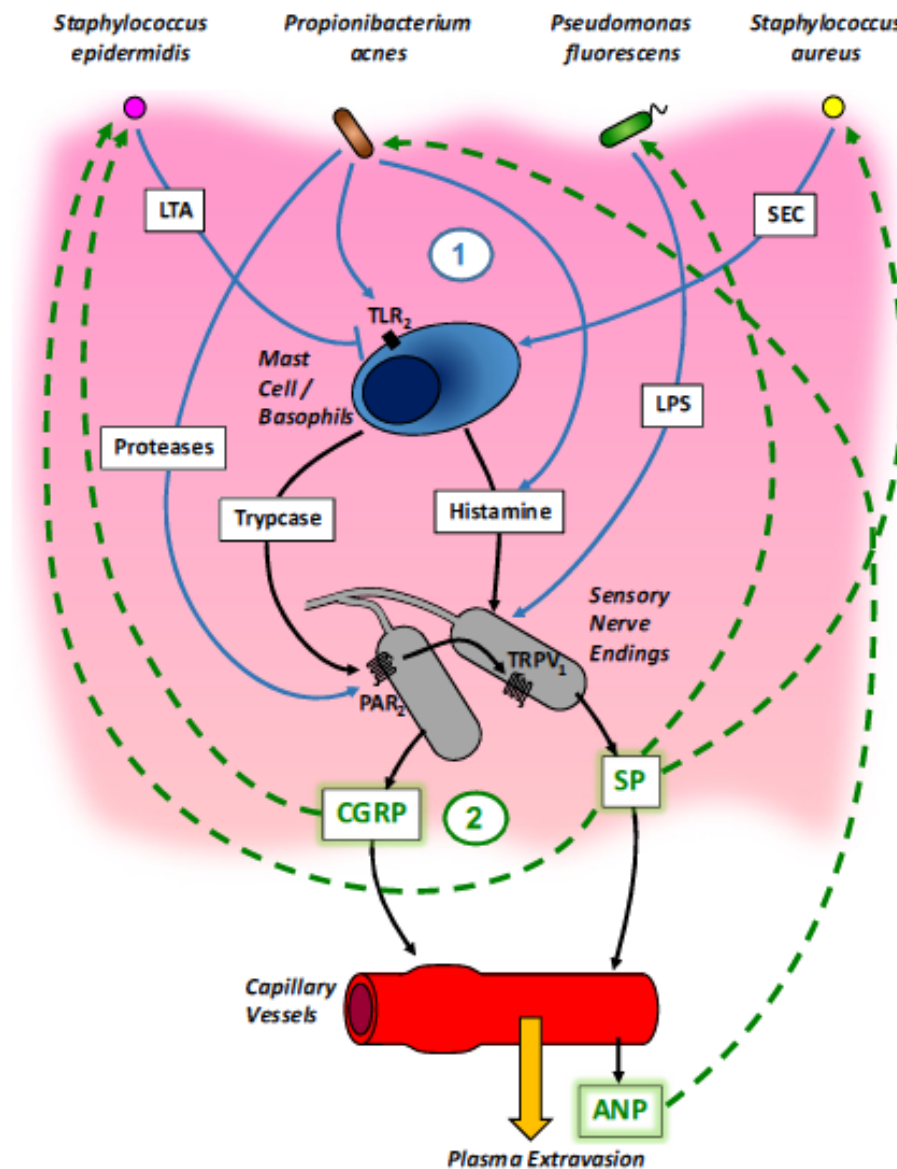


Figure 33 : Schéma illustrant les principales interactions connues entre l'inflammation neurogène et les bactéries cutanées. Les toxines, enzymes, métabolites (histamines) bactériens interfèrent avec l'inflammation neurogène (1) et les neuropeptides libérés par les terminaisons nerveuses sensibles modulent la virulence et l'adaptation des bactéries (2). LTA : acides lipotéichoïques, SEC : endotoxine de *S. aureus*, LPS : lipopolysaccharides, TLR2 : récepteur Toll-like 2, PAR2 : récepteur activé par la protéinase 2, TRPV1 : transient receptor potential vanilloid1, CGRP : peptide apparenté au gène de la calcitonine, SP : substance P, ANP : peptide natriurétique atrial (Feuiloley, 2018).

II) Influence de produits cosmétiques sur le microbiote cutané

1) Définition du produit cosmétique

Selon l'article L.5131-1 du code français de la santé publique, la définition d'un produit cosmétique correspond à « toute substance ou préparation destinée à être mise en contact avec les diverses parties superficielles du corps humain, notamment l'épiderme, les systèmes pileux, les ongles, les lèvres et les organes génitaux externes, ou avec les dents et

les muqueuses buccales, en vue, exclusivement ou principalement, de les nettoyer, de les parfumer, d'en modifier l'aspect, de les protéger, de les maintenir en bon état ou de corriger les odeurs corporelles ».

Cette définition est similaire à celle de la directive européenne, dans laquelle le produit cosmétique est décrit comme « toute substance ou préparation destinée à être mise en contact avec les diverses parties superficielles du corps humain (épiderme, systèmes pileux, et capillaires, ongles, lèvres et organes génitaux externes) ou avec les dents et les muqueuses buccales, en vue, exclusivement ou principalement, de les nettoyer, de les parfumer, d'en modifier l'aspect et/ou de corriger les odeurs corporelles et/ou de les protéger ou de les maintenir en bon état » ([Directive 76/768/CEE](#)).

La législation européenne concernant les produits cosmétiques a évolué le 11 juillet 2013. L'étiquetage des produits doit notamment faire figurer la liste des ingrédients présents dans le produit fini. Les tests d'efficacité des produits finis et des ingrédients ou combinaisons d'ingrédients doivent être réalisés avec des méthodes alternatives à l'expérimentation animale, la législation européenne interdisant la mise sur le marché des produits ayant fait l'objet de telles expérimentations. Parallèlement, on observe l'apparition d'un « Dossier d'information sur le produit cosmétique » qui doit être soumis à une instance européenne (Comité Scientifique pour la Sécurité des Consommateurs, CSSC) qui sera seule apte à décider de la possibilité de mettre ou non le produit sur le marché. Enfin, à l'image de la procédure appliquée aux produits pharmaceutiques, la mise en place d'un mécanisme de « cosmétovigilance » fera que tout cosmétique présentant des effets indésirables sera susceptible d'un retrait du marché ([Règlement \(CE\) N° 1223/2009 du Parlement Européen et du Conseil](#)).

2) L'utilisation de cosmétiques pour le traitement de l'acné

Il y a peu de médicaments nouveaux dans l'acné, en revanche, de nombreux cosmétiques sont commercialisés dans cette indication. Ils revendiquent de plus en plus des propriétés proches de celles des médicaments ([Poli, 2005](#)).

La mise sur le marché d'un médicament nouveau est un processus long (5-15 ans) et coûteux. Sa communication est sévèrement encadrée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (l'ANSM) ([Poli, 2005](#)).

Par contre, la commercialisation d'un cosmétique n'est pas soumise à autorisation préalable. Elle relève néanmoins du code de la santé publique. Sa communication doit être étayée par des éléments de preuve. Le contrôle de la publicité des cosmétiques revient à la DGCCRF (Direction Générale de la Consommation, de la Concurrence et de la Répression des Fraudes) qui est une direction du Ministère des Finances. Cette direction réprime la « publicité mensongère », mais les contrôles sont loin d'être systématiques ([Poli, 2005](#)).

Certaines présentations ou publicités de produits cosmétiques comportent des allégations santé comme « soin des peaux à tendance acnéique ». Ces publicités doivent faire l'objet d'une autorisation préalable (le visa PP = Publicité Produit), délivrée par une commission de l'ANSM : il y a donc deux types de cosmétiques, en particulier dans l'acné, ceux avec et ceux sans visa PP ([Poli, 2005](#)).

Le laboratoire décide, en fonction de sa stratégie de commercialisation et de communication de se positionner « visa PP » ou non quel que soit le dossier d'études clinique qu'il a constitué. Le visa PP est un visa publicitaire pour les produits à « revendication santé » défini par trois caractéristiques :

- la « revendication santé » ;
- un dossier d'étude clinique ;
- le contrôle des documents publicitaires par la commission spécifique de la publicité de l'AFSSAPS (Poli, 2005).

3) Influence de produits cosmétiques sur le microbiote cutané

Les produits cosmétiques sont conçus pour avoir des effets spécifiques sur la peau et ceux-ci peuvent ou non induire une altération du microbiote cutané. Que son activité soit prévue ou une conséquence secondaire de l'utilisation du cosmétique, il est important de se demander si les changements microbiens qui en résultent portent à conséquences (Holland and Bojar, 2002).

L'application courante de produits cosmétiques peut affecter le microbiote cutané. Le risque d'introduire des agents microbiens infectieux par le produit est extrêmement bas, grâce aux procédures de fabrication et de stockage garanties par la législation en vigueur. Cependant, les produits cosmétiques n'ont pas à être stériles (Holland and Bojar, 2002).

Les conservateurs présents dans un produit peuvent rester actifs sur la peau et avec une utilisation continue, le microbiote cutané peut être altéré. Le risque que cela arrive dépend de l'activité résiduelle des conservateurs dans l'environnement cutané (Holland and Bojar, 2002).

a) Les produits cosmétiques contenant un antimicrobien ou antibiotique

Le produit peut être formulé pour contenir un agent antibactérien ou un antibiotique comme ingrédient actif, par exemple pour le traitement de l'acné. Dans ce cas, l'écologie microbienne va changer durant l'utilisation du traitement. Les conséquences à court terme sont minimales et les problèmes à long terme difficiles à prédire. Cependant, il n'y a pas de doute que l'augmentation de l'utilisation d'un produit contenant un antibiotique entraîne une augmentation du nombre de microorganismes résidents résistants à cet antibiotique. Le problème associé à la sélection d'un microbiote résistant à un antibiotique est important (Miller et al., 1996). En effet, de ce fait le nombre de gènes de résistance augmente et peut être disséminé dans la communauté des microorganismes résidents ainsi que chez les microorganismes transitoires qui peuvent être des agents infectieux. Un exemple est le transfert d'une résistance à un antibiotique de *S. epidermidis* à *S. aureus* (Holland and Bojar, 2002).

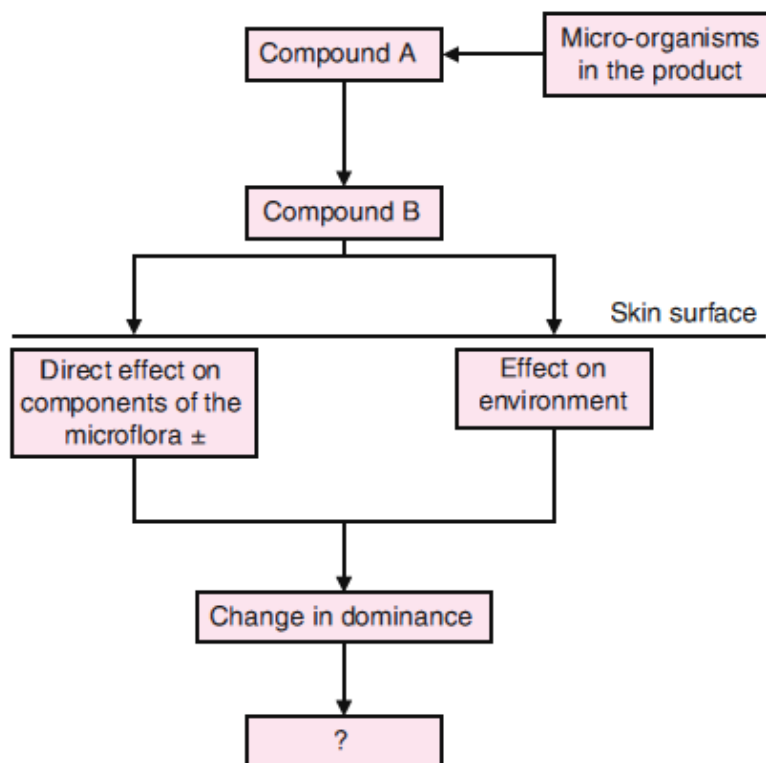
Il n'y a pas encore de preuve que les microorganismes résidents développent des résistances à ces types de composés. Cependant, ne pas garder cette possibilité à l'esprit serait une négligence car les systèmes biologiques sont de nature flexible et adaptable par pression de sélection (Russell, 2001). L'utilisation croissante de composés antimicrobiens dans les produits cosmétiques et dans l'environnement domestique pourrait après un

certain temps être suffisamment sélective pour initier un problème de résistance. L'utilisation future d'antimicrobiens/antibiotiques pour des préparations à application locale devrait être plus sûre si ces composés étaient à utilisation cutanée uniquement et avec une gamme d'activité spécifique (Holland and Bojar, 2002).

Il peut y avoir dans les produits cosmétiques des ingrédients avec une activité antimicrobienne mais qui n'a pas été évaluée. De même, certains ingrédients pourraient affecter des activités importantes de la peau, qui ont un contrôle sur le microbiote résident. Cela inclut des effets sur le renouvellement de l'épiderme, la fonction de barrière de la peau, l'hydratation, le taux de sécrétion de sébum, le pH et une neutralisation partielle du système immunitaire inné. De plus, certaines molécules peuvent directement ou indirectement fournir des nutriments pour les microorganismes résidents, *e.g.* glycérine, acides aminés, hydrolysat de collagène. Les effets indirects peuvent être induits par des changements des taux de sécrétion de la sueur et du sébum (Holland and Bojar, 2002).

Les produits à application locale peuvent influencer l'écologie microbienne de la peau de deux manières (Figure 34). La première dépend des microorganismes non pathogènes, qui peuvent être intégrés suivant les caractéristiques de fabrication, et vont modifier un ou plusieurs ingrédients entraînant un changement du microbiote cutané quand le produit est utilisé fréquemment (a). Un mécanisme plus intéressant et plus probable est la modification des ingrédients du produit par les microorganismes résidents eux-mêmes (b) (Holland and Bojar, 2002).

a



b

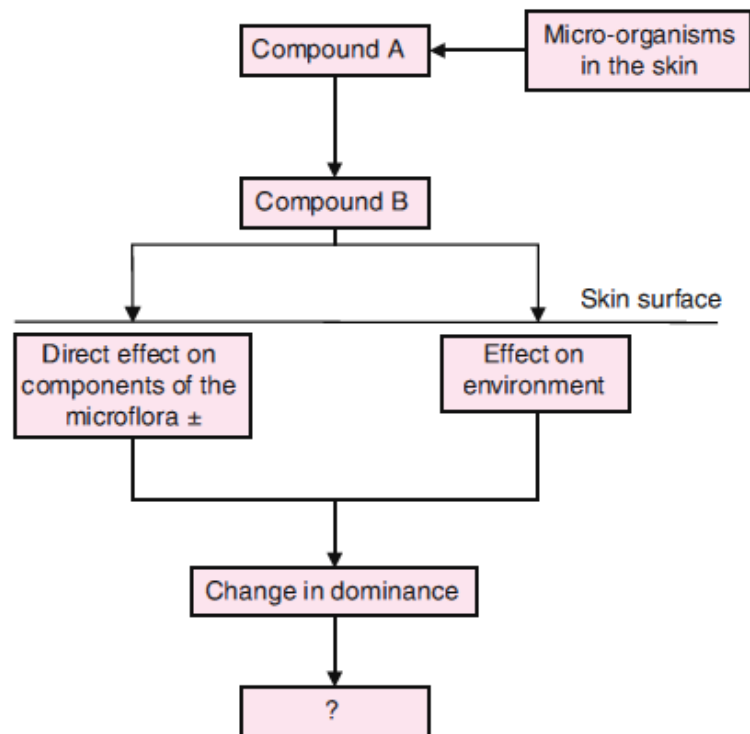


Figure 34 : Deux mécanismes possibles par lesquels l'application locale d'un produit cosmétique peut influencer le microbiote cutané résident. (a) Les microorganismes non pathogènes du produit modifient un ou plusieurs ingrédients et les sous-produits influencent la composition du microbiote cutané directement ou indirectement en modifiant l'environnement. Des changements des microorganismes prédominants sur la peau peuvent être néfastes (?); et (b) le mécanisme est le même que pour (a) sauf que les ingrédients sont modifiés par les microorganismes du microbiote cutané (Holland et Bojar, 2002).

b) Les produits cosmétiques basiques

D'autre part, l'utilisation de produits de soin de la peau basiques (cosmétiques basiques) peut être une façon de maintenir un niveau d'hydratation de la peau du visage adapté. En effet, la présence de lipides ou d'huiles, qui sont les composants majeurs des cosmétiques basiques, permet de former une couche occlusive sur la peau (Proksch and Lachapelle, 2005; Sator et al., 2003), ou la présence de diverses petites molécules permet d'atténuer les symptômes de peau sèche (Björklund et al., 2013; Nowacka et al., 2012). L'hydratation a un effet important sur les paramètres biophysiques de la peau comme la perte d'eau transépidermique (TEWL) et la rugosité, ainsi que sur les communautés microbiennes de la peau. Cependant, la relation entre le niveau d'hydratation et les communautés microbiennes de la peau humaine n'ont pas encore été très étudiées, et les études qui ont été faites montrent seulement que les microorganismes résidents de la peau diffèrent suivant les zones du corps en fonctions de leurs taux d'hydratation (Grice et al., 2009; Perez et al., 2016).

De plus, il n'y a pas de recherches sur les effets des cosmétiques basiques augmentant l'hydratation de la peau sur le microbiote cutané. Comme les cosmétiques basiques augmentent le niveau d'hydratation des peaux sèches, les communautés microbiennes des peaux sèches devraient évoluer pour ressembler à celles d'une peau normale après utilisation de cosmétiques basiques (Lee et al., 2017). Ainsi, Lee et al., ont comparé les communautés de la peau du visage avec deux niveaux d'hydratation différents (un groupe avec une forte hydratation, HHG ; un groupe avec une faible hydratation, LHG), en parallèle de mesures des paramètres biophysiques de la peau (hydratation de la peau, TEWL, rugosité). De plus, ils ont étudié les effets des cosmétiques basiques sur les paramètres biophysiques de la peau et sur le microbiote cutané du visage dans les deux groupes (Lee et al., 2017). Les niveaux d'hydratation ont augmenté et le TEWL et la rugosité ont diminué dans les deux groupes après utilisation de cosmétiques. La diversité bactérienne était plus importante chez les LHG que chez les HHG, et était augmentée pour les deux groupes après utilisation de cosmétique. Les phyla *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Firmicutes* et *Bacteroidetes* et les genres *Cutibacterium*, *Ralstonia*, *Burkholderia*, *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Cupriavidus* et *Pelomonas* ont été identifiés comme communs et d'abondance similaires dans les deux groupes, excepté *Cutibacterium* qui était plus abondant chez les HHG (Lee et al., 2017).

Après utilisation de cosmétiques, les *Cutibacterium*, *Staphylococcus* et *Corynebacterium* ont diminué tandis que *Ralstonia*, qui n'est pas un genre majoritaire, augmente, suggérant que cette bactérie pourrait être capable de métaboliser des composants des cosmétiques. Les communautés bactériennes après utilisation de cosmétiques étaient différentes de celles des deux groupes LHG et HHG présentes avant utilisation, indiquant que les communautés bactériennes des LHG n'ont pas évolué pour ressembler à celles des HHG après une utilisation de cosmétiques. Cependant, ils ont pu mettre en évidence que les communautés microbiennes variaient après l'utilisation de cosmétiques (Lee et al., 2017).

c) Le maquillage

Staudinger et al. ont comparé la diversité bactérienne de deux zones écologiquement différentes de la peau humaine : le front et l'avant-bras, ainsi que l'influence du maquillage au niveau du front. Ils ont pu mettre en évidence qu'il y a chez l'homme une variabilité du microbiote de la peau suivant la zone de prélèvement. Contrairement à ce qui a été observé au niveau de l'avant-bras, le genre ne semble pas avoir d'influence sur les communautés microbiennes du front. Cependant, ils ont pu montrer que l'utilisation de maquillage est associée à une augmentation importante de la diversité microbienne dans cette zone. La présence du genre *Aquicella*, un microorganisme couramment rencontré dans les eaux thermales, est exclusivement retrouvée lors de l'utilisation de maquillage, suggérant que ces différences sont en partie une conséquence de la contamination microbienne des produits cosmétiques (Staudinger et al., 2011).

d) Influence de l'eau thermale d'Uriage

L'appellation « eau thermale » faisait à l'origine référence à des eaux minérales naturelles chaudes, supposées bénéfiques dans le traitement de certaines affections. De nos jours, le qualificatif « thermal » n'est plus lié à cette notion de température et revêt un sens beaucoup plus large : les eaux thermales sont des eaux minérales naturelles dont les propriétés médicales ont été validées par l'Académie de Médecine. Les affections dermatologiques pouvant être traitées par les eaux thermales sont nombreuses. Parmi celles-ci, on trouve la dermatite atopique et le psoriasis (Collectif, sous la direction de Martini et Seiller, 2006).

L'utilisation des eaux thermales en dermocosmétique s'est largement développée. Elles sont retrouvées soit directement dans des sprays d'eau thermale, permettant une utilisation locale de l'eau hors du contexte de cure, soit utilisées à titre d'actif ou d'excipient dans les formulations de produits cosmétiques (Schwenke, 2007). Cependant, le développement et la formulation de produits à base d'eau thermale sont difficiles par la charge ionique apportée par ces eaux (Collectif, sous la direction de Martini et Seiller, 2006).

L'eau thermale d'Uriage est une eau fortement minéralisée (11 g/L de résidus secs), ce qui la différencie de la plupart des eaux thermales. Elle est naturellement isotonique avec une osmolarité proche du plasma sanguin offrant ainsi un confort d'utilisation sur peau irritée ou lésée. Elle est également caractérisée par sa composition chlorurée sodique sulfurée (Schwenke, 2007).

L'eau thermale Uriage (UTW) est riche en sels minéraux qui peuvent interagir avec la peau. Le calcium (Ca) est l'élément le plus important du corps humain. Au niveau cutané, il joue un rôle important dans le phénomène d'épithélialisation et régule la différenciation des kératinocytes basaux en cornéocytes. Il intervient également dans le processus de cicatrisation *in vivo* et est un modulateur clé de la migration des kératinocytes (Polefka et al., 2012).

Le magnésium (Mg) est le quatrième minéral le plus abondant du corps. C'est un cofacteur de multiples métalloenzymes. L'application topique de sels de Mg sur la peau chez des souris a permis de mettre en évidence une restauration accélérée de la barrière épithéliale. L'association du Ca et du Mg joue un rôle important dans la régulation de la prolifération, la migration et la différenciation des kératinocytes et permet donc d'améliorer la restauration de la barrière cutanée (Polefka et al., 2012).

Le zinc (Zn) est retrouvé au niveau de la peau humaine à des concentrations de 50-70 µg/g de résidus secs au niveau de l'épiderme et à 10-15 µg/g au niveau du derme. Environ 11% du Zn corporel est associé à l'épiderme, où il forme un gradient de concentration, inversé par rapport à celui du Ca. Les concentrations de Zn les plus élevées sont retrouvées au niveau de la couche basale, tandis que le Ca y est retrouvé à faible concentration. Cette association stimule la prolifération des kératinocytes. Au niveau du cytoplasme, le Zn est capable de s'associer à une protéine de stockage, la métallothionéine, surexprimée chez les cellules à haute activité mitotique. Il s'agit également d'un cofacteur nécessaire à de nombreuses réactions biochimiques, notamment celles associées à la cicatrisation impliquant des métalloprotéases. Des études suggèrent qu'un apport supplémentaire en Zn améliore la cicatrisation. L'application de Zn, sous la forme d'oxyde de Zn, a montré un effet

modulateur de l'inflammation, et améliore la ré-épithélialisation. Le zinc stimule également la prolifération des fibroblastes *in vitro* ainsi que la production de collagène et d'élastine. Il possède par ailleurs une activité anti-inflammatoire, par inhibition du relargage d'IL-6 (Polefka et al., 2012).

Le manganèse (Mn) est connu pour activer les galactosyl- et glucosyltransférases nécessaires à la production de collagène (Polefka et al., 2012).

Le silicium (Si), qui est le deuxième élément le plus abondant de la croûte terrestre, est capable de se lier à la kératine de la couche cornée et stimule la prolifération des kératinocytes. Il s'agit également d'un cofacteur de la prolylhydroxylase qui participe à la stimulation des fibroblastes et à la synthèse d'élastine (Polefka et al., 2012).

L'UTW est douée de propriétés dermocosmétiques intéressantes, et est déjà utilisée pour le soin des peaux sensibles. Son effet hydratant a été démontré. L'effet est observé à partir d'une heure d'application, et maximale après trois heures, avec 70% des volontaires présentant un taux d'hydratation supérieur à la zone non testée. L'effet hydratant de l'UTW est bien supérieur à celui de l'eau distillée (Schwenke, 2007).

D'autre part, des effets anti-oxydants de l'UTW ont été mis en évidence par Favier sur un modèle de culture *in vitro* de fibroblastes cutanés humains. Lorsque les cellules sont incubées 48h dans un milieu contenant soit de l'eau distillée soit de l'UTW, l'activité de la superoxyde dismutase (SOD), impliquée dans les systèmes de protection contre les radicaux libres de la cellule, est moindre dans le milieu contenant l'UTW. Cela indique donc que l'oxydation serait moindre dans cette condition. Cette propriété anti-oxydante serait due à la présence de certains sels minéraux, comme le sélénium, le manganèse et le Zn. Cependant, le mécanisme d'action de l'UTW sur les réactions oxydatives n'a pas été démontré (Schwenke, 2007).

Les eaux thermales auraient également une action bénéfique au niveau de l'inflammation cutanée. L'effet anti-inflammatoire de l'UTW est suggéré par les observations sur l'amélioration de la condition de patients atteints de psoriasis suite à 21 jours de cure. Les lésions cutanées sont nettement atténuées à la fin de la cure, mais rien ne montre que l'UTW permet seule cette amélioration (Schwenke, 2007).

L'inflammation est en particulier liée à la libération d'histamine par les mastocytes. La réponse sécrétoire induite par les neuropeptides tels que la substance P, est fortement liée à la concentration extracellulaire en Ca. Mousli *et al.* ont démontré que l'UTW, qui est riche en Ca, a un effet inhibiteur dose-dépendant sur la libération d'histamine. L'ajout d'EDTA (acide éthylène diamine tétra-acétique), un agent chélatant du Ca, inhibe l'effet de l'UTW (Mousli et al., 1996).

L'amplification de la réaction inflammatoire est assurée par les polynucléaires éosinophiles qui migrent des vaisseaux sanguins aux tissus inflammés par chimiotactisme. S'ils ne meurent pas par apoptose, les éosinophiles s'accumulent et provoquent une hyper-éosinophilie, impliquée dans la réaction allergique. Beauvais *et al.* ont démontré que l'UTW réduit la survie des éosinophiles en induisant leur apoptose. Cet effet est très probablement lié à la forte concentration en Ca de cette eau thermale, celui-ci pouvant être inhibé par l'ajout d'EGTA (Acide éthylèneglycol-tétracétique) qui permet de chélater le Ca (Beauvais and Joly, 1998).

Mijouin *et al.*, ont fait une étude dans laquelle ils ont testé l'effet de la SP sur trois bactéries du microbiote cutané : *B. cereus*, *S. aureus* et *S. epidermidis*. Après 1h d'exposition à la SP (10^{-6} M), elles ont toutes une augmentation de leur activité cytotoxique envers des kératinocytes HaCaT (+453%, + 242% et + 199% respectivement). Ils ont aussi observé qu'un traitement à l'UTW est capable de neutraliser les effets de la SP sur ces trois bactéries Gram positives (l'activité de la SP sur *B. cereus* a été réduite de 282% avec l'UTW les effets de la SP sont complètement inhibés pour *S. aureus* et *S. epidermidis*) (Mijouin *et al.*, 2013).

e) Un polysaccharide riche en rhamnose (Téflo®)

Les sucres et leurs récepteurs, les lectines, sont des composants essentiels des structures cellulaires à la fois chez les microorganismes et les cellules hôtes. Ils sont impliqués dans l'adhérence microbienne. Les lectines spécifiques du rhamnose ont été découvertes sur les kératinocytes en 1991 (Cerdan *et al.*, 1991). Les lectines sont impliquées dans la signalisation cellulaire et associées à la modulation des mécanismes inflammatoires au niveau cutané. Par exemple, le L-rhamnose est capable de bloquer la stimulation des splénocytes de la rate par le LPS. Les sucres seraient également capables d'inhiber la réaction d'hypersensibilité cutanée. Des monosaccharides (fucose, rhamnose) seuls ou en combinaison, réduisent la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires IL-8 et TNF- α par les kératinocytes. Les lectines étant impliquées dans l'adhérence bactérienne et la formation de biofilm, l'addition de sucres exogènes pourrait bloquer les lectines et inhiber la fixation des bactéries aux cellules épithéliales (Lloyd *et al.*, 2007).

Il a ainsi été montré que le mannose et le N-acetyl-D-galactosamine inhibent l'adhésion d'*E. coli* et de *P. aeruginosa* aux cellules épithéliales. De même, une combinaison de D-galactose, D-mannose et L-rhamnose permet de réduire de près de 50% l'adhésion de *P. aeruginosa* aux cornéocytes (Lloyd *et al.*, 2007).

Le Téflo® (TF) est un polysaccharide obtenu par fermentation bactérienne. Il a une structure branchée contenant du rhamnose, du glucose et de l'acide glucuronique et est composé de plus de 60% de rhamnose. Son nom vient de son pouvoir anti-adhésif « Teflon™-like » qui permet à cette molécule d'inhiber l'adhésion de bactéries indésirables/pathogènes à la surface de la peau. De plus, sa richesse en rhamnose, un sucre impliqué dans la communication cellulaire (Andrès *et al.*, 2006; Clifford *et al.*, 2013; Ravelojaona *et al.*, 2006) lui confère la capacité de moduler la réponse inflammatoire dans le cas d'une agression bactérienne (Mijouin *et al.*, 2013).

En effet, Mijouin *et al.*, ont mis en évidence que la SP entraîne une augmentation de l'activité cytotoxique envers des kératinocytes HaCaT de trois bactéries du microbiote cutané : *B. cereus*, *S. aureus* et *S. epidermidis*. Cependant, le TF est capable de neutraliser les effets de la SP sur ces trois bactéries à Gram positif (l'activité de la SP sur *B. cereus* a été réduite de 181% et les effets de la SP sont complètement inhibés pour *S. aureus* et *S. epidermidis*). Il est déjà connu que le TF peut avoir un effet anti-adhérent sur les bactéries mais, ce composé étant chargé, il pourrait aussi agir en piégeant et séquestrant la SP (Mijouin *et al.*, 2013).

Enault *et al.*, ont quant à eux étudié l'effet du téflo, aussi nommé PS291®, sur *C. acnes*. Ils ont montré qu'à des concentrations de 0,1, 0,5 et 1% le PS291® était sans effet sur

la croissance de *C. acnes*, tandis qu'à 4% une baisse marginale et non significative a été observée. D'autre part, l'ensemble de ces concentrations n'avait aucun impact sur la cytotoxicité de *C. acnes* testée sur des kératinocytes HaCaT. Cependant, le PS291® était capable d'induire une réduction de l'adhésion et de la formation de biofilm de *C. acnes* de manière dose dépendante ([Enault et al., 2017](#)).

Chapitre IV : *Cutibacterium acnes*

I) Description générale

1) Historique

Historiquement, le « bacille de l'acné » a été décrit pour la première fois en 1896 par Unna, qui travaillait sur des coupes histologiques de comédons (Unna, 1896). Cependant, ce fut Sabouraud qui, en 1897, fut le premier à réussir à le cultiver en culture pure à partir du contenu de pustules (Sabouraud, 1897). Les études qui suivirent sur l'étiologie de l'acné vulgaris, indiquèrent que ce bacille ressemblait à une corynébactérie, avec la différence notable d'une préférence pour les conditions anaérobies (Fleming, 1909; Gilchrist, 1903, 1900; Hall and Civatte, 1907; Hartwell and Streeter, 1909; Molesworth, 1910; Suldermson and Thompson, 1909). Gilchrist nomma cet organisme *Bacillus acnes* (Gilchrist, 1900), tandis qu'en 1923, Bergey le classa dans le genre *Corynebacterium* en raison de sa ressemblance morphologique avec les autres membres de ce groupe (Bergey et al., 1923). Il a ensuite été transféré en 1933 dans le genre *Propionibacterium*, en raison de sa sensibilité à l'oxygène et de la nature de ses voies cataboliques (Douglas and Gunter, 1946).

Des études récentes de génomique et métagénomique ont entraîné le changement de dénomination de *P. acnes* en *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*) (Scholz and Kilian, 2017) en raison de ses caractéristiques spécifiques lui permettant de coloniser la peau, et de la caractérisation de ses différents phylotypes (Dréno, 2008).

2) Niche écologique

La bactérie *C. acnes* est étroitement associée à l'homme, elle réside principalement dans les follicules pileux, dans et autour des glandes sébacées, surtout au niveau du visage et du dos (Aubin, 2014). Des études sur le microbiote des follicules humains suggèrent que *C. acnes* est souvent la seule bactérie habitant de telles zones (Bek-Thomsen et al., 2014). D'autres études rapportent que *C. acnes* peut aussi être trouvée dans d'autres parties du corps comme l'intestin, l'estomac, les poumons, la cavité buccale, la conjonctive, la prostate et le tractus urinaire (Delgado et al., 2011; Fassi Fehri et al., 2011; Grice and Segre, 2011; Perry and Lambert, 2006; Sharon et al., 2012).

En raison des différentes méthodes d'isolement et de détection, la présence de *C. acnes* dans des sites non cutanés a parfois été remise en question car potentiellement dû à un problème de contamination de l'échantillon. Cependant, les études les plus récentes comportent des méthodes strictes pour éviter la contamination d'origine cutanée et *C. acnes* semble être réellement un colonisateur efficace de différents tissus humains. Cette ubiquité pourrait ainsi suggérer que dans certains cas l'hôte humain bénéficierait de la présence de *C. acnes*. De plus, certaines propriétés de *C. acnes* sont cohérentes avec un rôle mutualiste de cette bactérie (Christensen and Brüggemann, 2014).

3) Caractéristiques de *C. acnes*

C. acnes possède plusieurs critères d'identification (Tableau 3) (Aubin, 2014). Il s'agit d'une bactérie anaérobie, aérotole'ante, diphtéroïde, Gram positive, en forme de bacille (Figure 35) (Grice and Segre, 2011). Sa température optimale de croissance est de 37°C (Douglas and Gunter, 1946). Elle peut tolérer la présence d'oxygène pendant plusieurs heures, est capable de survivre en condition anaérobie jusqu'à 8 mois *in vitro*, et peut survivre pendant de longues périodes dans des tissus humains avec un faible potentiel d'oxydation (Csukas et al., 2004). De plus, cette bactérie peut résister à la phagocytose et persister à l'intérieur des macrophages (Webster et al., 1985).

En condition aérobie, la croissance est lente et parfois imprévisible. Dans les cas d'infection sévère ou profonde, la suspicion de *C. acnes* nécessite une incubation de 14 jours en anaérobiose. Un ensemencement en milieu Schaedler ou thioglycolate est parfois recommandé pour augmenter la sensibilité de l'évaluation. De plus, chaque suspicion de croissance bactérienne dans le milieu devrait conduire à une ré-inoculation sur agar (Corvec et al., 2019). Une culture positive pour *C. acnes* doit être analysée avec prudence. Si la croissance est observée seulement dans le milieu, ou seulement dans l'un parmi plusieurs échantillons cliniques préopératoires, des arguments additionnels supportant l'infection (critères cliniques et histopathologiques) seront nécessaires pour déterminer si *C. acnes* est bien un pathogène ou s'il s'agit d'un contaminant (Corvec et al., 2019).

D'un point de vue biochimique, *C. acnes* est catalase positive, indole positive à 70% et capable de réduire le nitrate. Concernant la résistance aux antibiotiques, cette bactérie est résistante au métronidazole et à la fosfomycine (Aubin, 2014).

C. acnes a un seul chromosome circulaire codant 2 333 gènes putatifs (Brüggemann et al., 2004). D'autre part, *C. acnes* possède de nombreux facteurs impliqués dans les interactions de la bactérie avec la peau humaine, avec de possibles fonctions pathogènes ou favorables à la santé (Figure 36) (Christensen and Brüggemann, 2014).

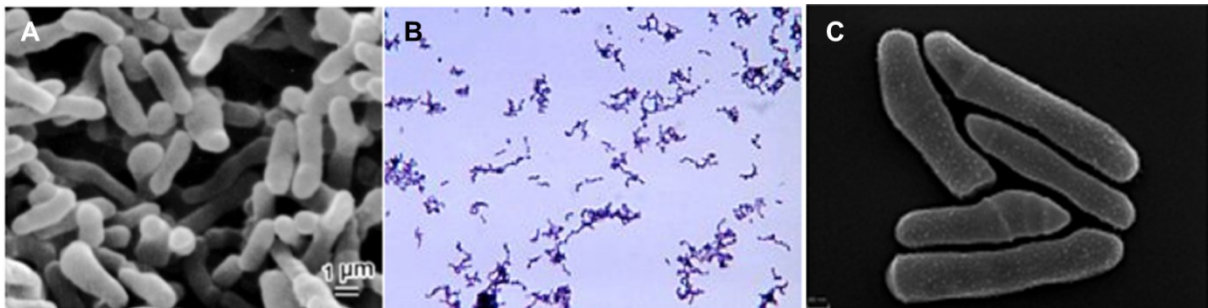


Figure 35: Images de *Cutibacterium acnes*. A) Bacilles de *C. acnes* observés par microscopie électronique à balayage à une échelle de 1 µm. B) *C. acnes* cultivé en milieu thioglycolate et coloré au cristal violet, observé à un objectif x100 (Abate, 2013) C) Image de la souche *C. acnes* KPA, obtenue par microscopie électronique, la barre d'échelle représente 200nm (Mak et al., 2013).

Tableau 3: Critères d'identification de l'espèce *Cutibacterium acnes* (Aubin et al., 2014)

Gram staining	Gram-positive bacilli
Cultures features	Slow growth in anaerobic conditions, aerotolerant Growth on blood agar and sometimes better on chocolate agar from deep samples Possibility of bread dumpling in case of Schaedler broth growth
Biochemical tests	Catalase positive Indole positive in 70% Nitrate reductase positive
Susceptibility test	Metronidazole resistant Fosfomycin resistant

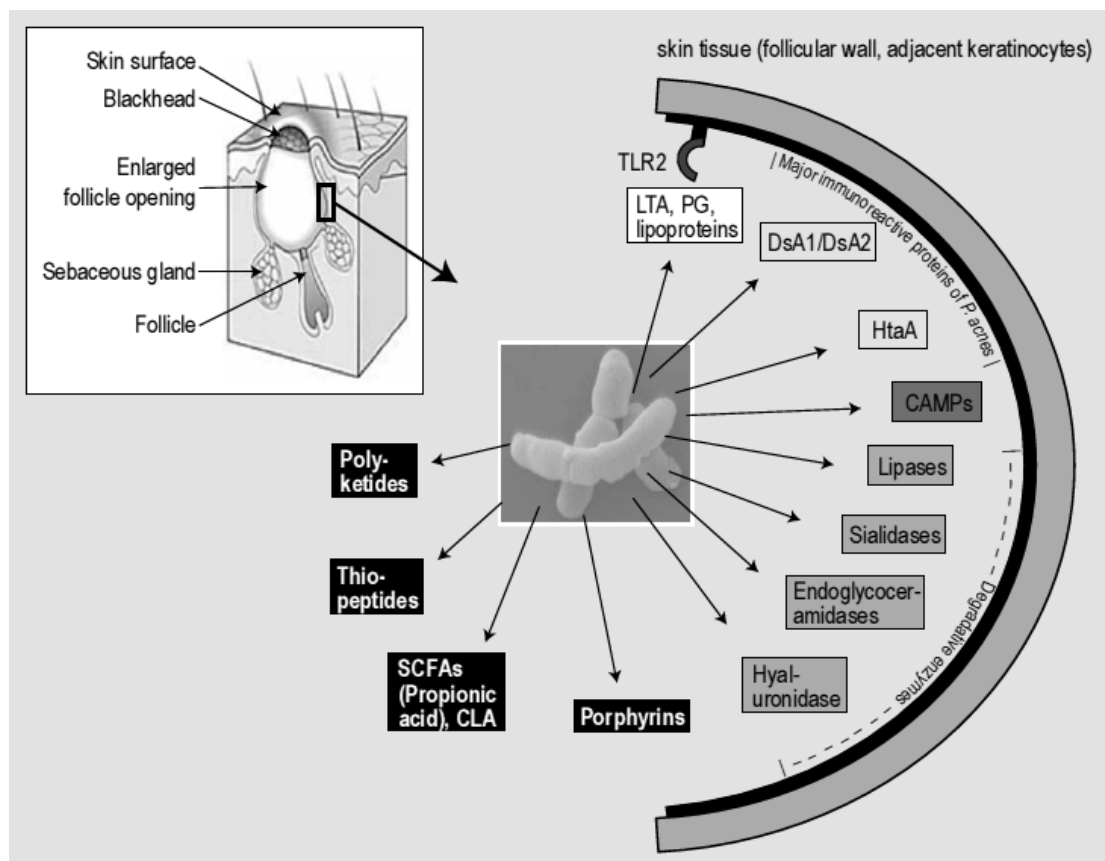


Figure 36: Facteurs de *Cutibacterium acnes* impliqués dans les interactions de la bactérie avec la peau humaine avec de possibles fonctions pathogènes ou favorables à la santé. *C. acnes* est capable d'induire la réponse immunitaire via les TLR2. Les ligands des TLR2 peuvent être des acides lipotéichoïques attachés à la paroi cellulaire (LTA), des fragments de peptidoglycanes (PG) et/ou des lipoprotéines de surface. Les protéines immunoréactives majoritaires, i.e. les antigènes principaux des lymphocytes B et T, de *C. acnes* sont : les adhésines de liaison au sulfate de dermatane (DsA1 et DsA2) et deux protéines à domaine HtaA. Des enzymes de dégradation sont prédites pour dégrader des composants des tissus humains. Par exemple, des endoglycocéramidases de surface et des sialidases peuvent hydrolyser les gangliosides exposés à la membrane des cellules de l'hôte. Les facteurs CAMPs ont une activité co-hémolytique et ont été décrits comme cytotoxines. Des facteurs probiotiques et/ou antimicrobiens putatifs sont montrés en blanc; notamment les acides gras à chaîne courte (SCFAs) comme produits de fermentation, les acides linoléiques conjugués (CLA) sont produits par l'isomérase

d'acide linoléique de *C. acnes*, les thiopeptides et polycétides sécrétés, les porphirines sécrétées faisant partie de la biosynthèse de cobalamine (ces molécules peuvent avoir un double rôle : induire les molécules proinflammatoires de l'hôte et piéger les molécules toxiques de l'hôte) (Christensen et Brüggemann, 2014).

II) Classification

1) Classification traditionnelle de *C. acnes*

Avant l'ère de la génomique, *C. acnes* était connue pour consister en deux sous-types. Les études de Johnson et Cummins ont révélé pour la première fois l'existence de deux phénotypes distincts de *C. acnes*. Ils correspondaient aux types I et II et pouvaient être différenciés par des tests de séro-agglutination et des analyses des glucides de la paroi cellulaire (Johnson and Cummins, 1972). D'autres méthodes de différenciation des deux sérotypes basées sur la susceptibilité à des bactériophages et l'immunofluorescence avec des antisérums polyclonaux ont aussi été décrites (Holmberg and Forsum, 1973; Webster and Cummins, 1978). Cependant, les méthodes sérologiques se sont montrées plus spécifiques et/ou pratiques que les autres approches pour distinguer les différents types de *C. acnes* (Kwon and Suh, 2016).

C. acnes était aussi classé dans cinq biotypes différents (BI, BII, BIII, BIV, et BV), basés sur les résultats d'études de fermentation et leur capacité à utiliser le ribose, l'érythritol et le sorbitol (Drake et al., 2008; Higaki et al., 2004, 2000; Kishishita et al., 1979; Nakatsuji et al., 2010). L'un des sous-types (BIII) présente une activité lipase plus importante que les autres, suggérant que cette caractéristique pourrait expliquer que les souches de type BIII soient plus souvent isolées de patients atteints d'acné sévère (Higaki et al., 2004, 2000; Kishishita et al., 1979).

Les acides gras libres ont été considérés comme responsables de la mise en place de la défense immunitaire innée de la peau (Drake et al., 2008; Nakatsuji et al., 2010). Higaki et al. ont montré que le niveau des éruptions cutanées des patients acnéiques était proportionnel à l'augmentation d'acide propionique et d'acide butyrique, expliquant la potentielle relation entre les biotypes de *C. acnes*, l'intensité des éruptions cutanées et la sévérité de la maladie des patients acnéiques (Higaki et al., 2000). L'analyse des concentrations minimales inhibitrices de minocycline pour les différents biotypes de *C. acnes* a démontré que chaque biotype a une susceptibilité différente envers les antibiotiques communément utilisés (Higaki et al., 2004).

Ces études mettent en avant le lien entre les comportements distincts des différents sous-types de *C. acnes* et la pathogenèse de l'acné (Higaki et al., 2000; Hoffler, 1979). Cependant, aucune corrélation entre ces classifications de l'ère pré-génétique et la taxonomie actuelle basée sur de la phylogénie moléculaire n'a encore été faite. La mise en relation d'analyses des caractéristiques biochimiques ou pathogènes des différents sous-types de *C. acnes* avec les classifications basées sur l'ADN actuelles est encore à effectuer (Kwon and Suh, 2016).

2) Classification phylogénétique

Depuis le premier séquençage du génome complet de *C. acnes* réalisé sur une souche cutanée de type I par Brüggemann en 2004 (Brüggemann et al., 2004), les études génétiques de *C. acnes* basées sur des données de séquençage se sont multipliées avec l'arrivée de méthodes de typage basées plus précises et plus détaillées (Hunyadkurti et al., 2011).

Initialement, les analyses d'ADN polymorphe aléatoirement amplifié (RAPD) (Perry et al., 2003) ou d'électrophorèse en champ pulsé (PFGE) (Oprica et al., 2005, 2004; Unemo et al., 2007) se sont avérées pratiques pour des études épidémiologiques locales ou à court terme, mais ces méthodes manquaient de standardisation et d'interprétation objective (Kwon and Suh, 2016). En alternatif à ces technologies, des études basées sur le séquençage du gène de l'ARNr 16S, du gène *recA*, du gène *tly* (gène codant une hémolysine putative) (Cohen et al., 2005; McDowell et al., 2016) et du gène de la transcarboxylase 12S (Tc12S) (Luk et al., 2013; Shannon et al., 2006) se sont développées.

Les variations de séquence de deux gènes spécifiques (*recA* et *tly*) ont été utilisés dans des méthodes de typage génomique single-locus (SLST), qui ont révélé l'existence d'importants polymorphismes type-spécifiques, tandis que le gène codant l'ARNr 16S est très conservé entre les types I et II. Cette classification basée sur le séquençage correspond bien aux différents groupes phylogénétiques distincts. D'autres recherches ont démontré une sous-division phylogénétique des souches de type I (types IA et IB) (McDowell et al., 2005; Valanne et al., 2005).

McDowell et al. (2008) ont rapporté l'existence de cinq groupes phylogénétiques distincts : IA, IB, IC, II et III. Tandis que les souches de *C. acnes* de type I et II avaient une morphologie corynéforme, des observations par microscopie électronique ont confirmé que les isolats du groupe III possédaient de longs et fins filaments, formant un large enchevêtrement d'agrégats (Dekio et al., 2012) Cette classification basée sur des séquences nucléotidiques correspond aussi à des observations faites par microscopie à immunofluorescence et des analyses biochimiques (Alexeyev et al., 2012; Jahns et al., 2013; McDowell et al., 2008). Des études ont montré que le locus CRISPR/*cas* (clustered regularly interspaced short palindromic repeats) est délété chez les souches de type I. Celui-ci portant vraisemblablement la capacité d'acquérir des traits de virulence et d'adaptation par transfert horizontal, il pourrait donc expliquer pourquoi les souches de type I constituent une sous population de *C. acnes* plus récente (Brüggemann et al., 2012a; Kwon and Suh, 2016).

Avec l'analyse de nombreuses séquences de gènes, les techniques de typage génomique multilocus (MLST) ont permis d'assigner aux isolats des séquences types (STs) plus spécifiques dans les groupes phylogénétiques IA, IB, II et III et ont permis de diviser les souches de type IA en deux groupes distincts, désignés IA₁ et IA₂. En se basant sur les différences génomiques et phylogénétiques par rapport aux autres souches de type IA, l'équipe de Nagy a proposé pour la première fois de regrouper le sous-groupe IA₂ avec toutes les autres souches de type IA₁ comprenant six STs (Vörös et al., 2012). Cette mise à jour de la classification a été supportée par l'analyse phylogénétique de nombreux jeux de données sur des gènes de ménages compilés avec les projets de séquençage du génome complet de *C. acnes* (Kilian et al., 2012; Lomholt and Kilian, 2010; McDowell et al., 2012,

2011). De plus, McDowell *et al.* ont démontré que l'analyse des profils alléliques basés sur les STs identifiées donne une représentation graphique fractionnée, fournissant même de nouvelles évidences de l'existence d'évènements de recombinaison entre les divisions principales (Figure 37). Avec ces progrès, l'analyse à large échelle des STs provenant d'échantillons de patients avec de l'acné a pu être réalisée (Kilian *et al.*, 2012; Kwon and Suh, 2016; Lomholt and Kilian, 2010; McDowell *et al.*, 2011).

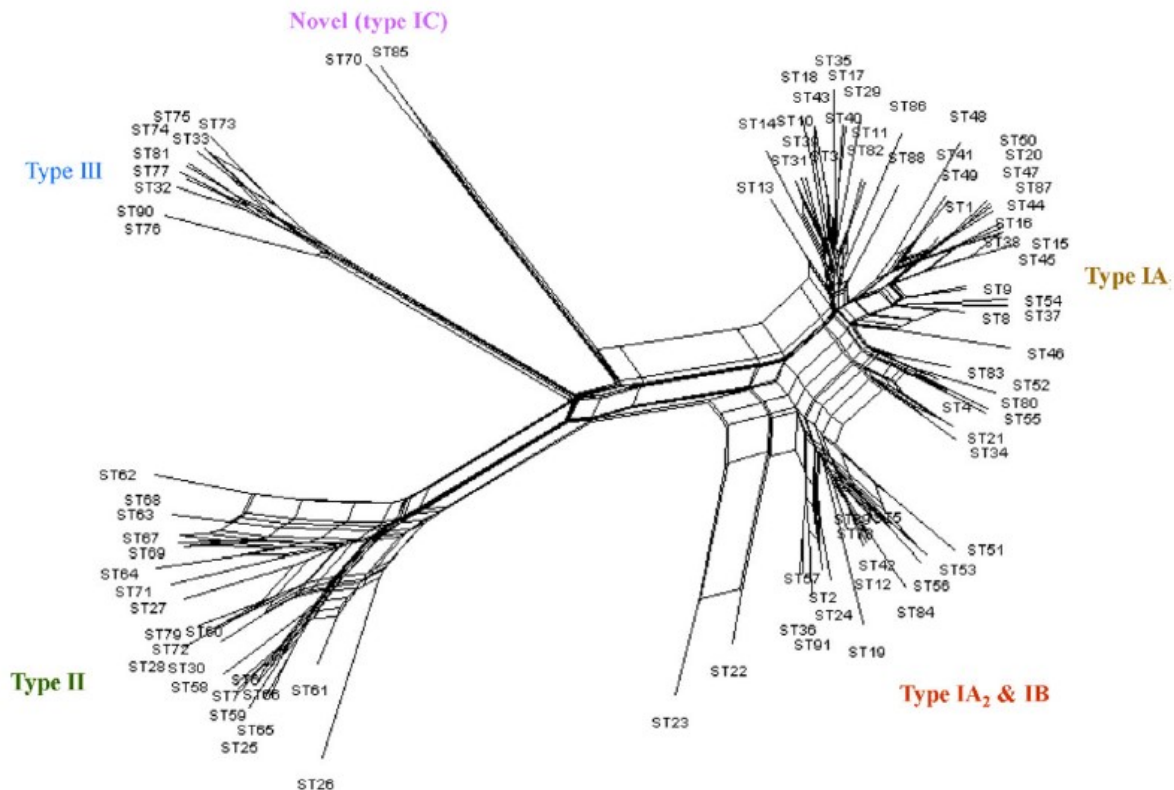


Figure 37: Analyse phylogénétique des profils alléliques de 91 séquences type provenant de 285 isolats de *C. acnes* par la technique de MLST (types IA₁, IA₂, IB, IC, II et III). Les structures en parallélogramme indiquent clairement la présence de recombinaisons entre les divisions principales I, II et III. Tous les taux de recombinaison sont statistiquement significatifs (ϕ test; $p = 0.021$) (McDowell *et al.*, 2012).

3) Les deux méthodes de classification majeures pour l'épidémiologie moléculaire de *C. acnes*

a) Le typage génomique multilocus

La technique de MLST est basée sur l'analyse des variations alléliques de certains gènes de ménage et le séquençage de fragments internes à ces gènes afin d'établir des lignées clonales identifiant différents complexes clonaux (CC) et STs (Jahns *et al.*, 2013; Kilian *et al.*, 2012; Maiden *et al.*, 1998; McDowell *et al.*, 2011). Elle était habituellement validée par des méthodes de typage par anticorps et RAPD (Maiden *et al.*, 1998). La méthode de MLST est une technique facilement transposable qui produit des assignements génotypiques non

ambigus et des données exploitables pour l'analyse des populations génétiques et de leur évolution. De plus, en raison du grand nombre de sites nucléotidiques informatifs analysés et des effets bénéfiques que les loci multiples apportent par rapport aux événements de recombinaison, la technique de MLST fournit des données génétiques de *C. acnes* plus précises et plus complètes que les méthodes de phylotypage basées sur un seul locus (le gène *tly* ou *recA*) décrites précédemment. Un protocole de MLST spécifique de *C. acnes*, utilisant le plus souvent des isolats cutanés, a été publié par Lomholt et Kilian (Lomholt and Kilian, 2010). Un autre protocole a été présenté par McDowell *et al.* (McDowell *et al.*, 2011). Ces schémas et les bases de données correspondantes sont basés soit sur l'utilisation de séquences nucléotidiques de plusieurs gènes de ménage, soit sur l'utilisation des séquences des amorces correspondantes et qui furent développées à l'origine pour le typage de *C. acnes*. Les localisations spécifiques des gènes respectifs utilisés dans les deux schémas de MLST les plus utilisés sont représentés sur la Figure 38. L'actualisation et le développement des méthodes de MLST augmentent le nombre de profils de gènes et ainsi leurs niveaux de résolution (Healy *et al.*, 2005; Kilian *et al.*, 2012; Maiden *et al.*, 1998; McDowell *et al.*, 2012, 2011; Shutt *et al.*, 2005). Aujourd'hui ces schémas ont beaucoup été utilisés sur des souches isolés de sujets européens et de façon plus marginale sur des souches provenant d'Australie, Japon et Chine. Dekio *et al.* (Dekio *et al.*, 2012) ont montré que les méthodes de MSLT permettent un typage réussi des souches provenant d'une population japonaise dans cinq phylotypes, développant les profils de MLST entre l'Asie de l'Est de l'Europe.

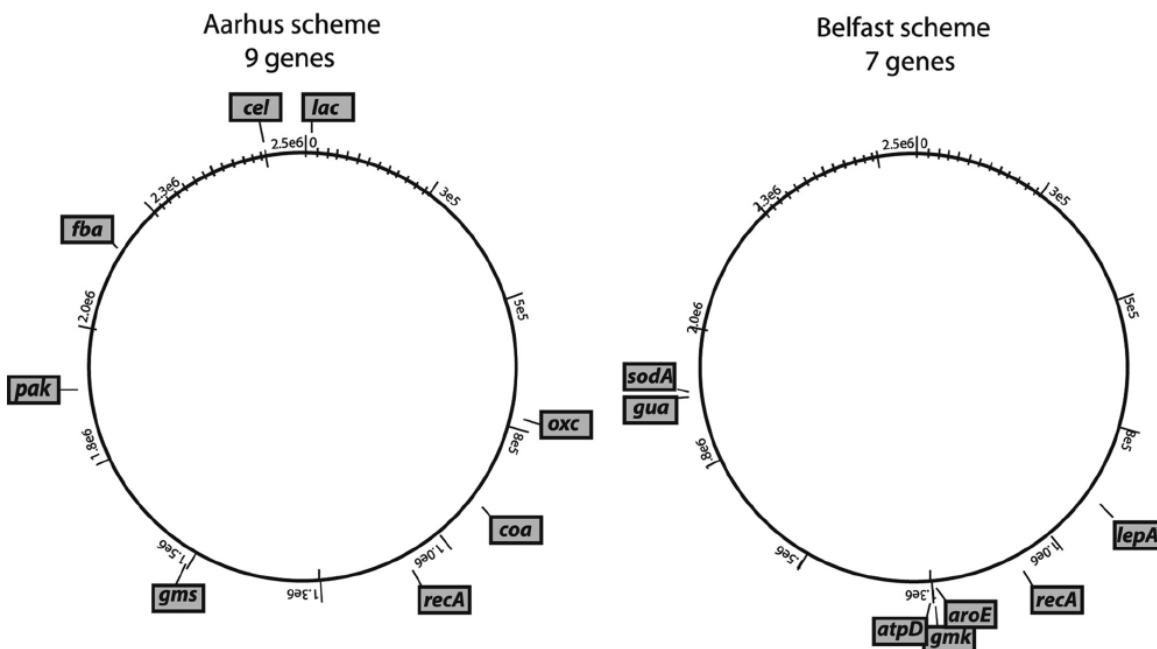


Figure 38: Cartographie du génome de *C. acnes* avec la localisation des neuf gènes utilisés dans le schéma de MLST d'Aarhus à gauche et les sept gènes utilisés dans le schéma de MLST de Belfast à droite. MLST, typage génomique multilocus (Kilian *et al.*, 2012).

b) Métagénomique

La métagénomique est l'étude des communautés microbiennes à partir d'échantillons provenant directement de leur environnement naturel sans étape de culture préalable. En permettant l'analyse de nombreux microorganismes dont beaucoup de non cultivable, la métagénomique a révolutionné le domaine de la microbiologie (Caporaso et al., 2010; Fitz-Gibbon et al., 2013; Kasimatis et al., 2013; Tomida et al., 2013). L'équipe de Li a utilisé la métagénomique ciblée sur l'ARNr 16S, une séquence représentative analysée pour explorer la diversité des procaryotes, pour déterminer la structure de la population de *C. acnes* (Fitz-Gibbon et al., 2013). Chaque souche de *C. acnes* a été assignée à un index d'acné en calculant sa prévalence dans des groupes de patients atteints d'acné. Cette méthode a l'avantage d'éviter les biais et la sélection qui résultent de l'isolement et de la culture des souches avec les anciennes approches utilisées déterminer l'association d'une maladie à des microorganismes (Alexeyev and Zouboulis, 2013; Rastogi et al., 2013; Tringe and Rubin, 2005).

Puisque le microbiote cutané de chaque individu et chaque site cutané spécifique peuvent arborer simultanément des souches ayant un impact positif, neutre ou négatif et des vitesses de croissance différentes dans des conditions de culture *in vitro*, la culture de certains isolats provenant de lésion ou de peau saine peut ne pas fournir un résultat précis et non-biaisé de l'association des souches avec une peau saine ou une maladie (Kwon and Suh, 2016).. Actuellement, les projets de métagénomique sont facilités par le développement rapide des techniques de séquençage de nouvelle génération, qui ont des coûts expérimentaux plus faibles que les techniques de séquençage conventionnelles (Fitz-Gibbon et al., 2013; Tomida et al., 2013). Cependant, ces méthodes peuvent avoir l'inconvénient de cibler des bactéries mortes ou en dormance ainsi que de l'ADN extracellulaire en plus des cellules viables (Alexeyev et Zouboulis, 2013). La corrélation de ces résultats avec ceux de la méthode MLST est important à mettre en place (Kwon and Suh, 2016).

4) Classification en ribotypes

L'équipe de Fitz Gibbon (Fitz-Gibbon et al., 2013) a comparé le microbiome cutané de 49 patients atteints d'acné et de 52 individus contrôles en combinant des méthodes de métagénomique et de séquençage de génome. Tout d'abord, pour chaque échantillon, l'ADNr 16S a été amplifié, environ 400 clones ont été séquencés et 311 séquences d'ADNr 16S de taille quasi complète ont été analysées en moyenne. La structure de la population des souches de *C. acnes* a été déterminée pour chaque échantillon. Ensuite, chaque souche de *C. acnes* a été assignée à un index d'acné en calculant sa prévalence chez les patients atteints d'acné en se basant sur les données de métagénomique de l'ADNr 16S. Les souches de *C. acnes* associées au groupe des patients acnéiques étaient identifiées, ainsi que les souches enrichies chez les individus avec une peau normale. Enfin, ils ont séquencé 66 souches de *C. acnes* non notifiées auparavant et comparé 71 génomes de *C. acnes* couvrant les lignées principales de *C. acnes* retrouvées dans le microbiote cutané.

Ils ont démontré que *C. acnes* domine le microbiote des unités pilosébacées, comptabilisant 87% des clones (Figure 39). Cependant, il n’y avait pas de différence significative d’abondance relative de *C. acnes* entre les patients acnéiques et les individus normaux. Ils ont ensuite examiné s’il y avait des différences au niveau des souches de *C. acnes* en analysant en détail les séquences d’ADNr 16S de *C. acnes*. Ils ont défini chaque séquence unique d’ADNr 16S comme un allèle d’ADNr 16S type appelé ribotype (RT). La séquence la plus abondante fut définie comme le ribotype 1 (RT1) ; tous les autres ribotypes définis ont $\geq 99\%$ d’identité avec le RT1. Un total de 11 009 RT ont été assignés aux séquences d’ADNr 16S de *C. acnes*. La plupart des RT minoritaires étaient des singletons. En moyenne, chaque individu possède 3 ± 2 RT de *C. acnes* avec au moins trois clones. Les 10 RT majoritaires avec plus de 60 clones et trouvés chez plusieurs sujets sont présentés dans le Tableau 4 (Fitz-Gibbon et al., 2013).

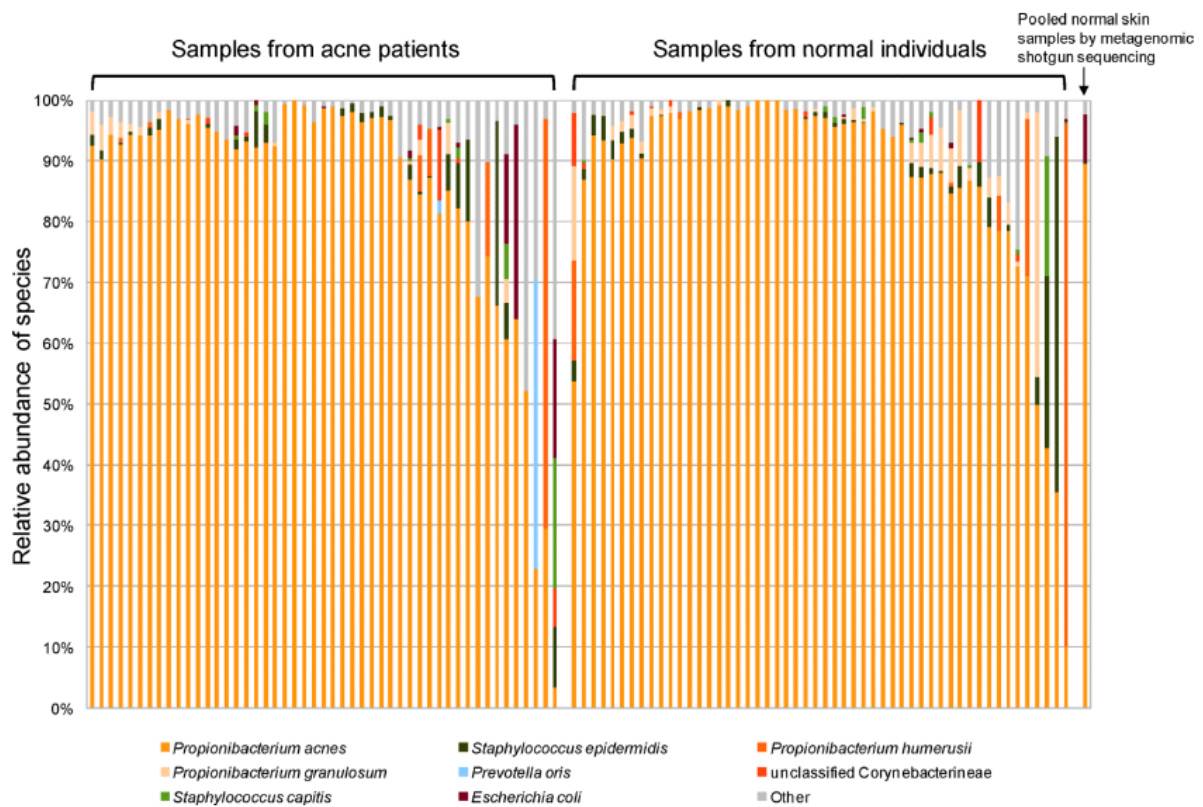


Figure 39: Abondance relative des espèces présentes dans les unités pilosébacées de patients atteints d’acné ou d’individus normaux. *C. acnes* domine le microbiote des unités pilosébacées chez les patients acnéiques et les contrôles. Les séquences de *C. acnes* correspondent à 87% des clones obtenus par séquençage de l’ADNr 16S. Les espèces dont l’abondance relative est supérieure à 0,35% sont listées dans l’ordre croissant de leurs abondances relatives respectives. La distribution des espèces obtenue de l’ensemble des échantillons de peau normale par métagénomique confirme l’abondance importante de *C. acnes* dans les unités pilosébacées, comme précisé par la colonne de droite (Fitz Gibbon et al., 2013).

Tableau 4: Les 10 ribotypes de *C. acnes* majoritaires trouvés dans les unités pilosébacées (Fitz Gibbon et al., 2013).

Ribotype (RT)	Nucleotide changes from RT1	Number of subjects	Number of clones	Percentage of clones from acne patients ¹	Percentage of clones from normal individuals ²	P-value ³
RT1	—	90	5,536	48%	52%	0.84
RT2	T854C	48	1,213	51%	49%	0.36
RT3	T1007C	60	2,104	40%	60%	0.092
RT4	G1058C, A1201C	23	275	84%	16%	0.049
RT5	G1058C	15	205	99%	1%	0.00050
RT6	T854C, C1336T	11	262	1%	99%	0.025
RT7	G529A	10	188	99%	1%	0.12
RT8	G1004A, T1007C	5	239	100%	0%	0.024
RT9	G1268A	4	68	99%	1%	0.29
RT10	T554C, G1058C	5	61	100%	0%	0.024

¹The percentage was calculated after the number of clones of each ribotype was normalized by the total number of clones in acne patients (acne index).

²The percentage was calculated after the number of clones of each ribotype was normalized by the total number of clones in normal individuals.

³Mann–Whitney–Wilcoxon rank-sum test.

III) Différences entre les différents types de *C. acnes*

Les variations phénotypiques entre les différents groupes phylogénétiques de *C. acnes* reflètent les profondes différences de leurs caractéristiques biochimiques et pathogéniques. Les taux d'expression de facteurs pathogènes potentiels, dont les neuraminidases, les lipases et les facteurs CAMPs (Christie–Atkins–Munch–Petersen) étaient significativement différents entre les phylotypes (Coenye et al., 2007; Hofferler, 1979; Nakatsuji et al., 2008). Des analyses transcriptomiques comparatives ont révélé l'expression différentielle de gènes durant la phase exponentielle de croissance et la phase stationnaire de phylotypes distincts (Brzuszkiewicz et al., 2011; Lin et al., 2013). Certaines souches de *C. acnes* stimulent de façon plus importante l'expression de peptides antimicrobiens et de cytokines proinflammatoires ainsi que la prolifération et la différenciation des kératinocytes et des sébocytes (Akaza et al., 2009; Grange et al., 2009; Nagy et al., 2013, 2006, 2005).

Ces résultats peuvent potentiellement refléter la situation *in vivo*, ou le potentiel pathogène de *C. acnes* pourrait influencer la sévérité de l'inflammation des lésions acnéiques. Alors que les principaux facteurs responsables du déclenchement de l'acné parmi les sous-types pathogènes ne sont pas encore connus, des différences d'expression de molécules inflammatoires, dont des adhésines de liaison au sulfate de dermatane, des isomérases d'acides gras polyinsaturés, la protéine d'acquisition du fer HtaA et la lipase GehA, ont été rapporté chez différentes souches (Brzuszkiewicz et al., 2011). En plus de l'existence de potentiels pathogènes différents entre les sous-types de *C. acnes*, un possible état d'équilibre pourrait exister dans un seul follicule pileux *in vivo*, et ce serait un changement des conditions physiologiques, comme l'augmentation de la sécrétion de sébum, qui pourrait entraîner un déséquilibre entre les différents phénotypes de *C. acnes* et éventuellement la prolifération de souches pathogènes (Kwon and Suh, 2016).

Des profils de protéines sécrétés distincts en fonction du phylotype ont été publiés (Mak et al., 2013; Nagy et al., 2013). Malgré le chevauchement important entre les sécrétomes des quatre phylotypes de *C. acnes* (IA, IB, II et III), des différences significatives entre les protéines interagissant avec les tissus de l'hôte prédites ont été identifiées, donnant un aperçu des différentes propriétés de virulence des isolats de *C. acnes* (Mak et al., 2013; Nagy et al., 2013). Il a ainsi été noté des différences souche-spécifique importantes

concernant la sécrétion d'adhésines putatives (Mak et al., 2013; Nagy et al., 2013). En se basant sur ces résultats, il apparaît que les sous-types de *C. acnes* peuvent stimuler différemment le système immunitaire inné. Une étude a également mis en évidence par spectrométrie de masse que chaque sous-type exprime un profil protéomique différent, et ont ainsi classés ces bactéries en quatre groupes protéomiques principaux (Dekio et al., 2012; Nagy et al., 2013). Les souches appartenant au type I correspondraient au groupe A des analyses de protéome, tandis que le groupe B correspondrait aux souches de type III, et les groupes C et D à un mélange de types I et II. Chaque groupe aurait un potentiel inflammatoire différent. Dekio et al. (Dekio et al., 2012) ont aussi montré que les expressions protéiques intracellulaires étaient différentes dans des conditions anaérobie/microaéroophile et dans des conditions aérobies. Par exemple, les souches de type IB ont une expression importante des facteurs CAMPs seulement en condition d'anoxie (Dekio et al., 2012).

La distribution des phylotypes de *C. acnes* dans des échantillons cliniques prélevés sur la surface cutanée de patients acnéiques et contrôles sains, ainsi que dans des comédons, papules et pustules de patients avec acné a été étudiée (Yoon et al., 2013). Il n'y a pas de différence significative entre les microbiotes des échantillons provenant de patients acnéiques ou d'individus sains. La distribution des phylotypes entre la surface de la peau et les comédons des patients acnéiques apparaît similaire, mais significativement différente de celle des papules et pustules. Dans des lésions acnéiques inflammatoires, la proportion de *C. acnes* de type IA semble augmentée, tandis que celles des types IB et II apparaît diminuée. Ces résultats suggèrent que certains phylotypes prolifèrent mieux dans le microenvironnement des lésions inflammatoires ou qu'ils sont capables d'intensifier le processus inflammatoire une fois celui-ci initié (Kwon and Suh, 2016).

Les analyses génétiques et phylogénétiques effectuées sur une collection d'isolats provenant de patients atteints d'acné avec des niveaux définis d'acné et de porteurs sains par MLST à large échelle a produit des résultats intéressants (Lomholt and Kilian, 2010). La comparaison de cinq génomes représentatifs de clones associés à un état sain ou acnéique a révélé l'existence de gènes spécifiques de souches ou de groupes supportant les différences majeures de préférences écologiques, et redéfinissant le spectre des facteurs de virulence associés à l'acné. Des recherches avec un protocole de MLST affiné ont également montré que des membres de la famille des facteurs CAMPs, qui peuvent avoir été perdus par d'autres propionibactéries, pourraient avoir un rôle dans l'adaptation à une niche écologique spécifique à l'hôte, ce qui aurait entraîné leur maintien dans le génome (McDowell et al., 2012). Les facteurs CAMPs de *C. acnes*, qui sont des protéines sécrétées avec une activité co-hémolytique avec la sphingomyélinase, induisent une inflammation et une cytotoxicité dans plusieurs modèles cellulaires (Nakatsuji et al., 2011a; Valanne et al., 2005). L'expression de ces molécules pourrait expliquer le lien entre la pathogénicité et les différents taux de STs de *C. acnes*. Des traitements de l'acné par immunothérapie ciblant les facteurs CAMPs ont été envisagés (McDowell et al., 2012).

Ces méthodes d'analyse plus fines rendent possibles des classifications dans les divisions phylogénétiques. Par exemple, les analyses basées sur les schémas de MLST ont révélé que les complexes clonaux CC 3, CC 18 et CC 31 sont associés à l'acné, tandis que les CC 36, CC 60 et CC 27 sont associés à des peaux saines ou des infections opportunistes associées à des dispositifs médicaux implantés (Jahns et al., 2012a).

Les structures des populations de *C. acnes* apparaissent aussi différentes entre les groupes avec ou sans acné par analyse métagénomique (Fitz-Gibbon et al., 2013; Tomida et al., 2013).

Certaines souches ont été hautement associées à l'acné tandis que d'autres étaient enrichies dans les peaux saines. Par exemple, Fitz Gibbon et al., (2013) ont trouvé que les RT4 et RT5 étaient principalement trouvés chez les patients atteints d'acné, et avec des proportions plus faibles dans la population normale (Figure 40). Ils ont montré que des séquences acquises d'ADN et des éléments immunitaires bactériens pourraient avoir des rôles dans les propriétés de virulence des souches de *C. acnes*, et que certains pourraient être des cibles thérapeutiques dans le futur.

Ces études donnent généralement des pistes pour déterminer de potentiels facteurs génétiques de souches de *C. acnes* associées à l'acné ou à la santé, qui sont généralement cohérents avec ceux obtenus avec les approches de MLST (Kwon and Suh, 2016).

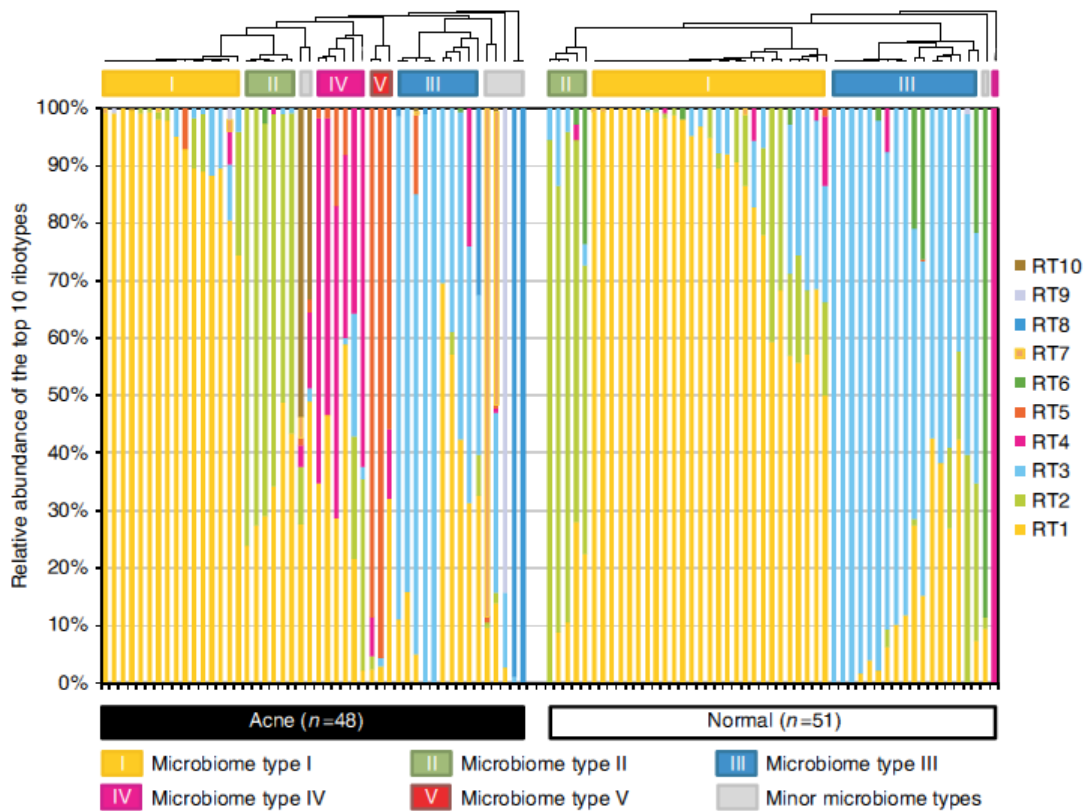


Figure 40: Distribution des 10 ribotype de *Cutibacterium acnes* les plus abondants dans les patients atteints d'acné et les individus avec une peau normale. Chaque colonne représente le pourcentage des 10 ribotypes identifiés chez chaque sujet. La moyenne du nombre de clones de *C. acnes* par sujet était de 262, et la moyenne du nombre de clone des 10 ribotypes était de 100. Cinq types de microbiomes principaux en fonction des taux de souches de *C. acnes* ont été observés. Les types IV et V étaient le plus souvent trouvés chez des patients atteints d'acné (Fitz Gibbon et al., 2013).

IV) Pouvoir pathogène de *C. acnes*

1) Pathogénicité

La pathogénicité de *C. acnes* a longtemps été décrite uniquement dans un contexte d'affections cutanées. Son isolement à partir d'autres sites anatomiques ou d'échantillons microbiens prélevés en profondeur était considéré comme une contamination. Cependant, alors qu'elle a été décrite comme une bactérie commensale avec une faible pathogénicité, son implication dans de nombreux cas cliniques a été reportée : dans des prostatites chroniques (Cohen *et al.*, 1969-74), le syndrome S.A.P.H.O. (Synovite-Acné-Pustulose-Hyperostose-Ostéite) (Colina *et al.*, 2007), ou la sarcoïdose (Ichikawa *et al.*, 2008). Cette bactérie est également considérée comme responsable de plusieurs types d'infection associée à des implants mammaires (Rieger *et al.*, 2009), des systèmes de dérivation du liquide céphalorachidien (Conen *et al.*, 2008), des appareils cardiovasculaires (Delahaye *et al.*, 2005), des implants oculaires (Deramo and Ting, 2001), ou des ostéosynthèses et prothèses articulaires (Piper *et al.*, 2009).

2) Les facteurs de virulence

Des études phylogéniques ont montré que des séquences d'ADN acquises et des éléments immunitaires bactériens peuvent avoir des rôles déterminants dans les propriétés de virulence de *C. acnes*. De plus, des analyses biochimiques, transcriptomiques et protéomiques ont démontré que les phylotypes de *C. acnes* ont des potentiels inflammatoires distincts et n'expriment pas les mêmes facteurs de virulence putatifs, ce qui pourrait expliquer leurs différences d'implication dans l'acné (Cordain *et al.*, 2002; Melnik, 2011). Ces facteurs comprennent des neuraminidases, lipases, isomérases d'acides gras polyinsaturés, la protéine d'acquisition du fer HtaA (un antigène de surface hautement immunoréactif) et des protéines de choc thermique (HSP20, DnaK, DnaJ, GrpE and GroEL) (Buck Louis and Sundaram, 2012). Des facteurs d'interaction avec l'hôte comme les facteurs CAMPs, les hémolysines et les adhésines de liaison au sulfate de dermatane (DsA1 et DsA2) ont aussi été identifiés comme des facteurs de virulence potentiels (Figure 36) (Buck Louis and Sundaram, 2012; Cordain *et al.*, 2002).

a) Les facteurs CAMPs

Les 5 facteurs CAMPs, présents dans le génome de toutes les souches de *C. acnes*, sont des toxines formants des pores dans les membranes et qui agissent comme des enzymes de dégradation des tissus de l'hôte. Ces protéines sécrétées sont potentiellement cytotoxiques pour les kératinocytes et les macrophages, et leur activation peut entraîner une inflammation de la peau (Cengiz *et al.*, 2017). Une étude *in vitro* indique que CAMP1 pourrait être impliqué dans la virulence de *C. acnes* en interagissant directement avec les TLR2, amplifiant ainsi la réponse immunitaire (Silverberg, 2012). Plus précisément, l'intensité de la liaison CAMP1-TLR2 semble plus forte dans les souches de phylotype IB et II que dans les

souches de phylotype IA1 et IA2, qui sont respectivement corrélées avec des hauts et des faibles taux de production de la cytokine proinflammatoire IL-8. Il a été montré que les gènes du facteur CAMP1 sont d'ailleurs plus fortement exprimés dans les phylotypes IB et II, tandis le facteur CAMP2 est détecté en plus grande quantité dans les isolats IA (Reynolds et al., 2010). Cependant, dans des analyses protéomiques, CAMP1 et des adhésines apparaissent comme les protéines les plus abondantes de *C. acnes* dans des follicules pileux provenant à la fois de peau saine et de peau acnéique (Fabbrocini et al., 2016). De plus, en enlevant deux des cinq gènes des facteurs CAMPs de l'isolat KPA171202 de *C. acnes* (souche de type IB), Sørensen et al. ont démontré que le mutant $\Delta camp2$, mais pas le mutant $\Delta camp4$, avait une activité hémolytique réduite dans un modèle de réaction des facteurs CAMPs avec des érythrocytes de moutons, indiquant que le facteur CAMP2 est le facteur co-hémolytique actif majeur de *C. acnes*. D'autres recherches sont encore nécessaires pour confirmer la relation entre l'expression des facteurs CAMPs et l'association de certaines souches de *C. acnes* avec l'acné (Dagnelie et al., 2018).

b) Les porphyrines

Les porphyrines, qui montrent des propriétés d'absorbance dans l'ultraviolet et la lumière bleue, sont produites par *C. acnes* et pourraient contribuer à la réaction inflammatoire périfolliculaire lors du développement de l'acné. En effet, leur capacité à produire de l'oxygène singulet à partir d'oxygène sous UV pourrait augmenter la production de substances cytotoxiques par des procédés d'oxydation, comme le peroxyde de squalène, un lipide proinflammatoire (Jung et al., 2013). De plus, les porphyrines peuvent stimuler l'expression d'IL-8 et de Prostaglandine E₂ (PGE₂) par les kératinocytes, qui sont des médiateurs de l'inflammation et des réponses immunitaires (Clark et al., 2017; Jung et al., 2013). Il a été montré que des souches de phylotype IA2 isolés de patients acnéiques produisent des taux de porphyrines significativement plus élevés que des souches de phylotype II isolées de peau saine (Faure and Drapier-Faure, 2019). Cette découverte a été corrélée avec la présence d'un gène répresseur de la biosynthèse de porphyrine (*deoR*) dans toutes les souches de phylotype II mais pas dans les souches de phylotype IA1 (Dréno, 2010; Faure and Drapier-Faure, 2019).

c) Hyaluronate lyase

Il a été montré qu'il existe différents allèles du gène de la hyaluronate lyase (HYL) suivant les phylotypes de *C. acnes* (Grice and Segre, 2011; Tyler and Zirwas, 2013). Une analyse génotypique et phénotypique, avec un mutant knockout du gène *hyl*, révèle qu'il y a deux variants distincts de HYL : l'un très actif (HYL-IB/II) permettant la dégradation complète de l'acide hyaluronique et l'autre avec une faible activité (HYL-IA) ne permettant qu'une dégradation incomplète de l'acide hyaluronique (Lortscher et al., 2016). La hyaluronate lyase est, parmi d'autres enzymes, capable de dégrader des composants du derme et de la matrice extracellulaire de l'épiderme (protéines, acide hyaluronique, autres glycosaminoglycanes), pouvant ainsi favoriser la diffusion de l'inflammation pendant le développement de l'acné (Dréno, 2010; Lortscher et al., 2016).

d) Autres facteurs de virulence

Le phylotype IA1 associé à l'acné contient aussi un plasmide avec un locus spécifique et deux îlots génomiques uniques, qui contiennent des gènes supposés accroître la virulence en augmentant l'adhésion bactérienne et la réponse immunitaire de l'hôte (Ferdowsian and Levin, 2010). De plus, une corrélation entre la sévérité de l'acné et l'activité lipase a été montrée avec des souches de *C. acnes* de phylotype I qui produisent de plus grandes quantités d'acide propionique et d'acide butyrique que les autres types de *C. acnes* et qui prédominent dans les isolats provenant de peau avec un acné sévère (Cengiz et al., 2017; Ilse et al., 2008). Ces isolats peuvent donc avoir une grande influence sur les éruptions cutanées chez les patients atteints d'acné. Cependant, une analyse protéomique des follicules sébacés humains extraits de peaux saines et de peaux atteints d'acné a révélé au moins 12 lipases putatives, mais seulement deux (GehA et GehB) possèdent un peptide signal pour la sécrétion (Fabbrocini et al., 2016). GehB semble principalement associée aux peaux saines, avec une plus grande diversité de *C. acnes*, suggérant un effet bénéfique de cette lipase. Cependant, il est possible que d'autres lipases, produites par différents phylotypes de *C. acnes*, jouent des rôles distincts dans la santé et l'acné, mais cela doit néanmoins être encore étudié (Corvec et al., 2019).

Globalement, tous ces facteurs peuvent être importants dans l'association de certaines souches de *C. acnes* avec l'acné et participent à la modulation du système immunitaire cutané et à l'inflammation qui peuvent influencer la sévérité des lésions acnéiques et des cicatrices (Cohen and Rossen, 2003; Dréno et al., 2016; Palatsi et al., 1978).

e) La formation de biofilm

Plusieurs gènes présents dans le génome de *C. acnes* (codant pour des glycosyl transférase, uridine diphosphate N-acétylglucosamine 2 épimérase et protéines de biosynthèse de polysaccharide) sont aussi potentiellement impliqués dans la formation de biofilm, qui est également considéré comme un facteur de virulence car il participe à la pathophysiologie de l'acné (Beylot et al., 2014). D'autres protéines comme les thrombospondines de type 3 et la polykystose rénale peuvent participer aux propriétés d'adhésion de *C. acnes* en biofilm (Burkhart and Burkhart, 2007).

Un biofilm est un conglomérat organisé de cellules bactériennes attachées à une surface et enchâssées dans une matrice extracellulaire polymérique composée majoritairement de polysaccharides et produite par les bactéries. Cette enveloppe protectrice forme une barrière permettant à un grand nombre de bactéries de survivre dans des environnements non favorables. La capacité de *C. acnes* à former un biofilm a été initialement décrit en 2007 (Coenye et al., 2007). Les cellules sessiles de *C. acnes* qui grandissent en biofilm sont plus résistantes aux agents antimicrobiens que les cellules planctoniques même si le biofilm est constitué de souches sensibles aux antibiotiques (Feuillolay et al., 2016) et ont une activité lipase extracellulaire plus importante, impliquée dans l'inflammation (Coenye et al., 2007) En 2012, une étude pilote sur des biopsies de peau du visage a montré pour la première fois que *C. acnes* peut croître en macrocolonies en

produisant un important biofilm en profondeur des follicules pileux (Figure 41). Les biofilms étaient composés de souches de *C. acnes* de phylotype IA et II et contenaient des protéines bactériennes sécrétées avec des propriétés immunoréactives (Jahns et al., 2012a). Les cellules du biofilm étaient caractérisées par une régulation positive de gènes activés par le stress et de gènes codant des facteurs CAMPs potentiellement associés à la virulence (Jahns et al., 2016). L'occurrence des biofilms de *C. acnes* était significativement plus importante chez les patients atteints d'acné (37%) que chez les contrôles (13%) (Jahns et al., 2012a). Cependant, tandis que les souches de type IA étaient associées à l'acné dans les études de métagénomique, ces macrocolonies de *C. acnes* contenaient différents phylogroupes (au moins IA et II) coexistant dans le même follicule (Jahns et al., 2012a). Ces observations contradictoires peuvent rendre difficile l'association de phylotype spécifique avec l'étiologie de l'acné (Corvec et al., 2019). D'autre part, Holmberg et al. (2009) ont trouvé que des isolats de *C. acnes* provenant de peau étaient moins efficaces que des isolats provenant d'infection des tissus profonds pour former un biofilm.

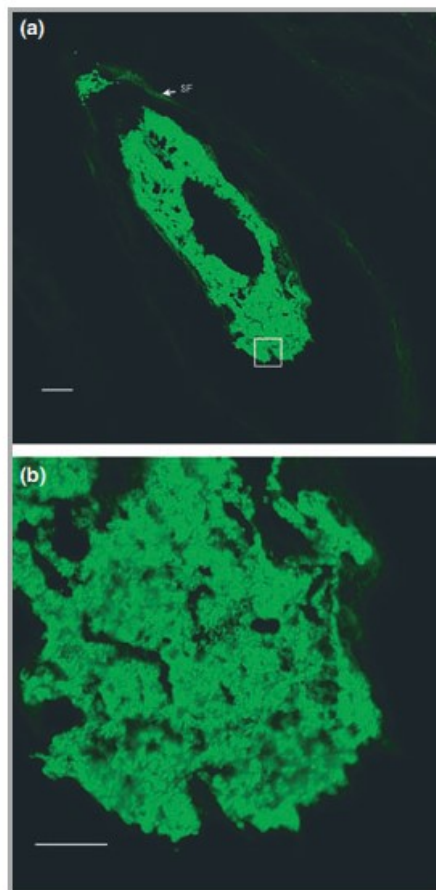


Figure 41: Images par microscopie confocale à balayage laser de biopsie de peau prélevée chez un patient acnéique. *C. acnes* est marqué par un anticorps monoclonal spécifique, et l'anticorps secondaire de souris Alexa 488 est fluorescent en vert. a) Macrocolonies/biofilm de *C. acnes* dans un follicule pileux, la flèche indique la limite du follicule, la barre d'échelle représente 20 μm ; b) Grossissement de la région marquée dans a), la barre d'échelle correspond à 10 μm (Jahns et al., 2012).

Chapitre V : Implication de *Cutibacterium acnes* dans l'acné

I) Pathogénèse de l'acné

1) Description générale

L'acné vulgaris est une maladie inflammatoire chronique de l'unité pilosébacée (comprenant le follicule pileux, le poil et les glandes sébacées) (Figure 42). Il s'agit d'une des affections dermatologiques les plus communes dans le monde (Vos et al., 2012; White and Diego, 1998). L'acné est considérée comme une maladie chronique en raison de sa durée prolongée, du nombre de rechutes et récurrences, des progressions lentes ou phases aiguës. De plus, l'acné a des effets sociaux et psychologiques négatifs sur la qualité de vie des patients (Gollnick et al., 2008).

2) Epidémiologie

La plupart des gens ont de l'acné durant l'adolescence, >95% des garçons et 85% des filles (Burton et al., 1971; Ghodsi et al., 2009). Environ 20% des jeunes adultes ont de l'acné modérée à sévère (Thiboutot et al., 2009) (Tableau 5), et environ 50% continuent à souffrir d'acné à l'âge adulte (Dreno and Poli, 2003; Thiboutot et al., 2009). Une analyse systématique pour la Global Burden of Disease (GBD) indique que la prévalence de l'acné est de 9,4% dans la population mondiale, ce qui en fait la huitième maladie la plus répandue dans le monde en 2010 (Tan et al., 2015; Vos et al., 2012) (Figure 43).

Tableau 5: Classification des formes cliniques d'acné vulgaris (Tuchayi et al., 2015).

Acne severity	Clinical type	Comedones	Papules and/or pustules	Nodules	Nodules, cysts and sinus tracts
Mild	Comedonal acne and papulopustular acne	Comedones are the main lesions (<20*)	Small and few in number (<10*)	None	None
Moderate	Papulopustular acne and nodular acne	10–40*	10–40*	0–10*	None
Severe	Nodulocystic acne and conglobate acne	40–100* and fused	>40*	>10*	Many

*Number of lesions on the face.

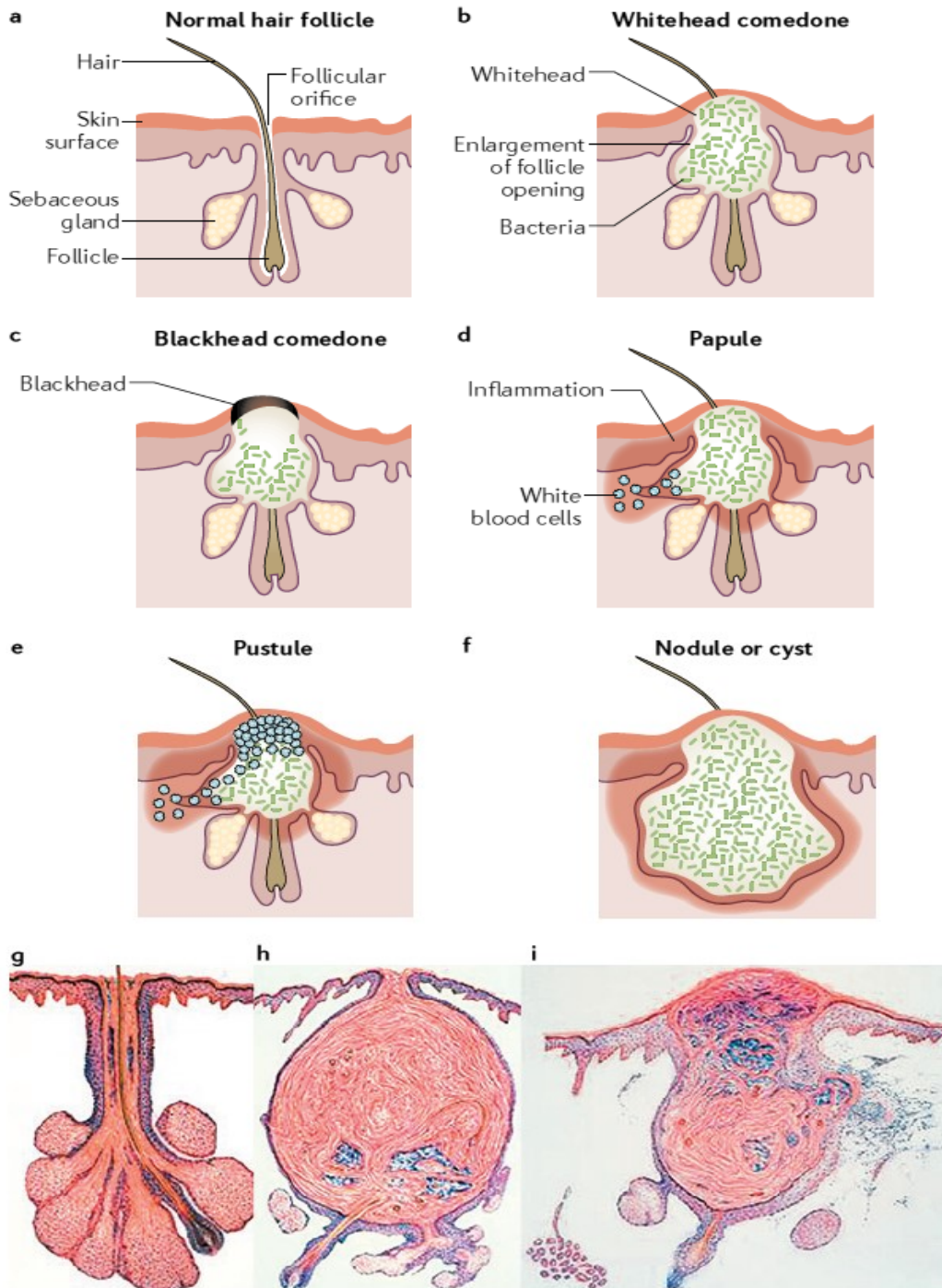


Figure 42: Formation de l'acné. Représentation schématique de la peau contenant une unité sébacée (a) comprenant un follicule pileux et des glandes sébacées, qui sont responsables de la production de sébum. La formation de l'acné débute quand le sébum et les débris cellulaires kératinisés de la peau bouchent un pore et favorisent la colonisation bactérienne, formant comédon fermé ou un point blanc (b). Celui-ci continue de se développer, le sébum et les matières à base de kératine s'accumulent, l'orifice folliculaire s'ouvre et forme un comédon fermé ou point noir (c). La couleur noire résulte des lipides oxydés et de la mélanine. Une dilatation encore plus importante du comédon entraîne la rupture du follicule et l'apparition de lésions inflammatoires comme des papules (d), pustules (e) et des nodules ou kystes (f). Des images histologiques illustrent une unité pilosébacée (g),

un comédon (h) et une lésion inflammatoire avec rupture de la paroi folliculaire (i) (Tuchayi et al., 2015 ; avec les images g-i provenant de Degitz et al., 2007)

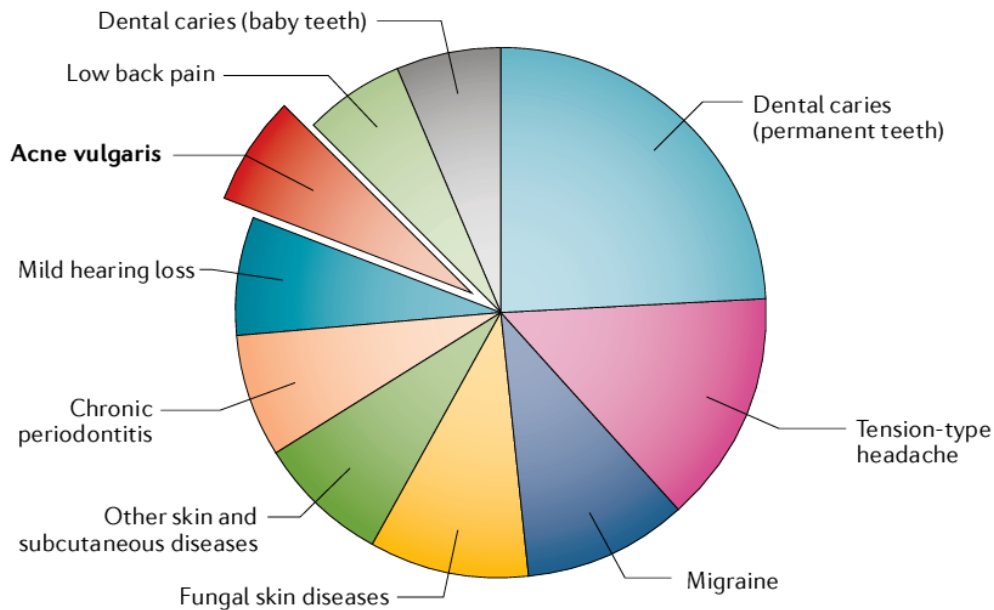


Figure 43: Les dix maladies les plus fréquentes d'après la Global Burden of Disease study. L'acné vulgaris était la huitième maladie la plus répandue dans le monde en 2010, tandis que les maladies fongiques de la peau étaient en quatrième position et les autres maladies de la peau et maladies sous-cutanées étaient en cinquième place (Vos et al., 2012).

L'acné est l'affection cutanée la plus communément diagnostiquée aux Etats-Unis d'après la fiche d'information dermatologique de la National Ambulatory Medical Care Survey (NAMCS) (Centers for Disease Control and Prevention, 2010), et correspond à plus de 5 millions de visites chez le médecin par an (NAMCS Centers for Disease Control and Prevention., 2010). L'analyse des données de NAMCS sur les groupes d'âge spécifique réalisés pour des consultations liées à des maladies cutanées (1993-2010) a montré que l'acné était le diagnostic le plus fréquent pour les patients entre 5 et 44 ans (Landis et al., 2014). Environ deux tiers des visites chez le dermatologue sont effectuées par des femmes (Yentzer et al., 2010).

La moyenne d'âge des enfants (entre 6 et 18 ans) nécessitant un traitement pour l'acné a baissé de 15,8 ans en 1979 à 15 ans en 2007. Cette observation pourrait indiquer une apparition de l'acné à un plus jeune âge, ce qui est en corrélation avec l'observation que la puberté commence aussi progressivement plus tôt, mais la disponibilité de traitements plus efficaces pourrait également avoir un rôle. Actuellement, il existe des enfants de 6-8 ans qui sont à la recherche de traitement (Goldberg et al., 2011).

3) Mécanismes impliqués dans la formation de l'acné

L'acné se développe dans les unités pilosébacées (Figure 42) et implique de nombreux phénomènes (Figure 44 ; Figure 45). Certaines des caractéristiques clés du développement de l'acné incluent la perturbation de l'activité des glandes sébacées associée

à une hyper-séborrhée et à une altération de la composition en acide gras, une dérégulation du microenvironnement hormonal, une interaction avec des neuropeptides, une hyperkératinisation du follicule, une induction de l'inflammation et un dysfonctionnement des systèmes immunitaires inné et adaptatif. Ces processus nuisent au fonctionnement de l'unité pilosébacée, ce qui engendre la formation de microcomédons, puis de comédons et de lésions inflammatoires. Les antigènes bactériens peuvent potentialiser le processus inflammatoire (Zouboulis, 2014; Zouboulis et al., 2014). Des études génétiques sur des jumeaux hétérozygotes et homozygotes ont mis en évidence le rôle de facteurs héréditaires dans le risque de développer de l'acné (Evans et al., 2005; Goulden et al., 1999; Herane and Ando, 2003). L'acné peut aussi être provoquée et empirée, par exemple, par des radiations ultraviolettes et d'autres facteurs environnementaux (Ju et al., 2011a), des facteurs alimentaires (Mahmood and Bowe, 2014; Melnik et al., 2011), le tabagisme (Schafer et al., 2001), le stress et un mode de vie moderne (Albuquerque et al., 2014).

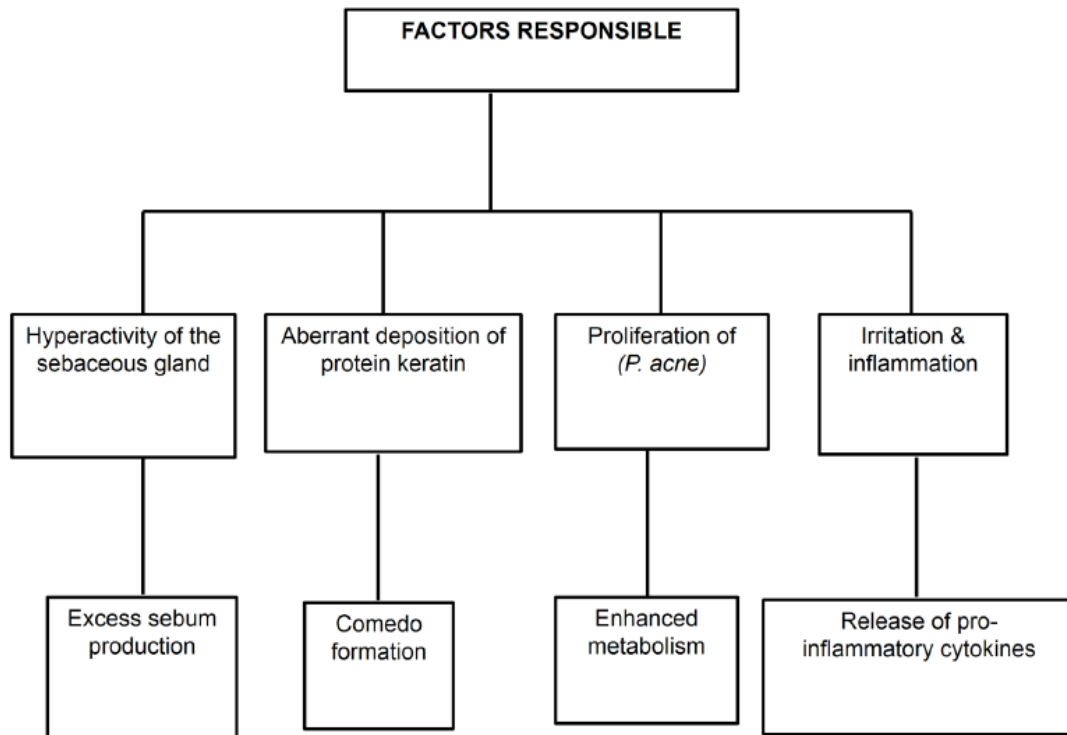


Figure 44: Les facteurs responsables de l'acné (Kanwar et al., 2018)

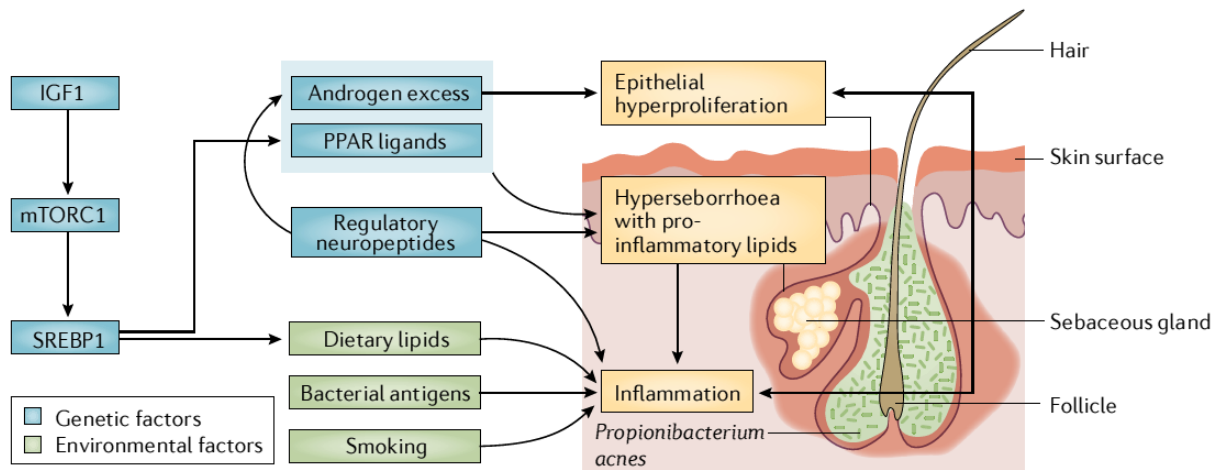


Figure 45: Réseau des principaux événements menant à la formation de l'acné. Le développement de l'acné dépend de l'hyperseborrhée, de l'hyperprolifération épithéliale, de l'activité de *C. acnes* dans le follicule et de l'inflammation. Les androgènes, les ligands des PPARs, les neuropeptides régulateurs, avec une activité hormonale ou non, et les facteurs environnementaux entraînent une hyperseborrhée, une hyperprolifération épithéliale dans les canaux des glandes sébacées et l'acroinfundibulum et l'expression de chimiokines et cytokines pro-inflammatoires qui stimulent le développement de comédons et de lésions inflammatoires. IGF1, insulin-like growth factor 1; mTORC1, mammalian target of rapamycin complex 1; SREBP1, sterol regulatory element-binding protein 1 (Tuchayi et al., 2015, adapté de Zouboulis et al., 2005).

a) Le sébum

Le sébum est sécrété par les glandes sébacées et constitué d'un mélange de triglycérides, d'esters cireux, de squalène, d'acides gras libres et de petites quantités de cholestérol, esters de cholestérol et diglycérides. La production de sébum est régulée par de nombreux facteurs qui activent des voies impliquées dans la prolifération et la différenciation cellulaire, la lipogenèse, le métabolisme hormonal et la sécrétion de chimiokines et cytokines (Lee et al., 2009) (Figure 46 ; Figure 47). La différenciation des sébocytes et la production de lipides sont aussi régulées par l'hyperactivation des récepteurs de facteur de croissance et par l'induction de périlipines, un groupe majeur de protéines qui enrobent les gouttelettes lipidiques (Camera et al., 2014; Dahlhoff et al., 2013b, 2013a). L'excès de sébum est un des éléments clé du développement de l'acné. Cependant, tous les patients atteints d'acné n'ont pas d'hyperseborrhée. La corrélation entre la production de sébum et la sévérité de l'acné dépend en fait de l'âge et du sexe (Choi et al., 2013; Mourelatos et al., 2007; Pappas and Pappas, 2009) ; chez les hommes, l'acné est plus dépendante de la production de sébum (Choi et al., 2013).

L'acné est aussi associée à des altérations de la composition en acides gras libres du sébum. Le sébum de patients atteints d'acné contient moins d'acides gras libres essentiels (des acides gras qui ne peuvent pas être synthétisés par le corps et qui peuvent seulement être apportés par l'alimentation, dont l'acide linoléique) que celui des personnes sans acné (Downing et al., 1986). Des fractions lipidiques pro-inflammatoires du sébum [acides gras monoinsaturés (MUFAs) et lipoperoxydes] ont été associées avec le développement de lésions acnéiques, et le ratio oxydant antioxydant de la surface lipidique de la peau est aussi

un stimulus de l'acné (Zouboulis, 2004). Plus précisément, les lipoperoxydes contenus dans le sébum des patients atteints d'acné proviennent de la peroxydation du squalène (Ottaviani et al., 2006). Les lipoperoxydes et les MUFAs influencent la prolifération et la différenciation des kératinocytes, contribuant ainsi à l'hyperkératinisation du follicule (Ottaviani et al., 2006; T. M. Smith et al., 2008).

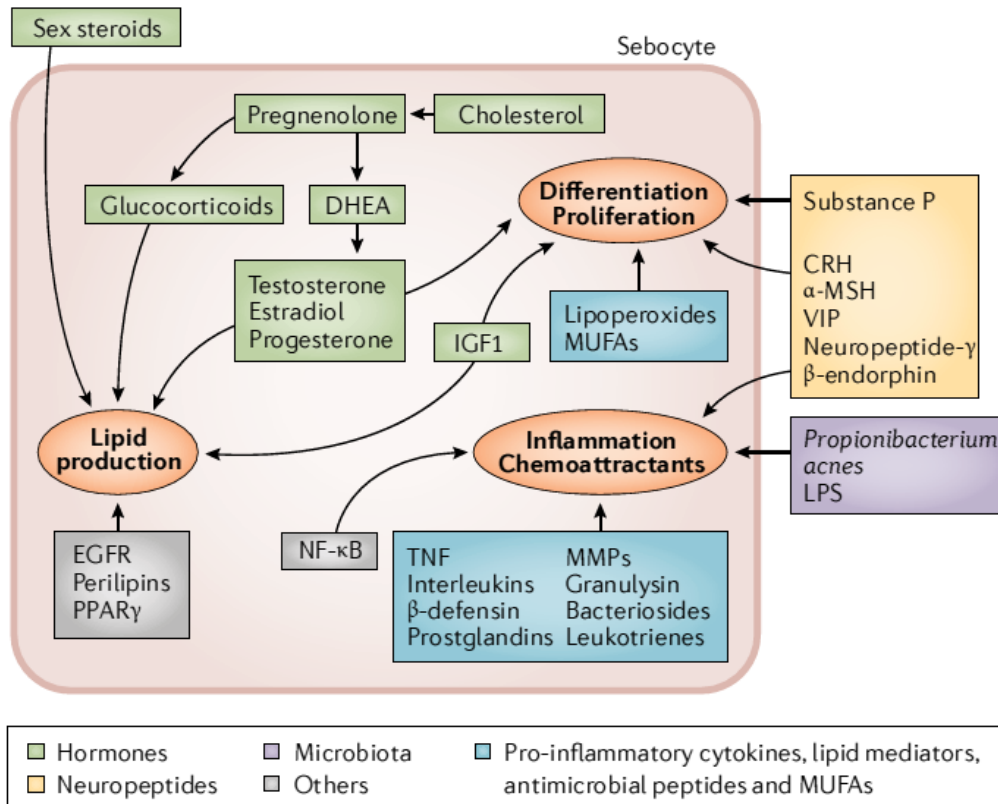


Figure 46: Processus physiopathologiques impliqués dans l'acné vulgaris. La pathogénèse de l'acné implique plusieurs procédés dont la production de sébum, la différenciation, la prolifération et l'inflammation des sébocytes. Ces procédés sont régulés par des taux d'hormones sexuelles circulantes ainsi que par des hormones synthétisées localement, des neuropeptides, le microbiote et les cytokines pro-inflammatoires, les médiateurs lipidiques, les peptides antimicrobiens et les acides gras monoinsaturés (MUFAs). α -MSH, α -melanocyte-stimulating hormone; CRH, corticotropin-releasing hormone; DHEA, dehydroepiandrosterone; EGFR, epidermal growth factor receptor; IGF1, insulin-like growth factor 1; LPS, lipopolysaccharide; MMP, matrix metalloproteinase; NF- κ B, nuclear factor- κ B; PPAR γ , peroxisome proliferator-activated receptor- γ ; TNF, tumour necrosis factor; VIP, vascular intestinal polypeptide (Tuchayi et al., 2015).

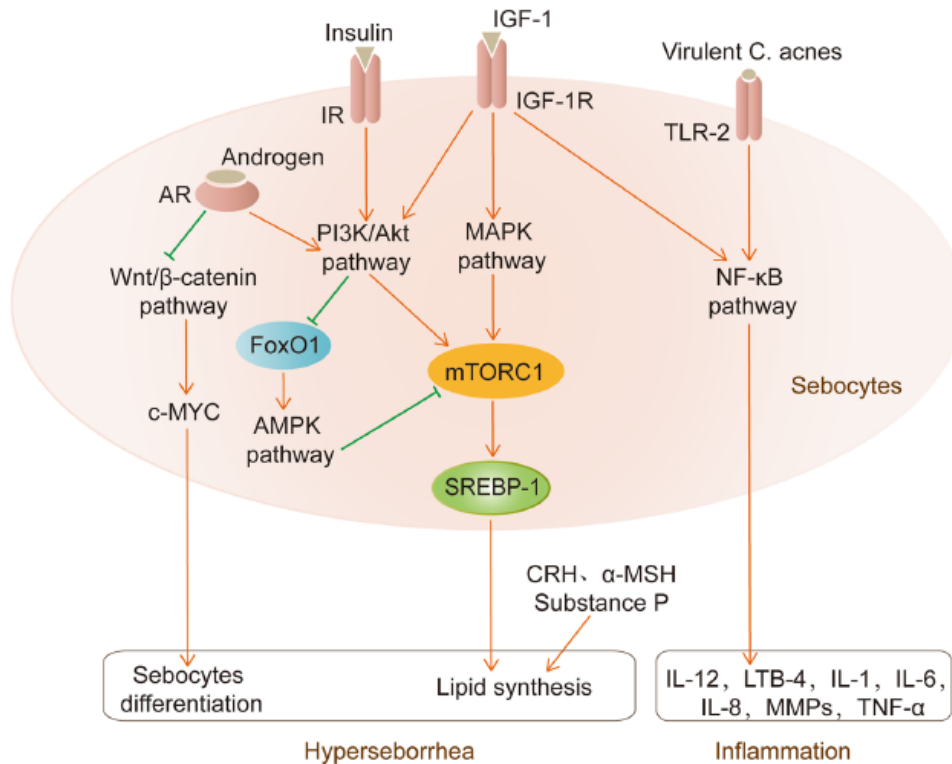


Figure 47: Les principaux processus pathologiques impliqués dans l'acné et se déroulant dans les sébocytes. Les androgènes stimulent la différenciation des sébocytes par la voie de signalisation Wnt/ β -caténine et la synthèse des lipides par la voie PI3K/Akt. L'insuline et l'IGF-1 induisent la synthèse des lipides en augmentant l'expression de SREBP-1 via la voie PI3K/Akt/FoxO1/mTORC1 et la voie MAPK. L'IGF-1 est aussi suffisante pour induire l'expression de cytokines pro-inflammatoires par les sébocytes en activant la voie NF- κ B. D'autres facteurs affectent la synthèse de sébum dont la CRH, l' α -MSH et la SP. *C. acnes* est reconnu par les TLR-2 et induit une réponse inflammatoire par les sébocytes en activant la voie NF- κ B (Cong et al., 2019).

b) Déséquilibre hormonal local et systémique

Le rôle du taux d'hormones circulantes ou des hormones produites dans les tissus périphériques est encore en cours d'étude. Généralement, l'acné commence à la puberté quand la balance hormonale change de façon considérable (Tuchayi et al., 2015).

Une étude transversale a été effectuée sur 207 femmes âgées entre 18 et 45 ans et souffrant notamment d'acné. Ces femmes étaient atteintes du syndrome des ovaires polykystiques (PCOS), hirsutisme idiopathique (IH), hyperandrogénémie idiopathique (IHA). Les femmes souffrant d'acné et d'un des troubles d'excès d'androgènes cités ci-dessus ont été nommées acné associée à une hyperandrogénémie (HAA), tandis que les femmes avec acné mais sans hirsutisme ni hyperandrogénémie et ayant des cycles ovariens ont été nommées « acné isolée ». 55% des femmes avaient au moins un taux d'androgène élevé et 72% des femmes avec acné avaient également une hyperandrogénémie clinique ou biochimique. Ces données indiquent que la présence de troubles d'excès d'androgènes devraient être évalués chez des femmes présentant de l'acné (Uysal et al., 2017)

Dans une autre étude transversale, les taux d'androstènedione et de testostérone étaient plus élevés chez les patients atteints d'acné que chez les contrôles sains. De plus, les

taux de 17 α -hydroxyprogestérone étaient plus élevés chez les patients masculins que chez les contrôles, des taux élevés de cet androgène étant associés avec de l'acné plus sévère. En revanche, les taux de 17 α -hydroxyprogestérone n'étaient pas différents chez les femmes qu'elles soient atteintes d'acné ou non. Les taux de 17 α -hydroxyprogestérone pourraient être modulés par des traitements à base d'hormone adrénocorticotrope (ACTH). D'autre part, les taux élevés en œstradiol chez les femmes ont un effet protecteur (Makrantonaki et al., 2008; Placzek et al., 2005).

En plus des changements hormonaux systémiques, une surproduction locale de stéroïdes, en particulier d'androgènes, est associée à la formation d'acné. Les sébocytes produisent des hormones stéroïdiennes dont des androgènes [testostérone et 5 α -dihydrotestostérone (5 α -DHT)], des œstrogènes (œstradiol et œstrone) et des glucocorticoïdes (corticostérone et cortisol) (Slominski et al., 2013) (Figure 46). La production de stéroïdes cutanés peut être régulée localement par la production d'hormone de libération de la corticotrophine (CRH), d'ACTH ou de cytokines (Slominski et al., 2013; Zouboulis et al., 2002). Les patients acnéiques produisent plus de testostérone et de 5 α -DHT au niveau de leur peau que les contrôles (Sansone and Reisner, 1971), et ces hormones vont respectivement augmenter l'activité des glandes sébacées (Giltay and Gooren, 2000; Pochi et al., 1970) et stimuler la fonctionnalité des sébocytes (Zouboulis, 2004). Cependant, la testostérone affecte *in vitro* la prolifération des sébocytes humains de manière dose-dépendante, mais pas la synthèse des lipides (Chen et al., 2003). Ces résultats suggèrent que d'autres facteurs peuvent influencer la glande sébacée (Zouboulis et al., 2005), comme les récepteurs activés par les proliférateurs des péroxysomes (PPARs), qui jouent un rôle crucial dans la différenciation des sébocytes, et leurs ligands (Chen et al., 2003). Dans les glandes sébacées, des changements d'expression des 17 β -hydroxystéroïde déshydrogénases, un groupe d'enzymes impliquées dans l'interconversion de l'œstradiol, l'œstrone, la testostérone et l'androstènedione, peuvent influencer l'expression de gènes liés à la lipogenèse (Inoue et al., 2014). De plus, l'expression des 17 β -hydroxystéroïde déshydrogénases est corrélée négativement avec l'expression de PPAR γ , l'un des facteurs clé de la différenciation des adipocytes (Inoue et al., 2014).

Les glucocorticoïdes régulent également la production de sébum. Les enzymes catalysant la conversion de la cortisone en cortisol sont très exprimées dans les kératinocytes, les fibroblastes et les glandes sébacées, et sont régulés à la hausse dans les lésions acnéiques (Slominski et al., 2013). Dans la lignée cellulaire de sébocytes SZ95, un traitement à la dexaméthasone augmente la synthèse des lipides, en partie par l'induction transcriptionnelle de SREBF1 (sterol regulatory element-binding transcription factor 1 qui code pour la protéine SREBP1) et par l'augmentation des taux d'ARNm des TLR-2 (Lee et al., 2013).

Les femmes et hommes adultes ayant de l'acné ont des taux sériques de facteur de croissance analogue à l'insuline 1 (IGF1) augmentés. Chez les femmes, les taux sériques d'IGF1 sont corrélés avec le nombre de lésions acnéiques, le taux de sécrétion de sébum au niveau du visage chez les patients préadolescents et les taux sériques de 5 α -DHT et de sulfate de DHEA (Cappel et al., 2005). L'IGF1 est détecté dans les sébocytes matures et les cellules du conduit sébacé suprabasal (Rudman et al., 1997). Des études sur des animaux ont montré que l'IGF1 stimule la différenciation des sébocytes (Deplewski and Rosenfield, 1999).

Par contre, chez l'homme, l'IGF1 stimule la prolifération des kératinocytes (Tavakkol et al., 1999) et la synthèse des lipides (Makrantonaki et al., 2008; Smith et al., 2006) en induisant SREBF1 (Smith et al., 2006) via les voies de transduction du signal de la phosphoinositide 3-kinase (PI3K) et de la protéine kinase activée par des agents mitogènes (MAPK) (T. M. Smith et al., 2008)(Figure 46 ; Figure 47 ; Figure 49).

En plus des glucocorticoïdes et de l'IGF1, d'autres facteurs régulent les taux de SREBF1. Un régime alimentaire occidental à glycémie élevée et une grande consommation de protéines de produits laitiers ont été corrélés avec l'activation de la signalisation par IGF1 et favorise la promotion de la signalisation par mTORC (Melnik and Zouboulis, 2013). Le complexe mTORC1 a un rôle crucial dans l'assimilation des lipides stimulée par le PPAR γ et la différenciation des sébocytes (Blanchard et al., 2012) et favorise dans le même temps la production de lipides en activant SREBP1. Les œstrogènes pourraient avoir un effet indirect IGF1 sur la pathogenèse de l'acné (Makrantonaki et al., 2008). Les androgènes induisent rapidement SREBP1 dans des modèles animaux (Rosignoli et al., 2003). La testostérone induit seulement la phosphorylation de mTORC dans les sébocytes humains en présence d'IGF1 (Inoue et al., 2014), suggérant que la production locale d'androgènes avec l'IGF1 circulante a un rôle pivot dans la synthèse de sébum dans l'acné.

c) Les neuropeptides

Les glandes sébacées expriment des récepteurs fonctionnels pour plusieurs neuropeptides, dont le récepteur pour la CRH (Ganceviciene et al., 2009b), les mélanocortines (Q. Zhang et al., 2006), la β -endorphine, le polypeptide intestinal vasoactif (VIP), le neuropeptide Y et le CGRP (Ganceviciene et al., 2009a). L'activation de ces récepteurs dans les sébocytes humains module la production de cytokines, la prolifération et la différenciation cellulaires, la lipogenèse et le métabolisme des androgènes. La SP, qui peut être provoqué par le stress, peut stimuler la prolifération des cellules sébacées précurseurs et augmenter la taille des cellules sébacées. Ces observations suggèrent que la SP favorise la prolifération et la différenciation des glandes sébacées (Figure 46). La peau du visage des patients atteints d'acné est hautement innervée, avec un nombre plus important de nerfs contenant de la SP et de mastocytes, et une forte expression d'endopeptidase neutre, impliquée dans la dégradation de la SP, dans les glandes sébacées comparativement aux personnes sans acné (Toyoda et al., 2002). Les inhibiteurs d'endopeptidase pourraient avoir un rôle thérapeutique dans l'acné (Thielitz et al., 2007).

d) Cascades inflammatoires

Le fait que l'hyperkératinisation du canal folliculaire précède le début de l'inflammation ou s'il se passe l'inverse est encore débattu (Zouboulis, 2001). Il a été trouvé que l'activité de l'IL-1 est augmentée autour des follicules avant l'hyperprolifération et l'activation des kératinocytes ce qui suggère qu'elle participe au déclenchement de l'inflammation (Figure 48) (Freedberg et al., 2001; Jeremy et al., 2003). En effet, une fois l'inflammation établie, les lésions acnéiques inflammatoires régulent positivement plusieurs gènes, dont ceux qui codent pour des MMPs, des β -défensines, l'IL-8 et la granulysine

(Trivedi et al., 2006). Le NF- κ B est aussi actif dans les lésions acnéiques (Kang et al., 2005) ainsi que les cytokines régulées par NF- κ B comme l'IL-1 β , l'IL-8, l'IL-10 et le TNF- α (Kistowska et al., 2014). Le TNF- α induit la lipogénèse via les voies JNK, PI3K et AKT (Figure 47) (Choi et al., 2013). Des taux augmentés d'IL-8 attirent les cellules inflammatoires, dont les leucocytes polynucléaires et les lymphocytes (Kang et al., 2005). Les cytokines liées aux lymphocytes T positifs à l'IL-17A et aux lymphocytes T helper (TH17) sont présentes dans les lésions acnéiques et pourraient avoir un rôle central dans la maladie (Kelhala et al., 2014).

Les taux et voies métaboliques et plusieurs médiateurs lipidiques de l'inflammation sont aussi anormaux dans les lésions acnéiques. Les prostaglandines sont synthétisées par les enzymes cyclo-oxygénases (COX). Les sébocytes expriment les deux isoenzymes COX, COX1 et COX2, et l'expression de COX2 est régulée positivement et de façon sélective dans les glandes sébacées des patients atteints d'acné (Ottaviani et al., 2006). L'activation de la voie de signalisation du facteur d'activation plaquettaire (PAF) peut réguler les taux de COX2, de PGE₂ et d'IL-8 dans les sébocytes SZ95 (L. Zhang et al., 2006). Une surexpression de COX2 dans l'épiderme basal des souris entraîne une augmentation des taux de PGE₂, ce qui résulte en une hyperplasie des glandes sébacées et une production excessive de sébum. Cela suggère que la synthèse de PGE₂ médiée par COX2 pourrait être impliquée dans la formation de l'acné. De plus, PPAR γ induit COX2, et une augmentation de l'activité de PPAR γ pourrait exacerber encore plus ce système (Heidt et al., 2001; L. Zhang et al., 2006). Les leucotriènes sont des médiateurs lipidiques pro-inflammatoires qui fonctionnent comme des appâts pour les neutrophiles. Les sébocytes humains expriment des enzymes nécessaires à la production de leucotriènes, dont des lipoxygénases et la leucotriène A4 hydrolase. Le traitement des sébocytes avec de l'acide arachidonique stimule l'expression des lipoxygénases et induit la synthèse de la leucotriène B4 (Ottaviani et al., 2006). L'acide arachidonique induit aussi les IL-6 et IL-8. La leucotriène A4 hydrolase et la 5-lipoxygénase sont exprimées de façon plus importante dans des lésions acnéiques que dans une peau saine et pourraient être des cibles thérapeutiques potentielles (Ottaviani et al., 2006; Zouboulis et al., 2010).

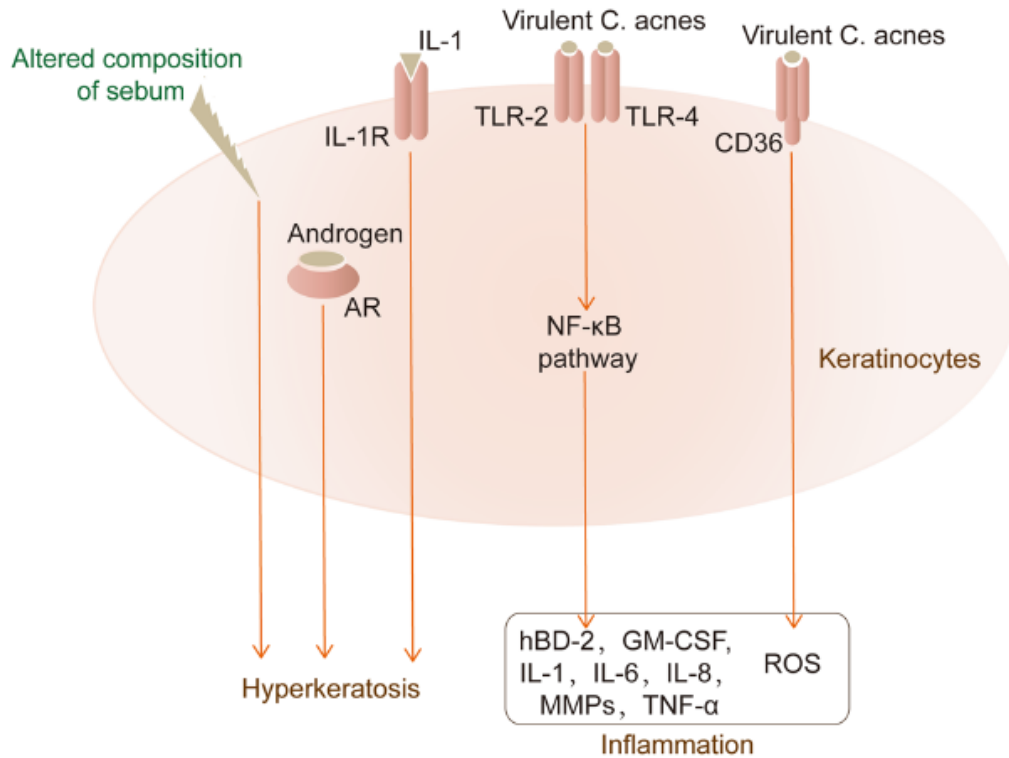


Figure 48: Les principaux processus pathologiques impliqués dans l'acné et se produisant dans les kératinocytes. Les androgènes, l'IL-1 et une composition altérée du sébum peuvent induire une hyperkératose, cependant les mécanismes spécifiques ne sont pas élucidés. *C. acnes* est reconnu par les TLR-2 et TLR-4 et induit une réponse inflammatoire des kératinocytes (Cong et al., 2019).

e) Le microbiote

C. acnes est connu pour être l'un des facteurs principaux impliqués dans le développement de l'acné (Bhambri et al., 2009). Même si l'association entre *C. acnes* et l'acné vulgaris est bien établie, très peu d'études ont évalué le microbiote cutané des patients atteints d'acné. Il a été montré que les communautés bactériennes cutanées sont impliquées dans les réponses inflammatoires et dans l'homéostasie du système immunitaire qui sont connues pour être impliqués dans la formation de l'acné (Belkaid and Segre, 2014; Byrd et al., 2018).

Numata et al., (Numata et al., 2014) ont trouvé que les patients atteints d'acné n'avaient pas de différence significative de population de *Cutibacterium* et de *Staphylococcus spp.* par rapport aux contrôles. Cependant, une autre étude a analysé les microbiotes cutanés de sujets atteints d'acné avant et après l'application d'érythromycine 4% ou d'un dermocosmétique. Avant le début du traitement, les échantillons microbiens montraient une surabondance de *Proteobacteria* et de *Firmicutes* et une sous-représentation des *Actinobacteria*. *C. acnes* représentait moins de 2% des bactéries de la surface cutanée et *Staphylococcus* restait le genre prédominant, augmentant proportionnellement à la sévérité de l'acné. Les deux traitements avaient un impact sur le microbiote cutané : l'érythromycine réduisait le nombre d'*Actinobacteria* tandis que le dermocosmétique réduisait le nombre d'*Actinobacteria* et de *Staphylococcus spp.* (Dréno et

al., 2016). De plus, d'autres facteurs, comme l'hygiène et l'environnement, peuvent induire des variations de la composition du microbiote dans des peaux saines et dans des peaux acnéiques (Bouslimani et al., 2015).

Il y a différents types d'acné, et celle-ci varie aussi en fonction de l'âge. L'acné comportant plus de comédons chez les préadolescents, il a donc été supposé que le microbiote des préadolescents pouvait être différent. Coughlin *et al.* (Coughlin et al., 2017) ont trouvé que les préadolescents atteints d'acné étaient colonisés par une plus grande diversité de bactéries cutanées que les contrôles et la bactérie la plus identifiée était *Streptococcus sp.*

Concernant les champignons, le microbiote des zones sébacées tend à être moins diversifié que les communautés bactériennes et dominé par les espèces de *Malassezia*, en particulier *M. restricta* et *M. globosa* (Findley and Grice, 2014; Grice, 2015). Une étude caractérisant le microbiote cutané du visage de patients acnéiques japonais a mis en évidence la présence d'un plus grand nombre de *M. globosa* chez les patients atteints d'acné que chez les contrôles, suggérant une corrélation entre l'acné et des différences quantitative de *Malassezia* dans le microbiote (Numata et al., 2014).

Peu de chercheurs se sont intéressés au microbiote intestinal des patients acnéiques. Stokes et Pillsbury (Stokes and Pillsbury, 1930) ont trouvé qu'un haut pourcentage de patients atteints d'acné avaient une hypochlorhydrie, et il a été montré que l'hypochlorhydrie est un facteur de risque significatif de prolifération bactérienne dans l'intestin grêle, ce qui peut entraîner une augmentation de la perméabilité de l'intestin et mener à une inflammation systémique (Lombardo et al., 2010; Reddymasu et al., 2010). Plusieurs études suggèrent que la perméabilité de l'intestin pourrait être augmentée dans l'acné vulgaris (Clark et al., 2017). Strickler *et al.* (Strickler et al., 1916) ont démontré une réactivité plus importante des coliformes isolés des selles chez 66% des patients acnéiques par rapport aux contrôles. Juhlin et Michaëlsson (Juhlin and Michaëlsson, 1983) ont trouvé la présence de LPS d'*E. coli* dans le sérum de patients acnéiques. Ces résultats suggèrent que les microorganismes de l'intestin augmentent la présence d'endotoxines circulantes dans le sang des patients d'acné vulgaris par rapport aux témoins. Il semble y avoir une potentielle connexion entre la peau et l'intestin dans l'acné, qui pourrait être causée par des modifications du microbiote intestinal. Loveman *et al.* (Loveman et al., 1955) ont trouvé que plus d'espèces de *Bacteroides* étaient communément isolées de patients avec de l'acné. Une autre étude a mis en évidence que 54% des patients acnéiques ont des microbiotes intestinaux différences de ceux des contrôles (Volkova et al., 2001).

Cependant, d'autres études sont encore nécessaires à ce jour afin de comprendre l'implication du microbiote humain dans la formation de l'acné.

f) Style de vie moderne, alimentation et tabagisme

Le mode de vie moderne, qui comporte l'alimentation, le stress, les bruits urbains, la pression socioéconomique, les stimuli lumineux et les variations des habitudes de sommeil, est un potentiel facteur de risque de l'acné (Bissonnette et al., 2015; Choi et al., 2013). L'alimentation peut contribuer à l'apport de substrats pour la synthèse des lipides sébacés, dont l'acide oléique, un acide gras essentiel. Une alimentation à faible glycémie peut réduire

la production de sébum via des effets endocriniens, tandis qu'une alimentation occidentale typique amplifie l'acné (Melnik and Schmitz, 2009; R. Smith et al., 2008). Des restrictions caloriques importantes limitent la sécrétion de sébum, ce qui est réversible avec une alimentation normale (Pochi et al., 1970). Des changements dans l'apport en graisses alimentaires ou en glucides peuvent également altérer la production et la composition du sébum (Mahmood and Bowe, 2014).

L'absence apparente d'acné chez des personnes non occidentalisées natives de Papouasie-Nouvelle-Guinée et du Paraguay supporte également cette notion (Cordain et al., 2002). Le cholestérol total (TC), le cholestérol des lipoprotéines de basse densité (LDL-C), le cholestérol des lipoprotéines de haute densité (HDL-C) et l'apolipoprotéine A1 étaient plus élevés chez des patients avec une acné sévère que chez les contrôles sains du même âge (n = 90) ; cependant les taux des patients étaient dans la gamme normale. De plus, les ratios lipidiques pour le cholestérol total/HDL-C, LDL-C/HDL-C, triglycérides/HDL-C, apolipoprotéine B/ apolipoprotéine A1, étaient tous plus élevés chez les patients que chez les témoins, suggérant une possible dyslipidémie chez les patients avec acné (Arora et al., 2014).

Une autre étude a analysé les taux de TC, de triglycérides (TG), de LDL-C et de lipoprotéines (LP) dans le plasma de 181 patients atteints d'acné et 130 volontaires sains. Les taux de TC, LDL-C et LP des patients hommes et femmes avec une acné sévère étaient significativement plus élevés que chez le groupe contrôle. Les TG des patients masculins avec une acné sévère ou modérée étaient également plus élevés que pour les contrôles. Enfin, les LP des patients des deux sexes avec une acné légère, modérée ou sévère étaient plus élevés que chez les volontaires sains. Il y avait plus de patients avec des taux de TC, TG, LDL-C et LP supérieurs à la normale que chez les volontaires sains. Dans cette étude, les patients acnéiques étaient fréquemment associés à des profils lipidiques anormaux (Jiang et al., 2015).

Par ailleurs, un index de masse corporel bas réduit le risque de lésions acnéiques (Di Landro et al., 2012; Lu and Hsu, 2014).

Le rôle du tabagisme dans le développement de l'acné n'est pas complètement démontré. Plusieurs études suggèrent une corrélation positive entre le tabagisme, le nombre de cigarettes consommées par jour et le développement de l'acné (Schafer et al., 2001), tandis que d'autres n'ont montré aucune corrélation ou même un effet protecteur de la consommation de tabac (Rombouts et al., 2007; Wolkenstein et al., 2015). Un mécanisme potentiel par lequel le tabagisme pourrait induire l'acné serait en augmentant le stress oxydatif qui résulterait en une accumulation consécutive de peroxydes lipidiques dans les comédons (Yang et al., 2014) et une induction des cascades de signalisation de l'inflammation dépendantes de la phospholipase A2.

Certains médicaments comme les agents anti-épilepsie et les médicaments anti-cancéreux (par exemple les inhibiteurs de tyrosine kinase) peuvent aussi produire une acné monomorphe ou des éruptions acnéiformes (dermatose ressemblant à l'acné) (Valeyrie-Allanore et al., 2007). L'utilisation d'anabolisants induit des formes sévères d'acné (Melnik et al., 2007). L'exposition à la dioxine engendre une acné avec comédons sévère (chloracné) (Ju et al., 2011b).

g) Génétique

La génétique a un rôle dans le développement de l'acné, comme cela a été mis en évidence dans des études sur des jumeaux (Evans et al., 2005; Goulden et al., 1999; Herane and Ando, 2003; Szabó and Kemény, 2011). Plusieurs polymorphismes génétiques affectant l'expression et/ou la fonction de gènes ont été étudiés. Les gènes associés à l'acné incluent le polymorphisme de répétition de *IGF1* (CA) 19 (Tasli et al., 2013), le polymorphisme de la Pro12Ala de *PPARG* (Amr et al., 2014), le polymorphisme de l'IL-6-572 G/C et de l'IL-1A-889 C/T (Younis and Javed, 2015) ; cependant, d'autres études dans ce domaine sont encore nécessaires. De plus, deux études pangénomiques sur des populations chinoises Han ont mis en évidence l'existence de loci (1q24.2 et 11p11.2) de susceptibilité à l'acné (He et al., 2014). Une étude réalisée au Royaume-Uni comparant des cas sévères d'acné à des contrôles a trouvé trois associations pangénomiques significatives (11q13.1, 5q11.2 et 1q41) (Navarini et al., 2014). Ces trois loci contiennent des gènes liés à la voie de signalisation du facteur de croissance transformant β (TGF- β), nommés *ovol1*, *fst* et *tgfb2*. Les transcrits de *ovol1* et *tgfb2* ont des expressions diminuées chez les acnéiques par rapport aux contrôles ayant une peau saine. Cette étude met en avant l'existence d'un lien entre une dérégulation de la voie de signalisation de TGF- β , qui contrôle entre autres la prolifération et la différenciation cellulaire et est impliqué dans l'inflammation, et une susceptibilité à l'acné (Navarini et al., 2014).

De plus, une étude pangénomique sur 928 américains d'origine européenne avec de l'acné sévère révèle que le polymorphisme d'un seul nucléotide en amont du gène *mycn* est significativement associé à une acné adolescente sévère (Zhang et al., 2014). Une analyse protéomique des follicules pileux extraits de 18 individus sains et de 20 individus avec acné a aussi fourni une vue d'ensemble de la pathogenèse de l'acné et identifié des protéines impliquées dans l'inflammation, la cicatrisation et le remodelage tissulaire, comme les myéloperoxydases, lactotransferrines, inhibiteurs d'élastase de neutrophile et vimentines dans les peaux affectées par l'acné (Bek-Thomsen et al., 2014). Ces données représentent des premiers résultats et davantage d'études sont nécessaires pour mieux comprendre la part de la génétique dans l'acné (Tuchayi et al., 2015).

II) Rôles de *C. acnes*

Au cours des années, plusieurs études ont établi que *C. acnes* avaient de nombreux rôles dans la formation de lésions acnéiques. Il a été démontré que *C. acnes* peut entraîner une inflammation (Figure 50 ; Figure 51), une hyperkératinisation et une hyperséborrée (Figure 46 ; Figure 47 ; Figure 48). Cette bactérie induit une inflammation via la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et l'activation du récepteur activé par protéase 2 (PAR-2) et de TLRs des kératinocytes ce qui induit la sécrétion de molécules pro-inflammatoires comme l'IL-8, l'HBD2 et des MMPs. Elle entraîne également l'augmentation de la sécrétion d'IL-1 et de l'expression de transglutaminases, intégrines et filaggrines, ce qui induit une différenciation et une prolifération anormales des cellules de l'épiderme. De plus, *C. acnes* stimule la production de sébum, augmentant l'expression de la voie CHR/CRH-

Récepteur-1 (CRH-R1) et stimulant la voie IGF/IGF-R (Figure 49 ; Figure 50) (Beylot et al., 2014).

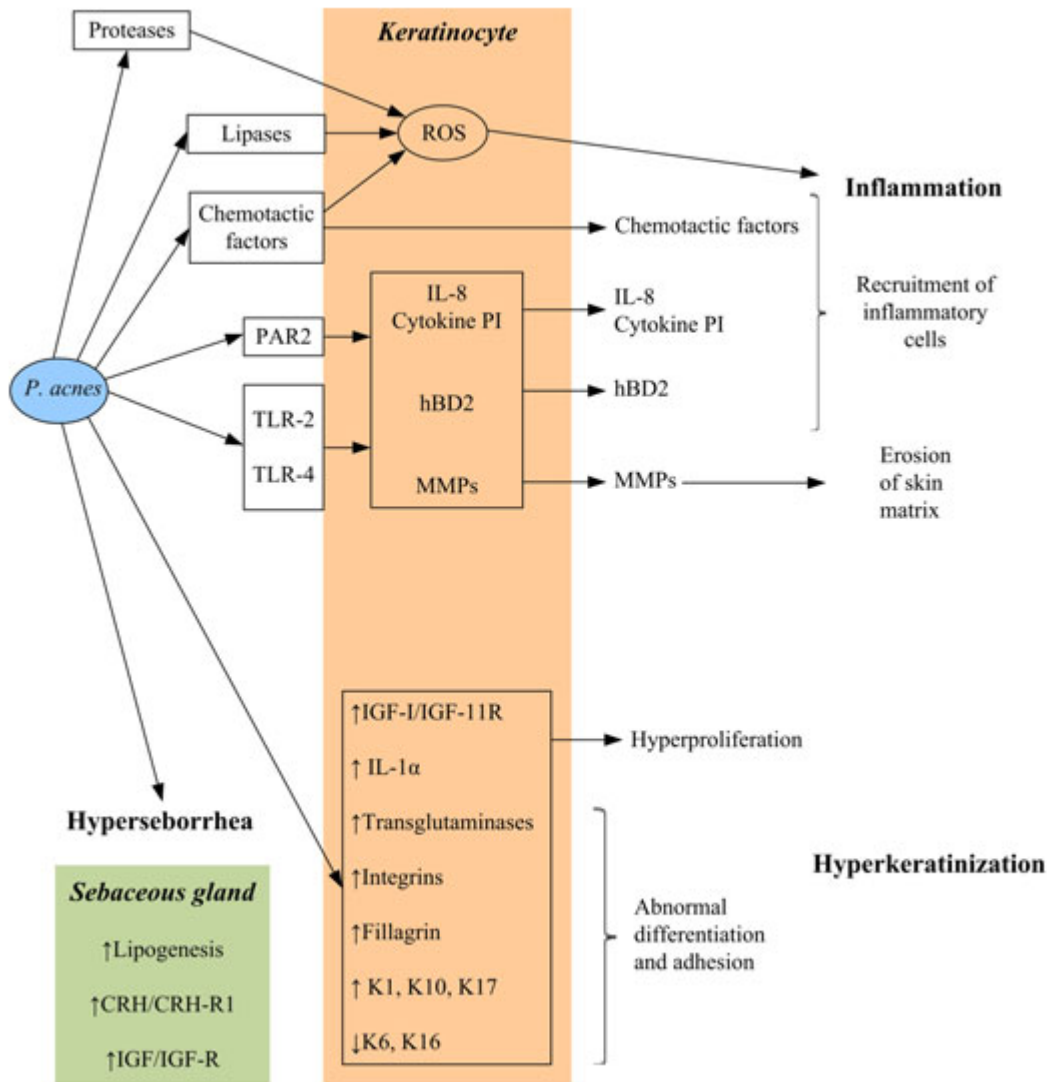


Figure 49: Les différentes activités ciblées de *C. acnes* (Beylot et al., 2014)

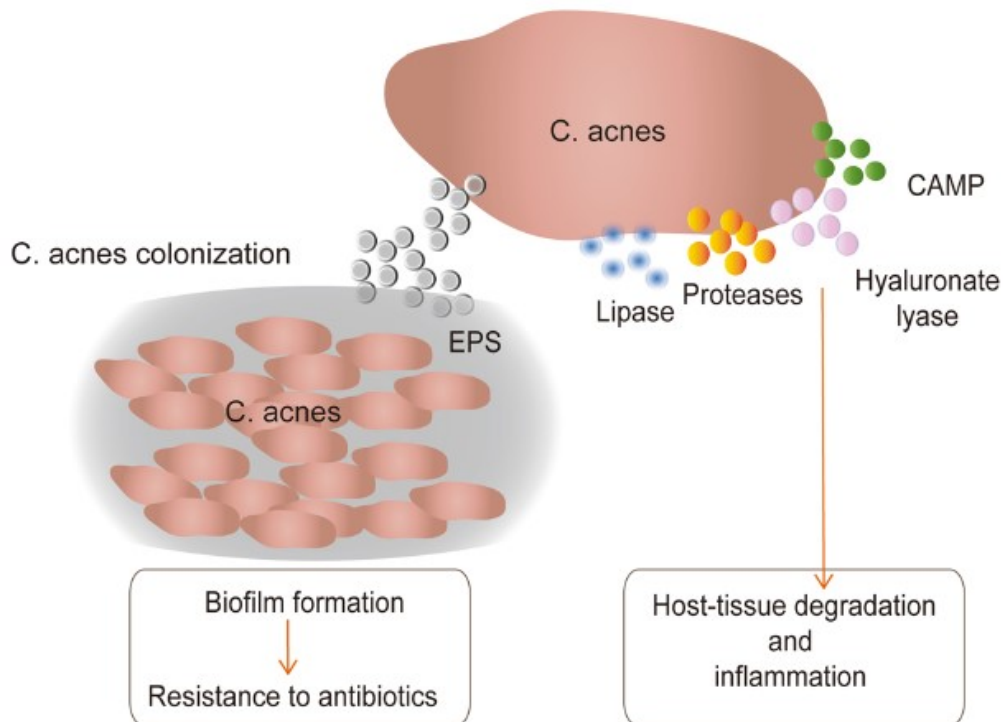


Figure 50: Les principaux processus pathologiques induits par *C. acnes* dans l'acné vulgaris. *C. acnes* peut sécréter des métabolismes induisant la dégradation des tissus de l'hôte et l'inflammation, dont des lipases, protéases, hyluronate lyase et facteurs CAMPs. *C. acnes* peut aussi sécréter des substances polymériques extracellulaires (EPS) et former un biofilm, lui conférant une résistance aux antibiotiques (Cong et al., 2019).

1) La formation de biofilm de *C. acnes*

La formation de biofilm entraîne une modification du phénotype de l'organisme, que ce soit du point de vue de sa vitesse de croissance que de la transcription des gènes (Donlan, 2001).

Burkhart et Burkhart (Burkhart and Burkhart, 2007) considèrent ce processus comme un facteur clé de la pathogenèse de l'acné : le biofilm créé par *C. acnes* contribue à la formation d'une colle qui va souder les cornéocytes entre eux entraînant ainsi l'apparition de micro-comédons.

De plus, comme vu précédemment, Coenye et al. (Coenye et al., 2007) ont démontré que sous forme de biofilm, les cellules de *C. acnes* sont plus résistantes aux agents antimicrobiens que les cellules planctoniques, et produisent plus de lipases extracellulaires, ce qui pourrait expliquer une partie des échecs des traitements par antibiotique (Figure 50). D'autre part, l'étude de Jahns et al., a montré *C. acnes* était plus fréquemment en biofilm chez les patients atteints d'acné que chez des individus à peau saine. Les biofilms/macrocolonies étaient constitués d'un mixte de plusieurs phylotypes de *C. acnes* exprimant le facteur CAMP-1 (Jahns et al., 2012b).

2) *C. acnes* et l'inflammation

C. acnes sécrète des lipases, des facteurs chimiotactiques, des métalloprotéases et des porphyrines, qui peuvent tous interagir avec l'oxygène moléculaire et générer des ROS et des radicaux libres, qui sont toxiques et peuvent endommager les kératinocytes (Brüggemann et al., 2004). Il a aussi été montré que *C. acnes* possède un pouvoir pro-inflammatoire supérieur à celui de *Streptococcus* et *Staphylococcus* (De Young et al., 1984).

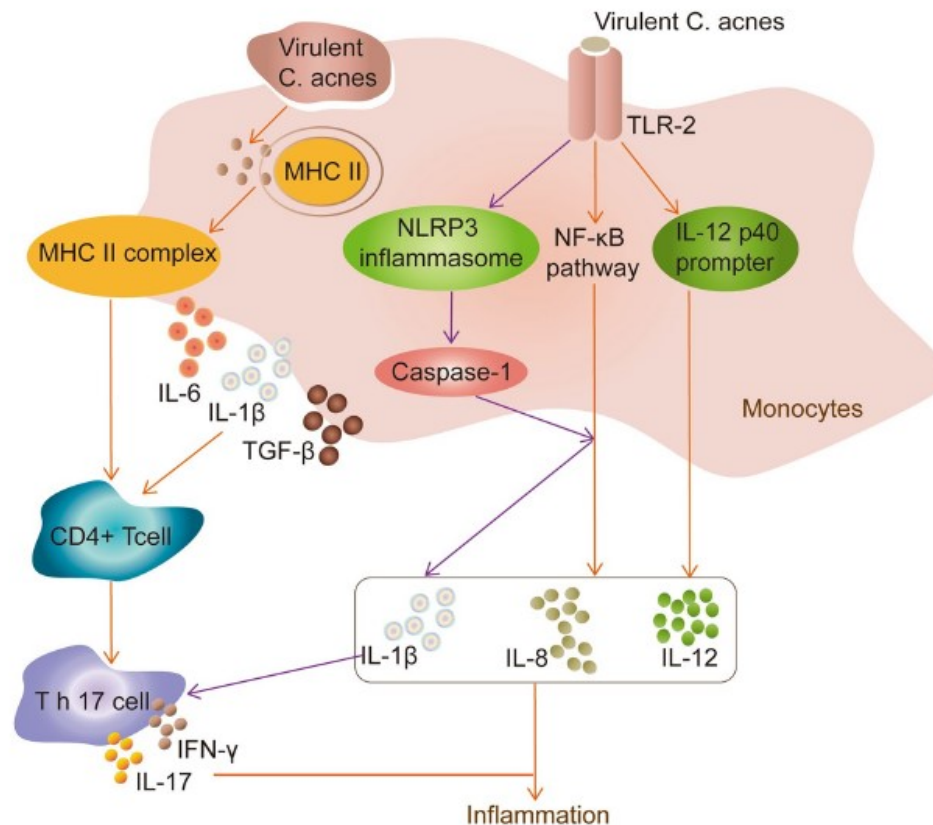


Figure 51: *Cutibacterium acnes* et l'inflammation dans l'acné vulgaris. *C. acnes* déclenche la sécrétion d'IL-1β, d'IL6 et de TGF-β dans les cellules mononucléaires induisant la différenciation des lymphocytes T CD4+ naïves de manière dépendante aux PPARs et au MHC II. L'IL-1β est un signal clé de la différenciation des lymphocytes Th17. *C. acnes* augmente la production de médiateurs inflammatoires en activant la voie NF-κB, stimulant l'activité promotrice de l'IL-12 p40 et l'activation de l'inflammasome NLRP3 (Cong et al., 2019).

a) *C. acnes* et l'immunité innée

C. acnes interagit avec les acteurs de l'immunité innée, comme les TLRs, les AMP, les récepteurs activés par les protéases (PARs) et les MMPs (Kim et al., 2002). Une activation prolongée du système immunitaire inné, maintenu par la production de cytokines *in situ*, est l'un des mécanismes qui peuvent jouer un rôle dans l'évolution de lésions acnéiques en acné chronique. Une anomalie génétique ou acquise de l'activation de certains des acteurs de l'immunité innée (sur- ou sous-régulés) peut aussi être impliquée dans le développement

d'une inflammation importante des lésions acnéiques (i.e. chez des patients traités à l'isotrétinoïne) (Beylot et al., 2014).

i) Les récepteurs Toll-like (TLRs)

Chez des patients atteints d'acné, les TLR-2 et TLR-4 sont surexprimés au niveau de la couche superficielle de l'épiderme. *In vitro*, des extraits protéiques de *C. acnes* stimulent l'expression des TLR2 et TLR4 des kératinocytes ainsi que les TLR-2 des macrophages (Jugeau et al., 2005; Kim et al., 2002). L'inhibition de l'expression des TLR-2 est associée à une capacité réduite des microorganismes à stimuler la synthèse d'IL-8 par les kératinocytes (Nagy et al., 2005) et la production d'IL-8 et d'IL-12 par les monocytes humains (Kim et al., 2002).

A l'inverse, Tchaptchet *et al.* ont démontré que les effets immunomodulateurs de *C. acnes* sont influencés par des TLR-9 fonctionnels et que c'est en leur absence, créée par un mécanisme impliquant le gène de réponse primaire de différenciation myéloïde 88 (MyD88), qu'ils dépendent des TLR-2 et TLR-4 (Tchaptchet et al., 2012).

ii) Les peptides antimicrobiens (AMPs)

Dans l'acné, les AMPs agissent en se liant aux espèces pro-inflammatoires sécrétées par les bactéries (*e.g.* l'acide lipoteichoïque), en inhibant la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-1). Une surexpression des HBD 1 et 2 a été observée *in vivo* dans des lésions acnéiques (Beylot et al., 2014).

C. acnes de type IA régule de façon positive l'expression de la HBD2 par les kératinocytes en activant les TLR-2 et TLR-4. En effet, il a été démontré que deux souches de *C. acnes* de type IA induisent l'expression du gène *hBD* par des kératinocytes humains en culture (Chronnell et al., 2001; Nagy et al., 2005). De plus, l'HBD2 peut avoir des effets chimiotactiques sur les neutrophiles et contribuer ainsi à la régulation de l'immunité adaptative de l'hôte (Niyonsaba et al., 2004).

iii) Les récepteurs activés par les protéases (PARs)

Le surnageant de culture de *C. acnes* active *in vitro* les PAR-2 des kératinocytes humains. Cet effet régule les gènes codant plusieurs cytokines pro-inflammatoires [IL-1 α , IL-8 et TNF- α , HBD2, LL37 et des MMPs (1, -2, -3 -9 et -13)]. Les PAR-2 sont sous-régulés par la PGE₂ qui induit une internalisation de PAR-2 (Komatsu et al., 2012). D'autre part, une surexpression de PAR-2 associée à une augmentation de l'activité protéase globale ont été observées *in vivo* dans des lésions acnéiques (Lee et al., 2010).

iv) Les cytokines inflammatoires

Via l'activation des TLRs, PARs et AMPs, *C. acnes* régule positivement la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (IL-1a, IL-1b, IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α ou GM-CSF) par les kératinocytes, les sébocytes ou les macrophages humains et active l'inflammasome des

neutrophiles périphériques humains (Akaza et al., 2009; Graham et al., 2004; Kim, 2005; Kim et al., 2002; Lyte et al., 2009; Nagy et al., 2005; Schaller et al., 2005; Shado et al., 2012; Sugisaki et al., 2009)(Figure 46 ; Figure 47 ; Figure 48 ; Figure 49 ; Figure 51).

v) Les métalloprotéinases de matrice (MMPs)

Il a été montré *in vitro* que *C. acnes* induit l'expression de MMP-9 par des kératinocytes humains et que le peptidoglycane des bactéries Gram positives régule positivement la production de proMMP-2 des sébocytes de hamsters et des fibroblastes dermiques (Jugeau et al., 2005; Sato et al., 2012). *C. acnes* stimule l'expression de proMMP-2 via le TNF- α chez les fibroblastes dermiques (Choi et al., 2008), mais il est possible de l'inhiber avec de la doxycycline (Trivedi et al., 2006). La prolifération de *C. acnes* dans les lésions acnéiques induit une augmentation de la sécrétion de MMPs ce qui renforce la rupture du follicule et la diffusion de l'inflammation dans le derme. Trivedi *et al.*, ont confirmé cette régulation positive des gènes impliqués dans l'inflammation ainsi que dans le remodelage de la matrice (Trivedi et al., 2006).

b) *C. acnes* et l'immunité adaptative

Les patients atteints d'acné ont des taux sériques plus élevés d'IgG anti-*C. acnes* que les sujets sains, en corrélation avec la sévérité de l'acné (Cunliffe and Ingham, 1997). De plus, la peau des patients acnéiques contient des taux de cytokines également plus élevés que chez les sujets sains (Niemann and Niemann, 2009).

c) *C. acnes* et l'immunité cellulaire

Les cellules T CD4+ et les macrophages s'infiltrent tout autour des follicules dans le derme papillaire des patients atteints d'acné (Jeremy et al., 2003). Cette infiltration est associée avec une surexpression des marqueurs de l'inflammation [sélectine E, molécule d'adhésion cellulaire vasculaire 1 (VCAM1), molécule d'adhésion intercellulaire 1 (ICAM1) et antigènes des leucocytes humains-isotope DR (HLA-DR) de classe II] dans l'endothélium vasculaire, suggérant une réaction d'hyper sensibilité de type IV et se produisant avant l'hyperprolifération des kératinocytes et le développement d'un microcomédome. Cependant, un lien direct entre l'immunité cellulaire et *C. acnes* est encore à étudier (Jappe et al., 2002).

3) Les autres cibles de *C. acnes*

En plus de ses caractéristiques pro-inflammatoire, *C. acnes* agit sur les kératinocytes ainsi que sur les sébocytes.

a) *C. acnes* et les kératinocytes

L'IL-1 favorise la formation de comédon et *C. acnes* produit de l'IL-1 et stimule la sécrétion d'IL-1 par les kératinocytes, participant ainsi à la formation des comédons (Ingham et al., 1992; Vowels et al., 1995).

Des études *in vitro* ont démontré que des fractions membranaires de *C. acnes* incubées avec des explants de peau augmentent la prolifération des kératinocytes épidermiques (Jugeau et al., 2005). Des gènes codant des protéines impliquées dans la différenciation terminale des kératinocytes de l'épiderme sont modulés de façon souche dépendante par *C. acnes* (Lee et al., 2010). L'expression du gène codant l'involucrine a été augmentée lorsque des kératinocytes ont été exposés à une souche de type IA (Nagy et al., 2005). *C. acnes* augmente également l'expression de la filaggrine et des transglutaminases 1, 3 et 5 (Akaza et al., 2009; Brüggemann et al., 2004; Simpson et al., 2011).

La capacité de *C. acnes* à moduler des protéines des kératinocytes était médiée par des intégrines (b1, a3, a6 et aVb6). Leur expression est modulée par *C. acnes* dans un modèle *in vitro* (Jarrousse et al., 2007). Isard et al., ont montré que des fractions membranaires de *C. acnes* induisent, dans des explants d'épiderme sains, l'expression d'IGF-1 et de son récepteur (IGF-1R) (Isard et al., 2011). Cela confirme que *C. acnes* peut profiter de la voie IGF-1/IGF-1R pour induire la prolifération des kératinocytes et moduler leur différenciation (Figure 49). En utilisant une approche de délétion conditionnelle combinée à un modèle organotypique en trois-dimension, Sadagursi et al., ont confirmé ces résultats (Sadagursi et al., 2006).

Une surexpression de ce système a montré *in vivo* dans des épidermes avec des lésions acnéiques par rapport à des peaux saines. Cela était combiné à une surexpression de filaggrine dans les couches superficielles de l'épiderme (Isard et al., 2011; Jarrousse et al., 2007; Kurokawa and Gollnick, 1988).

b) *C. acnes* et les glandes sébacées

C. acnes est capable de stimuler la production de sébum. Des extraits cytosoliques de *C. acnes* ainsi que des extraits de paroi de cette bactérie traités au formaldéhyde entraînent une augmentation de la production de sébum par des glandes sébacées de hamster *in vitro* et *in vivo* (Linuma et al., 2009).

Il a été montré que *C. acnes* stimule les glandes sébacées et la synthèse de sébum via le système CRH/CRH-R augmentant ainsi l'activité lipogène des sébocytes humains (Zouboulis et al., 2002). Une augmentation de l'expression de la voie CRH/CRH-R1 a été observée dans les glandes sébacées de patients acnéiques (Ganceviciene et al., 2009a) mais aussi chez des individus sains (Isard et al., 2009). *C. acnes* peut aussi stimuler la voie IGF/IGF-R présente dans les sébocytes, d'une façon similaire à ce qui a été observé avec les kératinocytes, ce qui va également entraîner une augmentation de la production de sébum (Beylot et al., 2014) (Figure 47 ; Figure 49).

Objectifs de thèse

Objectifs de thèse

Le microbiote cutané est, après le microbiote intestinal, le deuxième plus important du corps humain (Wilson, 2005). Une part importante de ce microbiote (25%) se développe profondément dans l'épaisseur de la peau et en particulier dans le follicule pileux (Lange-Asschenfeldt et al., 2011). A ce niveau, la concentration en oxygène est faible (3%) ce qui favorise la multiplication de microorganismes microaérophiles ou anaérobies tels que *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*).

Le microbiote cutané humain a un rôle important dans la santé et les maladies. De nombreuses études ont montré que les maladies liées aux microorganismes n'étaient pas dues à une espèce en particulier mais plutôt à certaines souches de cette espèce qui seraient pathogènes (White and Diego, 1998). L'acné vulgaris est l'une des maladies de peau les plus communes (Ando et al., 2002). Sa pathogenèse n'est pas encore tout à fait élucidée, mais l'implication des bactéries est considérée comme l'un des mécanismes qui contribuent à son développement (Bojar and Holland, 2004; Scholz and Kilian, 2017). Il a en effet été proposé que *C. acnes*, qui est l'un des membres principaux du microbiote cutané et caractérisé par une grande variabilité génomique, est un facteur pathogène important. Une analyse métagénomique a mis en évidence que certaines souches de *C. acnes* étaient associées à l'acné tandis que d'autres étaient retrouvées dans les peaux saines (Fitz-Gibbon et al., 2013). Cependant, malgré des connaissances importantes sur leurs différences d'un point de vue génomique, leurs physiologies respectives n'ont pas été très étudiées.

D'autre part, il a été démontré que les bactéries peuvent détecter et répondre aux facteurs endocriniens de l'hôte et qu'elles sont capables d'adopter une réponse spécifique à ces stimuli environnementaux. Cette approche, qui s'inscrit dans le cadre de « l'endocrinologie microbienne », a en effet montré que des hormones, neurohormones et neurotransmetteurs peuvent modifier la capacité d'adhésion, la formation de biofilm et la virulence des bactéries (Lesouhaitier et al., 2009).

La peau est l'organe neuroendocrinien le plus grand du corps humain (Roosterman et al., 2006), et plusieurs hormones et neurohormones cutanées peuvent diffuser dans la sueur (Cizza et al., 2008) et dans les couches supérieures de l'épiderme (Severini et al., 2002). *C. acnes*, qui se développe préférentiellement dans et autour des glandes sébacées et sudoripares (Aubin, 2014) est ainsi exposé en permanence à ces facteurs eucaryotes. Cependant, l'impact de ces molécules sur *C. acnes* n'a pas encore été très étudié à ce jour.

D'autre part, le microbiote cutané agit comme un intégrateur des signaux locaux et environnementaux, contrôlant l'équilibre cutané. Il a été montré que des actifs cosmétiques sont capables de moduler cette réponse et d'agir, via la communication avec le microbiote, sur l'homéostasie de la peau (Holland and Bojar, 2002). Il devient donc important, lors du développement de nouveaux actifs cosmétiques, d'étudier leur impact sur le microbiote cutané. Aujourd'hui, de nombreux cosmétiques et dermocosmétiques sont commercialisés dans le but de limiter l'acné (Poli et al., 2015), la connaissance des effets qu'ils ont sur le microbiote cutané et notamment sur *C. acnes* est donc primordiale.

C'est dans ce contexte que s'inscrivent les travaux de ma thèse portant sur « l'impact du microenvironnement sur la virulence et la formation de biofilm de *Cutibacterium acnes* ». Les objectifs de cette thèse sont d'étudier l'influence de microenvironnement sur la physiologie de cette bactérie ainsi que les effets de molécules eucaryotes et de produits cosmétiques sur sa virulence et sa capacité de formation de biofilm.

Matériel et méthodes

I) Souches bactériennes et conditions de culture

1) Souches

Trois souches de *Cutibacterium acnes*, précédemment appelée *Propionibacterium acnes* ont été utilisées lors de cette étude : une souche acnéique de ribotype 4 (RT4) et de phylotype IA₁ : HLO45PA1 /HM-516, une souche acnéique de ribotype 5 (RT5) et de phylotype IA₁ : HLO43PA2 /HM-514 et une souche non acnéique de ribotype 6 (RT6) et de phylotype II : HL110PA3/HM-554. Ces souches ont été initialement isolées par by Fitz-Gibbon *et al.* en 2013 et ont été diffusées par BEI Resources American Type Culture Collection (Virginia, United States).

2) Milieux de culture

C. acnes est cultivé en milieu BHI (Brain Heart Infusion), RCM (Reinforced Clostridial Medium) ou SLM (Sebum Like Medium), un milieu développé lors de cette thèse pour cultiver *C. acnes* dans un milieu plus proche de son environnement naturel. Les compositions pour la préparation d'1 litre de ces milieux sont indiquées dans le tableau n°1 pour le RCM et n°2 pour le SLM.

Tableau 6: Composition du RCM

composé	g/L
Extrait de levure	13
Polypeptone peptone	10
Glucose	5
Amidon soluble	1
Chlorure de sodium	5
Acétate de sodium	3
Chlorhydrate de L-cystéine	0,5

Tableau 7: Composition du SLM

composé	g/L
Extrait de levure	13
Polypeptone peptone	10
Glucose	5
Amidon soluble	1
Chlorure de sodium	5
Acétate de sodium	3
Chlorhydrate de L-cystéine	0,5
Squalène	6,3
Trioléine	22,5
Acide oléique	8,6
Huile de jojoba	12,6
Tween 80	15

3) Préparation du SLM

Les protéines sécrétées et de surface de *C. acnes* étant connues pour varier de façon importante (>20%) en fonction des conditions de culture (Yu et al., 2015a) et la niche écologique principale de cette bactérie au niveau de la peau étant la glande sébacée, un milieu de culture sébum like (SLM) a été développé au cours de cette thèse. Le sébum est un milieu dense et incompatible avec le suivi de croissance bactérien. De plus, les composants principaux du sébum sont des molécules très hydrophobes et pouvant facilement former des micelles et des émulsions instables. En tenant compte des données de la littérature et des brevets existants (Catroux et al., 2005; Stefaniak et al., 2010; Wertz, 2009), le milieu développé correspond au milieu RCM complété avec du squalène, de la trioléine, de l'acide oléique et de l'huile de jojoba. Les quatre composés lipidiques sont chacun mis en suspension dans un mélange chloroforme : méthanol, 2 : 1 à une concentration de 100 mg/mL. Ils sont mélangés dans un tube en verre placé dans un bain marie à 45°C puis les solvants sont évaporés sous azote (N₂). Après évaporation totale, du RCM et du Tween 80, qui permet une bonne solubilisation des composés hydrophobes, sont ajoutés afin d'obtenir un milieu contenant du squalène à 6 mg/mL, de la trioléine à 22,5 mg/mL, de l'acide oléique à 8,6 mg/mL, de l'huile de jojoba à 12,6 mg/mL et du Tween 80 à 15 mg/mL. Le milieu est ensuite soniqué dans un bain à sonication pendant 1min. Enfin, le SLM est homogénéisé par vortex pendant 1min et reste stable pendant au moins 72h. L'absence d'effet délétère du Tween 80 sur *C. acnes* aux concentrations utilisées a été contrôlée dans des expériences préliminaires.

4) Conditions de culture

Les souches de *C. acnes* sont stockées en BHI (Brain Heart Infusion, BD) contenant 15% de glycérol à - 80°C. Elles sont remises en culture sur gélose BHI/agar incubées à 37°C en condition statique et anaérobie : en gaspaks (BD) ou en enceinte d'anaérobiose (Whitley A85 Workstation) pendant 5 à 10 jours. Chaque préculture estensemencée à partir de plusieurs colonies en tube Falcon 15mL contenant 15mL de milieu de culture (tube plein sans air) puis incubée à 37°C en étuve statique pendant 3 jours. Les cultures sont alors démarrées après ajustement de la DO₅₈₀ à 0,08 puis mises à l'étuve statique à 37°C et incubées pendant 48h (début de phase stationnaire) ou 72h (phase stationnaire).

5) Molécules et produits testés

a) L'eau d'Uriage

L'eau d'Uriage (UTW) (Figure 52) est naturellement isotonique (pH ≈ 7) contenant environ 11 g/L de sels. Sa composition en minéraux est la suivante : 2,86 g/L de sulfates, 3,5 g/L de chlorides et 0,39 g/L de bicarbonates. Sa composition élémentaire est : 3,5 g/L de sodium, 0,6 g/L de calcium, 0,125 g/L de magnésium, 0,0455 g/L de potassium, 0,042 g/L de silicium, 0,16 mg/L de zinc, 0,154 mg/L de manganèse, 0,075 mg/L de cuivre et 0,015 mg/L de fer. Cette eau est stockée de façon stérile à température ambiante. Elle a été utilisée en concentrations finales de 30 et 50% et de l'eau physiologique (PS) à 0,9% de NaCl a été utilisée comme contrôle dans les mêmes concentrations.

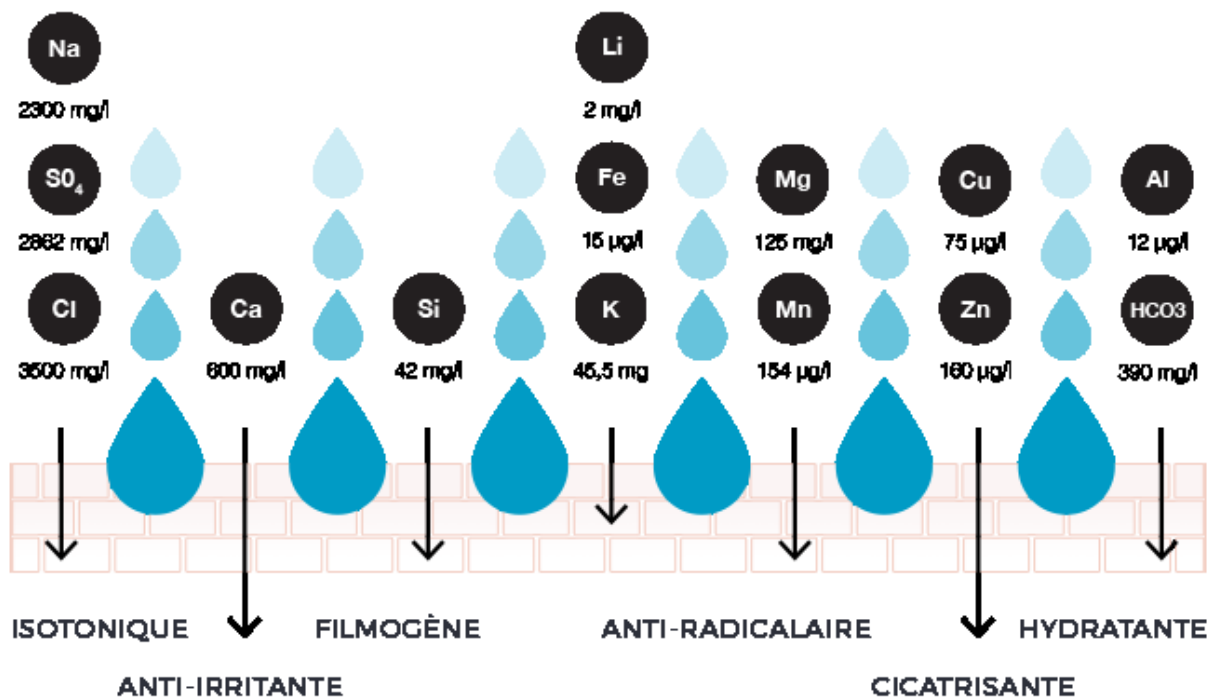


Figure 52: Eau thermale d'Uriage (UTW): composition et propriétés

b) Le PS91 ou Téflose

Le PS291[®], aussi appelé téflose[®], est un polysaccharide anionique riche en rhamnose (60%) obtenu par fermentation et breveté par BioEurope. Sa structure est ramifiée et sa séquence polysaccharidique comprend du rhamnose, glucose et de l'acide glucuronique (Figure 53). Il a été fourni en solution eau-propanediol saturée et utilisé à une concentration finale de 4%. Une solution contenant la même quantité de mélange eau-propanediol est utilisée comme contrôle.

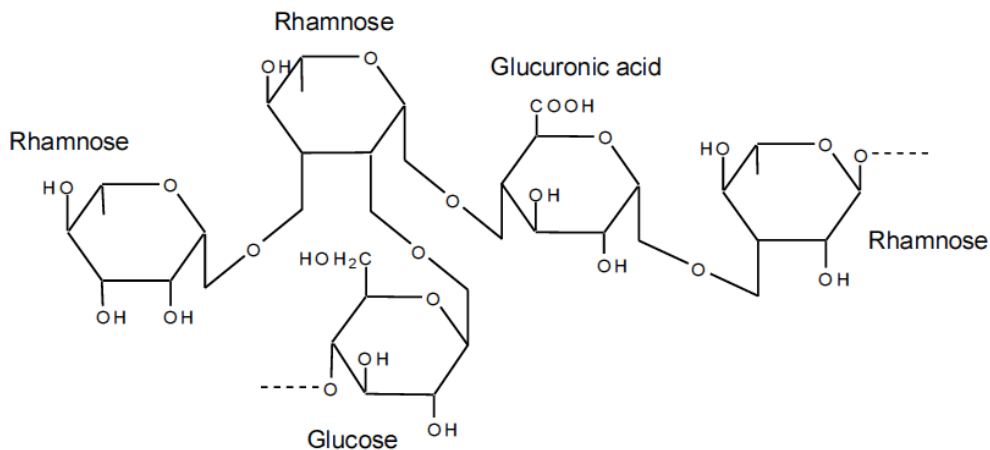


Figure 53: Structure du Téflose[®] ou PS291[®]

c) L'épinéphrine

L'épinéphrine (Epi) (E4250, Sigma-Aldrich) (Figure 54) est une petite molécule de poids moléculaire 183,20 et de formule $(\text{HO})_2\text{C}_6\text{H}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{NHCH}_3$. Elle a été mise en suspension en eau et utilisée à une concentration de 10^{-6}M .

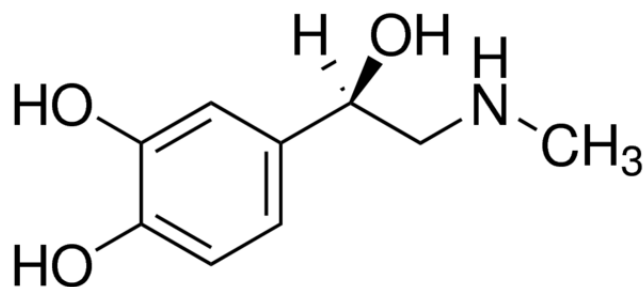


Figure 54: Structure de l'Epinephrine

d) La Norépinéphrine

La Norépinéphrine (Nepi) (A7557, Sigma-Aldrich) (Figure 55) est une petite molécule de poids moléculaire 169,18 et de formule $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}_3$. Elle a été mise en suspension en eau et utilisée à une concentration de 10^{-6}M .

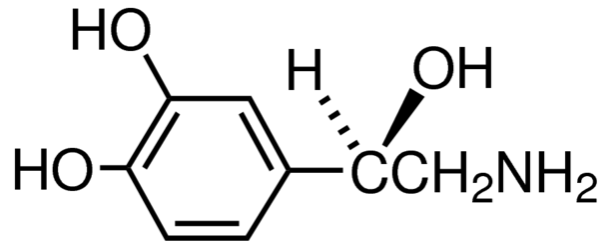


Figure 55: Structure de la Norépinéphrine

6) Suivi de croissance

a) En lecteur de plaque

Une culture à DO_{580} 0,08 est utilisée pour ensemercer une plaque 96 puits en polystyrène (NUNC). Celle-ci est incubée 2h en anaérobiose puis entourée de parafilm et insérée dans un lecteur de microplaque (TECAN). La DO est prise toutes les 15min pendant 72h.

b) Par dénombrement

Lorsque le suivi de croissance par mesure de la DO n'était pas possible, des suivis de croissance par dénombrement ont été effectués. Un aliquote de la culture a été prélevé toutes les 4h, pendant 72h puis dilué en cascade. Pour chaque temps de prélèvement, différentes dilutions ont été déposées sur gélose BHI/agar. Après une semaine d'incubation en anaérobiose, à 37°C en étuve statique, les dénombrements ont pu être réalisés. Les courbes de croissance sont déterminées à partir de trois expériences indépendantes.

II) Etude de la cytotoxicité de *C. acnes*

1) Culture des kératinocytes

Pour cette étude, la lignée kératinocytaire HaCaT (CLS Cell Lines Service, 300493) a été utilisée. Ces cellules proviennent de la peau d'un homme de 62 ans de type caucasien et ont été spontanément transformées *in vitro*. Elles sont cultivées en flasque T25 en milieu Dubelcco's Modified Eagle Medium contenant 4,5 g/L de glucose et 2mM de L-glutamine (DMEM, Lonza), supplémenté avec 10% de sérum de veau fœtal (SVF, Lonza) et 1% d'une solution de Pénicilline, Streptomycine. Elles sont incubées en étuve statique, à 5% de CO_2 et 37°C. Les cellules sont entretenues en renouvelant le milieu deux à trois fois par semaine jusqu'à atteindre une confluence d'environ 80%. Elles sont alors lavées deux fois avec 5mL de PBS sans calcium ni magnésium puis décollées par ajout de 2mL de trypsine et incubées de 5 à 10min dans l'étuve. L'action de la trypsine est ensuite neutralisée par ajout de 2mL de

Matériel et méthodes

milieu de culture neuf et les cellules sont récupérées par centrifugation (1500rpm, 2min). Elles sont resuspendues avec 1mL de milieu puis servent à ensemercer une nouvelle flasque en respectant un ratio de division compris entre 1 : 5 et 1 : 10 en fonction de leurs vitesses de croissance afin de pouvoir effectuer deux passages par semaine. Après resuspension, les cellules peuvent également servir à ensemercer une plaque 24 puits. Pour cela, elles sont resuspendues à une concentration de 1.10^4 cellules/mL et 1mL est déposé par puits.

2) Culture des sébocytes

La lignée de sébocytes SZ95 (Zouboulis et al., 1999) a également été utilisée. Les glandes sébacées ont été isolées à partir de la peau du visage d'une patiente de 87 ans et les sébocytes immortalisés par transfection. Ils sont cultivés en flasque T25 en milieu Sebomed basal Medium (SbM, Biochrom) supplémenté avec 10% de SVF, 5ng/ml de facteur de croissance épidermique humain (h-EGF, sigma), 1mM de chlorure de calcium et 50µg/ml de Gentamycine. Elles sont incubées en étuve statique, à 5% de CO₂ et 37°C. Les cellules sont entretenues en renouvelant le milieu tous les deux jours jusqu'à atteindre une confluence d'environ 80%. Elles sont alors lavées deux fois avec 5mL de PBS sans calcium ni magnésium puis décollées par ajout de 2mL de trypsine et incubées de 10 à 15min dans l'étuve. L'action de la trypsine est ensuite neutralisée par ajout de 2mL de milieu de culture neuf et les cellules sont récupérées par centrifugation (1500rpm, 2min). Elles sont resuspendues avec 1mL de milieu puis servent à ensemercer une nouvelle flasque en respectant un ratio de division compris entre 1 : 5 et 1 : 20 en fonction de leurs vitesses de croissance. Après resuspension, les cellules peuvent également servir à ensemercer une plaque 24 puits ou 96 puits. Pour cela, 1mL est déposé par puits pour les plaques 24 puits et 200µL pour les plaques 96 puits.

3) Numération des cellules

Pour pouvoir ensemercer une plaque à une concentration précise la concentration cellulaire est déterminée par dénombrement. Les cellules d'une flasque ayant atteint 80% de confluence sont récupérées et 10µL sont déposés sur une cellule de Neubauer. Une lamelle de verre est placée sur la Cellule puis le comptage au microscope optique du nombre de cellules est effectué dans 5 grands cadres (Figure 56).

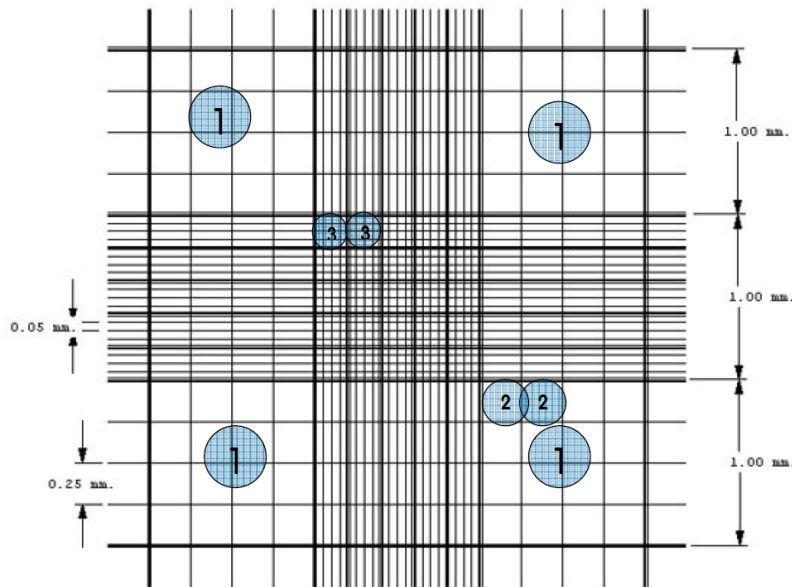


Figure 56: Cellule de Neubauer

La concentration cellulaire est déterminée grâce au calcul suivant :

Nombre de cellules /mL = (Nb de Cellules dans les 5 cadres x 10000 / 5) x dilution appliquée éventuellement.

La numération des cellules est également effectuée dans les puits d'une plaque 24 puits ayant atteint 80% de confluence afin de pouvoir déterminer la concentration en bactérie nécessaire pour réaliser une infection à MOI (Multiplicity Of Infection) connue.

4) Infection des cellules

Pour effectuer une infection, les cellules sont mises en plaque 24 ou 96 puits. Quelques heures avant infection le milieu de culture est remplacé par du milieu de culture non supplémenté et sans antibiotiques. Les cultures bactériennes sont récupérées après 48h de culture et la DO_{580} est mesurée afin de pouvoir connaître leurs concentrations. Elles sont ensuite rincées deux fois en eau physiologique (1min, 13 000 x g) puis resuspendues en milieu de culture non supplémenté, DMEM ou SbM suivant les cellules à infecter, à la concentration permettant d'obtenir une MOI de 50 et 1mL (pour les plaques 24 puits) ou 200 μ L (pour les plaques 96 puits) sont déposés par puits. Les plaques sont ensuite incubées dans l'étuve pendant 18h.

5) Mesure de la cytotoxicité par dosage de la lactate déshydrogénase (LDH)

Le potentiel cytotoxique des bactéries est mesuré grâce au kit Cytotox 96 enzymatic assay (Promega, France), qui permet de doser la lactate déshydrogénase (LDH), une enzyme libérée par les cellules (kératinocytes HaCaT ou sébocytes SZ95) lors de la mort cellulaire. 45min avant la fin de l'infection, 100 μ L de tampon de lyse est ajouté dans les puits servant

de contrôle positif et correspondant à une mortalité de 100%. A la fin des 18h d'infection, 100µL de surnageant de culture sont prélevés par puits et le dosage est effectué selon les recommandations du fabricant. Des puits de cellules non infectées servent de contrôle négatif et donnent le taux de libération de LDH basal des kératinocytes HaCaT ou des sébocytes SZ95 en culture.

6) Dosage de l'Interleukine 8 (IL-8)

La réponse inflammatoire des cellules (kératinocytes HaCaT ou sébocytes SZ95) induite par les bactéries est évaluée en dosant la quantité d'interleukine 8 (IL8) libérée lors de l'infection à l'aide du Human IL-8 ELISA Kit (KHC0081) (Invitrogen, ThermoFisher scientific). A la fin des 18h d'infection, 100µL de surnageant de culture sont prélevés par puits et le dosage est effectué selon les recommandations du fabricant. Des puits de cellules non infectées servent de contrôle négatif et donnent le taux de libération d'IL8 basal des kératinocytes HaCaT ou des sébocytes SZ95 en culture. Du lipopolysaccharide de *Pseudomonas aeruginosa* est ajouté dans des puits de cellules non infectées à une concentration finale de 10µg/mL afin de réaliser un contrôle positif.

7) Dosage de l'interleukine 1α (IL-1α)

La réponse inflammatoire des cellules (kératinocytes HaCaT ou sébocytes SZ95) induite par les bactéries est également évaluée en dosant la quantité d'interleukine 1α (IL1α) libérée lors de l'infection à l'aide du Kit Human IL-1α/IL-1F1 Quantikine ELISA (cat. DLA50) (R&D SYSTEMS, bio-techne brand) en suivant les recommandations du fabricant. A la fin des 18h d'infection, 100µL de surnageant de culture sont prélevés par puits et le dosage est effectué selon les recommandations du fabricant. Des puits de cellules non infectées servent de contrôle négatif et donnent le taux de libération d'IL-1α basal des kératinocytes HaCaT en culture.

8) Dosage de la β-défense 2 humaine (HBD2)

La réponse inflammatoire des cellules (kératinocytes HaCaT ou sébocytes SZ95) induite par les bactéries est également évaluée en dosant la quantité de défensine humaine 2 (HBD2) libérée lors de l'infection à l'aide du Human β-Defensins 2 ELISA kit (cat. CSB-E13201h) (Cusabio, Wuhan Hi-tech Medical Devices Park, China) en suivant les recommandations du fabricant. A la fin des 18h d'infection, 100µL de surnageant de culture sont prélevés par puits et le dosage est effectué selon les recommandations du fabricant. Des puits de cellules non infectées servent de contrôle négatif et donnent le taux de libération d'HBD2 basal des kératinocytes HaCaT en culture.

9) Dosage des lipides

La quantité de lipides synthétisés par les sébocytes SZ95 en réponse à la présence de *C. acnes* a été mesurée par une coloration à l'Oil Red O (ORO). Après les 18h d'infection, les cellules sont lavées avec du tampon phosphate (0,1M, pH 7,4) et fixées avec une solution de paraformaldéhyde 4% (Acros organics) pendant 10min. Les cellules fixées sont ensuite rincées avec une solution d'isopropanol 60% (Merck) puis colorées avec une solution filtrée d'ORO 0,5% (Sigma-Aldrich) dans un mélange isopropanol: eau (6:4, v/v) pendant 30min. Les cellules sont ensuite lavées avec de l'eau et afin de détecter de manière quantitative les lipides, l'ORO est solubilisé grâce à l'ajout d'isopropanol 100% et une incubation de 5min. Après homogénéisation, la DO est mesurée à 500nm.

III) Etude de la formation de biofilm

1) Par la technique de marquage au Cristal Violet (CV)

Des microplaques 96 puits à fond plat en polystyrène (nunc) ont été utilisées pour l'étude de la formation de biofilm de *C. acnes*. Les bactéries ont été récupérées à partir des précultures en BHI par centrifugation (13000 x g, 10min) et lavées deux fois à l'eau physiologique pour éliminer toute trace de milieu de culture ou des molécules utilisées lors de traitements. La DO_{580} en eau physiologique est ajustée à 1 et les puitsensemencés avec 100 μ L de solution bactérienne. La microplaque est incubée 2h en anaérobiose afin de permettre l'adhésion des bactéries puis deux lavages en eau physiologique sont effectués pour éliminer les bactéries non adhérentes et le milieu de culture est ajouté (200 μ L/puits). La plaque est alors incubée 72h à 37°C en condition statique et en anaérobiose. Après incubation, les puits sont rincés quatre fois avec du PBS 1X afin d'éliminer les cellules planctoniques. Les biofilms sont fixés avec du méthanol pendant 15min. Après élimination du méthanol et séchage (5min), les biofilms sont colorés avec du cristal violet 0,1% pendant 10min. Le cristal violet est éliminé et les puits sont rincés cinq fois avec du PBS afin d'éliminer l'excédent de colorant. Après séchage (10min) le CV est solubilisé par ajout d'un mélange acétone-éthanol 20/80. Lorsque la solubilisation est totale, la DO_{595} est mesurée à l'aide d'un lecteur de microplaque (TECAN).

2) Par microscopie confocale à balayage laser

Des plaques 24 puits à fond de verre (Sensoplate, Geiner bio-one, Germany). sont utilisées pour l'étude de la formation de biofilm de *C. acnes* en microscopie confocale. Les bactéries ont été récupérées à partir des précultures en BHI par centrifugation (13000 x g, 10min) et lavées deux fois à l'eau physiologique pour éliminer toute trace de milieu de culture ou des molécules utilisées lors de traitements. La DO_{580} en eau physiologique est ajustée à 1 et les puitsensemencés avec 300 μ L de solution bactérienne. La microplaque est

incubée 2h en anaérobiose afin de permettre l'adhésion des bactéries puis deux lavages en eau physiologique sont effectués pour éliminer les bactéries non adhérentes et le milieu de culture est ajouté (1mL/puits). La plaque est alors incubée 72h à 37°C en étuve statique en anaérobiose. Après incubation, les puits sont rincés deux fois avec du PBS 1X afin d'éliminer les cellules planctoniques. Les biofilms sont alors marqués à l'aide de la sonde fluorescente verte SYTO 9 Green Fluorescent Nucleic Acid Stain (Thermofisher®) (300µL/puits, dilué au 1/1000 en eau physiologique). La plaque est incubée 30min à l'obscurité puis les biofilms sont traités par ajout d'une goutte de Prolong Diamond Antifade Mountant/puits. Après au moins 24h de polymérisation à TA à l'obscurité, les biofilms peuvent être observés au microscope confocal à balayage laser LSM710 (Zeiss®) avec un objectif X63 à immersion à huile. Le Syto9 est excité à 485 nm et l'émission est mesurée sur une bande passante de 495 à 550 nm. Au moins 3 prises de vue par canal sont réalisées dans toute la couche de biofilm avec un pas de 1 µm, puis les images tridimensionnelles sont reconstituées grâce au logiciel Zen® 2009 (Zeiss®). L'analyse de paramètres tels que le biovolume, l'épaisseur moyenne et l'épaisseur maximale est réalisée à l'aide du plugin COMSTAT avec le logiciel ImageJ (Heydorn *et al.*, 2000).

IV) Etude de la membrane

1) Mesure de la polarité de surface des bactéries par la technique d'adhésion microbienne aux solvants (MATS)

La polarité de surface et la balance acide-base de Lewis des bactéries sont étudiées grâce à la technique dite de « Microbial Adhesion To Solvents » (MATS) (Bellon-Fontaine *et al.*, 1996). Le principe de cette technique consiste à considérer les bactéries comme des particules de polarité de surface donnée et d'en mesurer la répartition entre une phase aqueuse (hydrophile) et une phase solvant (hydrophobe) non miscible. Pour cela, les bactéries sont récupérées en début de phase stationnaire, centrifugées (13000 x g, 10 min) et lavées deux fois avec de PS. Les bactéries sont mises en suspension en PS à une DO₄₀₀ de 0,8 puis 2,6mL de suspension sont mélangés pendant 60s avec 0,4mL de solvant : chloroforme, ou hexadécane, ou acétate d'éthyle, ou n-décane ou le même volume d'eau physiologique pour le contrôle. Après 15min de décantation, les bactéries se retrouvent distribuées dans la phase aqueuse ou dans les solvants en fonction du caractère hydrophobe ou hydrophile de leur surface et de la balance acide-base de Lewis (charge électronégative ou positive). La DO est ensuite mesurée à 400nm dans la phase aqueuse et le pourcentage de bactéries dans chaque solvant est calculé en utilisant l'équation suivante : $(1-A/A_0) \times 100$. (A_0 est la DO obtenue dans la phase aqueuse du contrôle et A celle obtenue dans la phase aqueuse d'un mélange avec solvant).

2) Etude de l'intégrité membranaire par cytométrie de flux et test de viabilité Live Dead

Les bactéries sont récupérées en début de phase stationnaire et analysées avec un cytomètre de flux Beckman Cytoflex. Les données ont été acquises pour forward scatter (FSC) et side scatter (SSC) à partir de 100 000 évènements par échantillon afin d'étudier la taille et la granularité de surface des bactéries.

D'autre part, l'intégrité membranaire a été étudiée en utilisant le Molecular Probe™ LIVE/DEAD™ BacLight™ Bacterial Viability Kit (Invitrogen) en suivant les instructions du fabricant. Les bactéries ont été récupérées en début de phase stationnaire par centrifugation (13000 x g, 10 min) et lavées deux fois avec de la PS. L'iodure de propidium (IP) permet de marquer en rouge les cellules perméabilisées et le SYTO 9 permet de marquer en vert les cellules avec des membranes intactes. Après une incubation d'au moins 15 min à température ambiante et dans le noir, les cellules sont analysées par cytométrie de flux. Les réglages de l'appareil sont effectués grâce à des suspensions bactériennes contrôles comprenant des bactéries non traitées et/ou non marquées et/ou mortes (traitées 1h avec une solution d'éthanol 50%).

V) Etude du protéome bactérien

1) Extraction des protéines

Les bactéries ont été récupérées en début de phase stationnaire par centrifugation (13000 x g, 10min) et rincées deux fois et mises en suspension dans du tampon Tris-HCl (20mM, pH 7,4). Afin de lyser les cellules, trois cycles de congélation/décongélation (-80°C pendant 10 min / 37°C pendant 5 min) sont appliqués aux suspensions bactériennes. La lyse est ensuite complétée par sonication en utilisant un appareil BRANSON Digital Sonifier (Danbury, USA) équipé d'une sonde 250W. Les échantillons sont gardés sur glace afin d'éviter une augmentation de température et soumis à 12 cycles de sonication (30s sonication - 30s de latence). Après centrifugation (13 000 x g, 10min, 4°C), les surnageants sont récupérés. Ils sont ensuite traités par un mélange d'inhibiteurs de protéases [PMSF (11359061001, Sigma Aldrich)], RNase et DNase [Benzonase® Nuclease (E1014-5KU, Sigma Aldrich) et MgCl₂ (REF 036226, Alfa Aesar)] pendant 30min à température ambiante.

2) Dosage des protéines

La quantité de protéines présentes dans les échantillons est mesurée par dosage de Bradford. Une gamme de concentration de sérum albumine bovine (BSA) est formulée à partir d'une solution mère préparée à 2mg/mL. 20µL d'échantillon ou de la gamme sont mélangés à 980µL de solution de Bradford, incubés 5min à l'obscurité à température ambiante. La mesure est réalisée à 595nm.

3) Analyse des protéines par nano chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse (Nano LC-MS)

Pour chaque échantillon, trois aliquotes de 30µg ont été préparés. Ces échantillons ont été adressés au Dr J. Hardouin (Laboratoire PBS, UMR6270 CNRS de l'Université de Rouen) qui en a réalisé l'analyse à l'aide d'un appareil LTQ-Orbitrap Elite couplé à un système Easy nLC II (Thermo Scientific, Villebon-sur-Yvette, France).

4) Recherche d'un senseur aux catécholamines et modélisation 3D

La présence de séquences codant des protéines homologues à QseC, un récepteur bactérien pour les catécholamines (Clarke et al., 2006; Sperandio et al., 2002) a été recherchée par des approches bioinformatiques (blastn) dans les génomes des souches HL045PA1/HM-516 et HL110PA3/HM-554. La séquence de la protéine KdpD de *C. acnes* (référence séquence NCBI : WP_002533505.1), une histidine kinase osmosensible aux canaux K⁺, a été trouvée comme possédant une homologie de séquence avec QseC. Sur la base de la séquence UNIPROT Q6ABI9 de *C. acnes* (souche DSM 16379 / KPA171202), un modèle 3D a été généré sous RaptorX Structure Prediction par alignement avec la structure cristallisée de QseC d'*E. coli*. L'association de l'épinéphrine, de la norépinéphrine et de la phentolamine (un antagoniste α -adrénergique non sélectif et réversible, US National Library of Medicine) à KdpD a été étudiée avec AutoDock 4.2.

VI) Analyses statistiques

Les données ont été traitées et mises en forme avec Microsoft Excel 2013. Le test statistique non paramétrique de Mann-Whitney a été utilisé pour tester la significativité des résultats. Les différences significatives sont valables dans un intervalle de confiance de 95%.

Résultats

Article 1

Résumé article 1: Effet de deux composés cosmétiques sur la croissance, la formation de biofilm et les propriétés de surface de souches acnéiques de *Cutibacterium acnes* et de *Staphylococcus aureus*.

De nos jours, l'utilisation de produits cosmétiques sans conservateurs est en plein essor. De ce fait, il est nécessaire d'effectuer des recherches dans ce domaine, les bactéries étant capables de réagir à des facteurs locaux par des changements métaboliques importants. Dans ce contexte, l'étude des effets de préparations cosmétiques sur des souches pathogènes d'une espèce commensale, comme les souches acnéiques de *Cutibacterium acnes* (précédemment *Propionibacterium acnes*), ainsi que sur des bactéries pouvant être soit commensales, soit pathogènes opportunistes, comme *Staphylococcus aureus*, présente un intérêt majeur. Dans cette étude, nous nous sommes intéressés à l'effet de produits cosmétiques couramment utilisés, l'eau thermale d'Uriage (UTW) et un polysaccharide riche en rhamnose (PS291®), sur des souches acnéiques de ribotype 4 (RT4) et 5 (RT5) de *C. acnes* et une souche cutanée de *S. aureus*. L'UTW affecte la cinétique de croissance des souches acnéiques de *C. acnes*, principalement en diminuant leurs temps de génération et les biomasses finales, tandis que pour *S. aureus* seule la biomasse finale est réduite. PS291 a quant à lui des effets plus marginaux sur les cinétiques de croissance de ces bactéries. Concernant la formation de biofilm, les deux composés ont une activité antibiofilm que ce soit sur *C. acnes* ou *S. aureus*. Pour *S. aureus*, cet effet apparait essentiellement dû à une inhibition de l'adhésion initiale de la bactérie. Par contre, ces composés ne modifient pas les activités métaboliques des bactéries. L'étude des propriétés de surface des bactéries met en évidence que *C. acnes* et *S. aureus* ont toutes les deux une surface très hydrophobe. L'UTW et le PS291 ont un effet limité sur *C. acnes* mais entraînent une augmentation du caractère hydrophobe de *S. aureus*. Ce travail souligne l'effet de produits cosmétiques sur les bactéries et les limites potentielles des produits sans conservateurs.

Effect of two cosmetic compounds on the growth, biofilm formation activity, and surface properties of acneic strains of *Cutibacterium acnes* and *Staphylococcus aureus*

Andrei V. Gannesen^{1,2,3} | Valerie Borrel³ | Luc Lefeuvre⁴ | Alexander I. Netrusov¹ | Vladimir K. Plakunov² | Marc G. J. Feuilloy³ 

¹Department of Microbiology, Faculty of biology, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

²Laboratory of petroleum microbiology, Winogradsky Institute of Microbiology, Research Center of Biotechnology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

³Laboratory of Microbiology Signals and Microenvironment LMSM EA4312, University of Rouen Normandy, Normandie Université, Evreux, France

⁴Uriage Dermatological Laboratories, Neuilly-sur-Seine, France

Correspondence

Marc G. J. Feuilloy, Laboratory of Microbiology Signals and Microenvironment LMSM EA4312, University of Rouen Normandy, Normandie Université, Evreux, France.
Email: marc.feuilloy@univ-rouen.fr

Funding information

Campus France; Evreux Porte de Normandie; Region Normandie; European Union (FEDER); Russian Scientific Fund, Grant/Award Number: 14-50-00029

Abstract

Increasing popularity of preservative-free cosmetics necessitates in-depth research, specifically as bacteria can react to local factors by important metabolic changes. In this respect, investigating the effect of cosmetic preparations on pathogenic strains of commensal species such as acneic forms of *Cutibacterium acnes* (former *Propionibacterium acnes*) and bacteria behaving both as commensals and opportunistic pathogens such as *Staphylococcus aureus* is of major interest. In this study, we studied the effect of commonly used cosmetics, Uriage™ thermal water (UTW) and a rhamnose-rich polysaccharide (PS291®) on RT4 and RT5 acneic strains of *C. acnes* and a cutaneous strain of *S. aureus*. UTW affected the growth kinetic of acneic *C. acnes* essentially by increasing its generation time and reducing its biomass, whereas only the *S. aureus* final biomass was decreased. PS291 had more marginal effects. Both compounds showed a marked antibiofilm activity on *C. acnes* and *S. aureus*. For *S. aureus* that appeared essentially due to inhibition of initial adhesion. Cosmetics did not modify the metabolic activity of bacteria. Both *C. acnes* and *S. aureus* showed marked hydrophobic surface properties. UTW and PS291 had limited effect on *C. acnes* but increased the hydrophobic character of *S. aureus*. This work underlines the effect of cosmetics on cutaneous bacteria and the potential limitations of preservative-free products.

KEYWORDS

biofilm, cosmetics, *Cutibacterium acnes*, metabolism, *Staphylococcus aureus*, surface adhesion, surface polarity

1 | INTRODUCTION

Human skin is the largest human organ, which harbors hundreds of microbial genera (Grice et al., 2009). This coexistence developed in the course of evolution: while the host organism does not prevent growth of commensal microorganisms, it attacks pathogenic

invaders (sometimes with the aid of commensals) (Chiller, Selkin, & Murakawa, 2001). Species ratios of microorganisms on human skin depends on sex, age, geographic region, etc., although the patterns within a group are almost the same (Grice et al., 2009; San Miguel & Grice, 2014). Microenvironment determined by the physiological properties of skin is among the most important factors affecting

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

© 2018 The Authors. *MicrobiologyOpen* published by John Wiley & Sons Ltd.

microbial growth. Three types of physiological environment, greasy, moist, and dry, may be discerned depending on position of a skin sample and localization of sweat and oil glands (Grice et al., 2009). Each type is characterized by different ratios of microbial species. Actinobacteria (particularly *Cutibacteria*) and Firmicutes (essentially *Staphylococci*) prevail at greasy and moist sites, while Betaproteobacteria and Corynebacteria predominate at dry ones (Grice et al., 2009; San Miguel & Grice, 2014).

Cutibacterium acnes (former *Propionibacterium acnes*) (Scholz & Kilian, 2016) is the most common member of the genus associated to the human skins (Bruggemann, 2004). These are gram-positive diphtheroid aerotolerant rod-shaped anaerobic microorganisms (Aubin, Portillo, Trampuz, & Corvec, 2014). *C. acnes* is a component of the normal microbiota, an opportunistic pathogen preferring anoxic, fat-rich niches, such as sebaceous glands (Aubin et al., 2014; Bruggemann, 2004; Fitz-Gibbon et al., 2013). *C. acnes* is traditionally considered involved in the pathogenesis of many cases of acne, one of the most common skin disorders, although direct evidence is still lacking (Achermann, Goldstein, Coenye, & Shirtliff, 2014; Fitz-Gibbon et al., 2013). In this regard, *C. acnes* biofilms, found inside sebaceous glands, are considered among a possible major causes of acne (Coenye, Peeters, & Nelis, 2007) and, as these biofilms provide high resistance to antimicrobial agents and to the action of the host immune system (Achermann et al., 2014; Coenye et al., 2007; Nikolaev & Plakunov, 2007; Nozhevnikova, Botchkova, & Plakunov, 2015), they play a critical role *C. acnes* in the pathogenicity. *C. acnes* is also a species known for its high heterogeneity and it was divided into four phylogenetic groups (IA, IB, II and III), group IA being associated to the more severe forms of acne (McDowell et al., 2010). More recently, the collection, ribotyping, and genome sequencing of *C. acnes* on normal skin and on the skin of volunteers suffering of diverse degree of acne, revealed that some principal ribotypes bearing a specific locus (Locus 3) of plasmidic origin are associated to acne (Fitz-Gibbon et al., 2013). Environmental parameters, and particularly cosmetic compounds, should be also modulating the biofilm formation and virulence of these microorganisms (Enault, Sagué, Yvergnaux, & Feuilloley, 2014) but until now these studies were never realized on acneic strains of *C. acnes*. In its ecological niche, such as the hair follicle, *C. acnes* is associated to another lipophilic microorganism, *Staphylococcus aureus* (Frenard et al., 2018), a gram-positive facultative anaerobe belonging to the phylum Firmicutes. *S. aureus* is a component of the normal skin microbiome (Aryee & Edgeworth, 2017) although it can also behave as an opportunistic pathogen and recent studies suggest that *C. acnes* should participate to *S. aureus* skin colonization and biofilm formation (Tyner, Patel, Tyner, & Patel, 2016).

Considering the high heterogeneity of *C. acnes* (McDowell et al., 2010) it appeared essential to fully document the biofilm formation activity and response to cosmetic compounds of the more critical of those bacteria associated to acne, such as RT4 and RT5 strains which bear a virulence plasmid associated to the more severe forms of acne (Fitz-Gibbon et al., 2013). In the present work we investigated the effect of Uriage™ thermal water (UTW) and rhamnose-rich

polysaccharide (PS291®). UTW is a natural isotonic mineral solution from an Alpine spring and is often used for face care (Uriage, 2018). PS291, also designated as Teflose for its coating activity (Solabia Biotecnologica, 2018) is a branched polysaccharide containing rhamnose, glucuronic acid, and glucose. Both compounds enter into the formulation of cosmetic products designed for sensitive skin, mild to moderate acneic skin, as well as in the used in deodorants or antiperspirants. The action of these compounds on *C. acnes* was compared to that on a strain of *S. aureus*, MFP03, collected on human skin exempt of any clinical sign (Hillion et al., 2013).

2 | MATERIALS AND METHODS

2.1 | Bacterial strains and culture

Cutibacterium (former *Propionibacterium* [4]) *acnes* acneic strains ribotype 4 (RT4) HLO45PA1 and ribotype 5 (RT5) HLO43PA2 initially isolated by Fitz-Gibbon (Fitz-Gibbon et al., 2013) were obtained from BEI Resources American Type Culture Collection (Virginia, United States). These strains associated to severe forms of acne differ from nonacneic strains (ribotype 6 and in a lower extend ribotypes 1, 2, and 3) by a large plasmide (Locus3) which should confer their virulence properties (Fitz-Gibbon et al., 2013). Bacteria stored at -80°C were initially plated on agar brain heart infusion (BD). As these strains are strictly anaerobic, the plates were incubated for 72 hr in BD GasPack™ under anoxic conditions at 37°C . Colonies were then transferred into sterile conical 15 ml tubes (Falcon) filled to maximal capacity with reinforced clostridial medium (RCM) and grown for 72 hr at 37°C . For all experiments *C. acnes* was grown in RCM.

S. aureus MFP03 was initially isolated from the skin of healthy volunteers (Hillion et al., 2013). It was characterized by phenotypic, metabolic, 16sRNA sequencing and MALDI-biotyper total proteome analysis. For culture, an aliquot of bacteria stored at -80°C (± 0.5 mg) was mixed in 3 ml of the Luria-Bertani (LB) broth and incubated for 24 hr at 37°C under agitation. For microcolony formation in dynamic conditions and adhesion to solvents *S. aureus* MFP03 was grown in tryptone-soy broth (Biocar Diagnostics) with 0.25% glucose.

2.2 | Tested compounds

UTW is a natural isotonic water (pH = 7.0) containing approximately 11 g/L salts. Its mineral composition (g/L) is: sulfates, 2.86; chlorides, 3.5; and bicarbonates, 0.39. Elemental composition is as follows: sodium, 3.5 g/L; calcium, 0.6 g/L; magnesium, 0.125 g/L; potassium, 0.0455 g/L; silicon, 0.042 g/L; zinc, 0.16 mg/L; manganese, 0.154 mg/L; copper, 0.075 mg/L; and iron, 0.0015 mg/L. The water is stored in sterile conditions at room temperature. Controls were realized by use of physiological water (NaCl 0.9% pH = 7.0–PS). PS291® is a rhamnose-rich polysaccharide obtained by fermentation and patented by BioEurope. It was used as a saturated solution in a water-propanediol mixture. These compounds were selected in coherence with previous studies labeled by the French

national cluster "Cosmetic Valley" (Enault et al., 2014; Mijouin et al., 2013) and CNRS GDR Cosm'Actif. ETU and PS291 were tested at 50% and 4%, respectively, corresponding to the concentrations potentially present on skin during exposure to cosmetics. As described in the result chapter, the effect of ETU on bacteria was compared to that observed using a same percentage of PS or complete RCM. For studies realized on PS291 the control medium was supplemented with a same amount of water-propanediol mixture.

2.3 | Bacterial growth kinetic

Effect of UTW and PS291 on the growth of *C. acnes* and *S. aureus* was studied in the F system SAFAS spectrophotometer incubators (Flex-Xenius XM; SAFAS, Monaco). The SAFAS system uses 96-well flat-bottomed polystyrene plates (NUNC). The inoculum was added to an initial $OD_{580} = 0.08\text{--}0.1$. In the case of *C. acnes*, peripheral wells were filled with a CO_2 -producing solution and prepared in anoxic conditions using GasPack™ system and sealed with Parafilm before incubation. Bacteria were incubated at 37°C for 72 hr (*C. acnes*) or 24 hr (*S. aureus*). Optical density of the cultures was determined automatically every 15 min. Growth curves were determined over a minimum of three independent experiments. Statistical variability was minimal and error bars (SEM) do not appear in the figure.

2.4 | Biofilm investigation using crystal violet staining

Biofilms were grown in NUNC. Experiments were carried out according to the modified classical procedure (O'Toole, 2011). The mixture (200 μ l) of the medium and solutions of tested compounds was dispensed into the wells, and inoculum with $OD_{580} = 1.7 \pm 0.2$ was added. The ratio of inoculum and medium volumes for *S. aureus* and *C. acnes* were 1:40 and 1:6, respectively. The plates were incubated at 37°C: 24 hr on the shaker for *S. aureus* and under static conditions in a GasPack™ system for 72 hr for *C. acnes*. Planktonic cultures were then removed, and the wells were washed thrice with PS to remove remaining planktonic cells. The plates were then dried for 5–10 min at 60°C, and the biofilms were fixed with 96% ethanol for 15 min. After fixation, ethanol was removed, the plates were dried and stained with 0.1% crystal violet (CV) for 15 min. After staining, the plates were washed with water for complete removal of dissolved CV. Biofilm-bound CV was extracted with 96% for 60 min, and optical density of the extract was measured at $\lambda = 595$ nm on a Biorad spectrophotometer. Four wells were used for every sample. The experiments were carried out in at least three replicates. The results are expressed as $M \pm SEM$ and statistical differences were determined using the Mann–Whitney nonparametric criterion. Graph plotting and calculation were carried out using Microsoft Excel 2007. The differences between experimental and control variants were considered reliable at confidence coefficient >95% ($p < 0.05$).

2.5 | Confocal laser scanning microscopy

Observations were realized using an LSM 710 inverted confocal laser-scanning microscope (Zeiss, Germany). Three-dimensional (3D) images and orthocuts were obtained using Zen® 2009 software. Biofilm thickness was quantified with the same software. For these studies bacteria were grown in 24-well plate with flat glass bottom (Sensoplate, Geiner bio-one, Germany). Biofilms were grown according to Coenye (Coenye et al., 2007) with modifications. *C. acnes* cultures in RCM (72-hr old) were collected by centrifugation, washed twice with sterile PS, and resuspended in sterile PS at $OD_{580} = 1$. The suspension (300 μ l) was applied to the wells and incubated for 2 hr at room temperature under anoxic conditions. The suspension was then removed, and the wells were washed twice with sterile PS. One well was fixed for subsequent visualization of primary bacterial adhesion. The medium (1 ml) supplemented with tested substances was then dispensed into the wells. The plates were incubated for 72 hr under static conditions at 37°C. The same technique was used for *S. aureus* except that the culture was realized in normal atmosphere and avec 24°C.

For visualization, the biofilms were stained with SYTO9 Green and subsequently treated with ProLong® Diamond Antifade Mountant (Molecular Probes™). Images are representative of the biofilm structure observed in a mean of 20 different fields over a minimum of four independent studies. Biofilm density and thickness were calculated over the same number of observations using Zeiss Zen Image Analysis software for light microscopy (ImageJ software package). Statistical differences were determined using the Mann–Whitney nonparametric criterion. The differences between experimental and control variants were considered reliable at confidence coefficient >95% ($p < 0.05$).

2.6 | Study of microcolony formation in dynamic conditions

In order to differentiate potential effects on the initial adhesion step of *S. aureus*, an original technique of microcolony formation in dynamic conditions was employed. In this case, 1 ml of medium supplemented with the tested substances was dispensed into the wells and inoculated (1:40) with the bacterial strain. No adsorption phase was allowed and the plate was immediately incubated on a shaker at 180 rpm for 24 hr at 37°C. In this condition, only a subset of the more adherent bacteria can interact with the surface and form microcolonies into the wells. These microcolonies were stained with SYTO9 Green, as previously described, and observed using the LSM 710 inverted confocal laser scanning microscope. Images are representative of microstructure observed in a mean of 20 different fields over a minimum of three independent studies. The results are expressed as $M \pm SEM$ and statistical differences were determined using the Mann–Whitney nonparametric criterion. Graphs were calculated using Microsoft Excel 2007. The differences between experimental and control variants were considered reliable at confidence coefficient >95% ($p < 0.05$).

2.7 | Investigation of bacterial metabolic activity

The potential effect of UTW and PS291 on the bacterial metabolic activity in biofilms was determined as described by Plakunov (Plakunov, Mart'yanov, Teteneva, & Zhurina, 2016). The method is based on biofilm staining with 3-(4, 5-dimethyl-2-thiazolyl)-2, 5-diphenyl-2H-tetrazolium bromide (MTT). MTT is used to reveal viable, metabolically active cells, acting as an electron acceptor for the electron transport chain; as a result, it is converted to water-insoluble, blue formazan (Berridge & Tan, 1993). The biofilms were grown on GF/F glass fiber filters (Whatman®) in Petri dishes with agar medium. *C. acnes* RT4 and RT5 were grown using solid RCM medium. Tryptone-soy agar with 0.25% glucose was used for *S. aureus* MFP03. Sterile filters (2 × 2 cm) were placed on the agar, and the culture (50 µl) was applied to the center. OD₅₄₀ values for *C. acnes* and *S. aureus* were 1.0 and 0.1, respectively. The biofilms were grown at 37°C for 72 hr (*C. acnes*) or 24 hr (*S. aureus*). After incubation the biofilm-bearing filters were stained with 0.1% MTT in sterile LB for 20 min, washed with distilled water, and dried. Formazan was then extracted with dimethyl sulfoxide (DMSO, EKOS-1, Russia; Pariteks, Russia). Optical density of the extract characterizing the number of metabolically active cells in the biofilm was measured at $\lambda = 590$ nm. All experiments were carried out in at least three replicates. The data were analyzed using the Mann-Whitney nonparametric criterion. The differences between experimental and control variants were considered reliable at confidence coefficient >95% ($p < 0.05$).

2.8 | Characterization of bacterial surface polarity

Cultures of *C. acnes* and *S. aureus* in stationary phase were harvested (7,000 × g; 10 min) and washed twice in PS. The polarity of control and treated bacteria was studied using the Microbial Adhesion to Solvent (MATS) technique (Bellon-Fontaine, Rault, & van Oss, 1996) and four solvents: chloroform, hexadecane, ethyl acetate, and n-decane. Briefly, bacterial cultures in early stationary phase and growth in the presence of ETU 50%, PS291® or the respective control medium, were harvested by centrifugation at 10,000 × g. Pellets were rinsed 2 times with NaCl 0.9% in water and diluted to OD₄₀₀ 0.8. An aliquot of bacterial suspension (2.6 ml) at was mixed for 60 s with 0.4 ml of each of the solvents indicated above. The tubes were vigorously hand-shaken and the OD₄₀₀ of the aqueous phase was measured after 15 min of decantation. In these conditions, bacteria are distributing between the water and solvent phases following their surface hydrophobic or hydrophilic character and Lewis acid/base balance (electronegative or electropositive character). The OD of the aqueous phase was measured at 400 nm. The percentage of cells in each solvent was calculated using the following equation: $(1 - A/A_0) \times 100$. The experiments were carried out in at least five replicates. The data were analyzed using the Mann-Whitney nonparametric criterion. The differences between experimental and control variants were considered reliable at confidence coefficient >95% ($p < 0.05$).

3 | RESULTS

3.1 | Effect of thermal water and PS291® on the growth kinetics of acneic strains of *C. acnes* and *S. aureus*

Both acneic strains of *C. acnes* had a general similar behavior when they were exposed to UTW or PS291®. In the case of the RT4 strain, addition of PS291 was only associated to a minor shift of the growth kinetic but the slope of the curve (generation time) and the plateau (biomass) were almost identical (Figure 1a). In contrast, UTW 50% markedly reduced the lag time of the *C. acnes* growth curve with a 50% ODmax that was reached after only 30 hr in the presence of UTW whereas it required 45 hr in the control study. Conversely the ODmax of the bacterial grown in the presence of ETU was reduced suggesting a decrease in biomass formation. The reaction of the RT5 strain of *C. acnes* to PS291 was different with an apparent increase of the mean generation time from 0500 to 0530 hr, whereas the final OD and biomass was identical (Figure 1b). As observed with the R4 strain, UTW also reduced the lag time (from 44 hr in the control to 29 hr for UTW treated bacteria).

As observed with *C. acnes*, when *S. aureus* MFP03 was exposed to PS291 4% only minor changes in the growth kinetic were observed (Figure 1c). Conversely, UTW 50% induced a marked decrease of the ODmax ($M = -23\%$) whereas the generation time appeared unchanged. PS 50% had identical effects with a reduction of the final biomass without noticeable change of the generation time. The behavior of *S. aureus* in the presence of UTW 50% + PS291 4% was identical to that observed using UTW alone. By the same way, PS 50% + PS291 was leading to a reduction of the total biomass identical to that observed using PS 50% alone.

3.2 | Effect of thermal water and PS291® on the biofilm formation activity of acneic strains of *C. acnes* and *S. aureus*

The study was realized using the crystal violet technique which allows a staining of both bacteria and biofilm extracellular matrix. As shown in Figure 2, UTW 50% and PS291 4% had a strong effect on the biofilm formation activity of *C. acnes* RT4 and RT5 strains that was reduced to 30.8 ± 17.4 and $59.5 \pm 23.6\%$ of the control with UTW 50% and 70.9 ± 16.7 and $41.2 \pm 21.8\%$ of the control with PS291 4%. PS 50% also reduced the biofilm formation of *C. acnes* RT4 and RT5 to 78.9 ± 33.6 and 65.7 ± 6.7 of the control. As observed in growth kinetic studies, no visible additive effect of UTW with PS291 was observed when bacteria were exposed to the two factors in association. In the presence of UTW 50% and PS291® 4%, the biofilm formation activity of the strains of *C. acnes* RT4, RT5, and *S. aureus* reached 50.5 ± 13.5 , 58.7 ± 10.3 , and $25.4 \pm 6.5\%$ of the control, respectively. However, the inhibitory effect of the association of UTW 50% with PS291 4% was stronger than when PS291 was associated to PS 50%. In this case, the biofilm formation activity of *C. acnes* RT4, RT5, and *S. aureus* reached only 86.1 ± 11.1 , 72.6 ± 16.8 , and 60.7 ± 12.5 of the control, respectively.

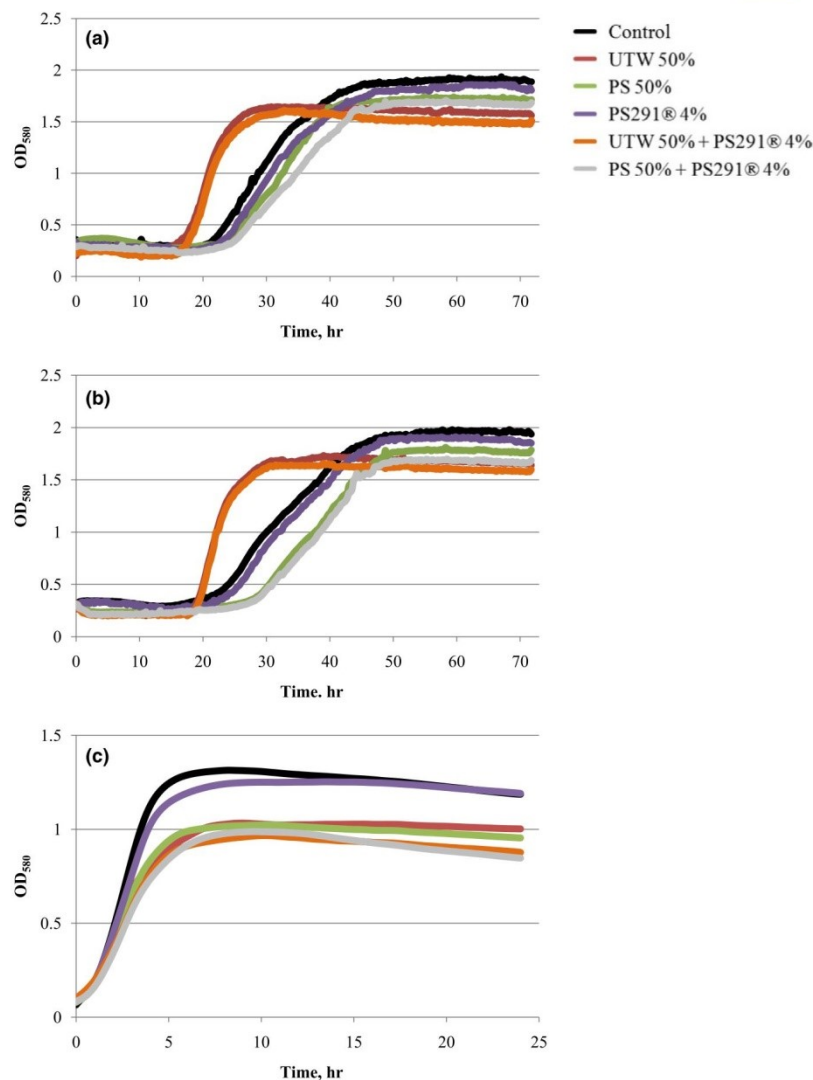


FIGURE 1 Effect of thermal water and rhamnase-rich polysaccharide (PS291[®]) on the growth kinetics of acneic strains of *Cutibacterium acnes* and *Staphylococcus aureus*. (a) Effect of Uriage thermal water (UTW) and PS291[®] on the growth kinetics of acneic strain of *C. acnes* RT4. (b) Effect of UTW and PS291[®] on the growth kinetics of acneic strain of *C. acnes* RT5. (c) Effect of UTW and PS291[®] alone or in association on the growth kinetics a cutaneous strain of *S. aureus* (MFP03). Physiological water (PS; NaCl 0.9%) and medium supplement with 4% water-propanediol mixture were used as controls of UTW and PS291[®], respectively. Curves are the mean of three independent experiments. Statistical variability was minimal and error bars (SEM) do not appear in the figure

The structure, thickness, and biomass density of the biofilms formed by *C. acnes* RT4, RT5, and *S. aureus* MFP03 in the presence of UTW and PS291 was investigated by confocal laser scanning microscopy and image analysis. Using the *C. acnes* RT4 we observed a partial biofilm formation with 2 hr that was corresponding to the initial adhesion step (Figure 3a). A mature biofilm (mean thickness = $35.3 \pm 6.2 \mu\text{m}$ /density = $30.3 \pm 6.4 \mu\text{m}^3/\mu\text{m}^2$) was obtained after 72 hr of incubation (Figure 3b). When *C. acnes* RT4 was grown in the presence of PS 50% the mean thickness and biofilm density were not significantly modified (thickness = $32.6 \pm 5.1 \mu\text{m}$ /density = $28.7 \pm 4.7 \mu\text{m}^3/\mu\text{m}^2$) (Figure 3c). UTW 50% had a more

visible effect, with a reduction of biofilm thickness and density to $24.9 \pm 4.4 \mu\text{m}$ (–29.4%) and $21.7 \pm 4.1 \mu\text{m}^3/\mu\text{m}^2$ (–28.3%), respectively, (Figure 3d). PS291 4% also decreased the mean biofilm thickness and density (–31.4% and –28.3%, respectively) (Figure 3e). At the opposite of crystal violet observations, the association of UTW and PS291 was leading to a higher decrease in biofilm formation with a reduction of the mean thickness of 40.8% and of density of 35.6%. No major rearrangement of the biofilm organization was observed.

The reaction of the RT5 strain of *C. acnes* to UTW PS291 alone or in association was close to that of the RT4 strain (Figure 4). PS was also without significant effect on the thickness and density

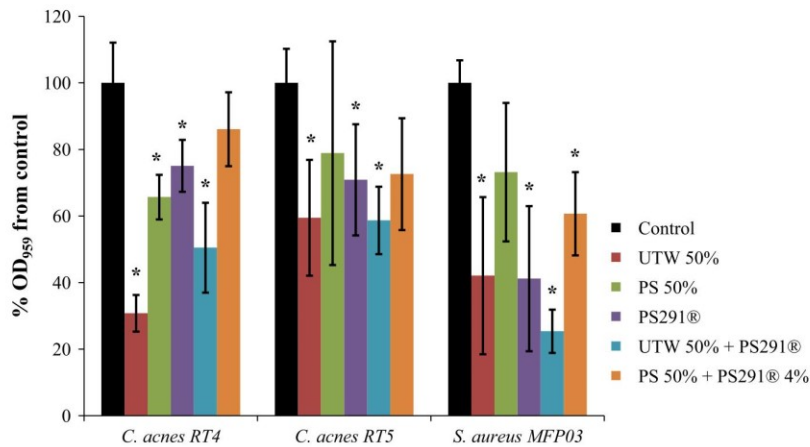


FIGURE 2 Effect of thermal water and rhamnose-rich polysaccharide (PS291[®]) on the biofilm formation activity of acneic strains of *Cutibacterium acnes* and *Staphylococcus aureus*. The effect of Uriage thermal water (UTW) and PS291[®] on biofilm formation activity of acneic strains of *C. acnes* RT4 and 5 and of the cutaneous strain of *S. aureus* (MFP03) was measured by the crystal violet technique. Control studies were realized as indicated in Figure 1. All experiments were carried out in at least three replicates (* $p < 0.05$)

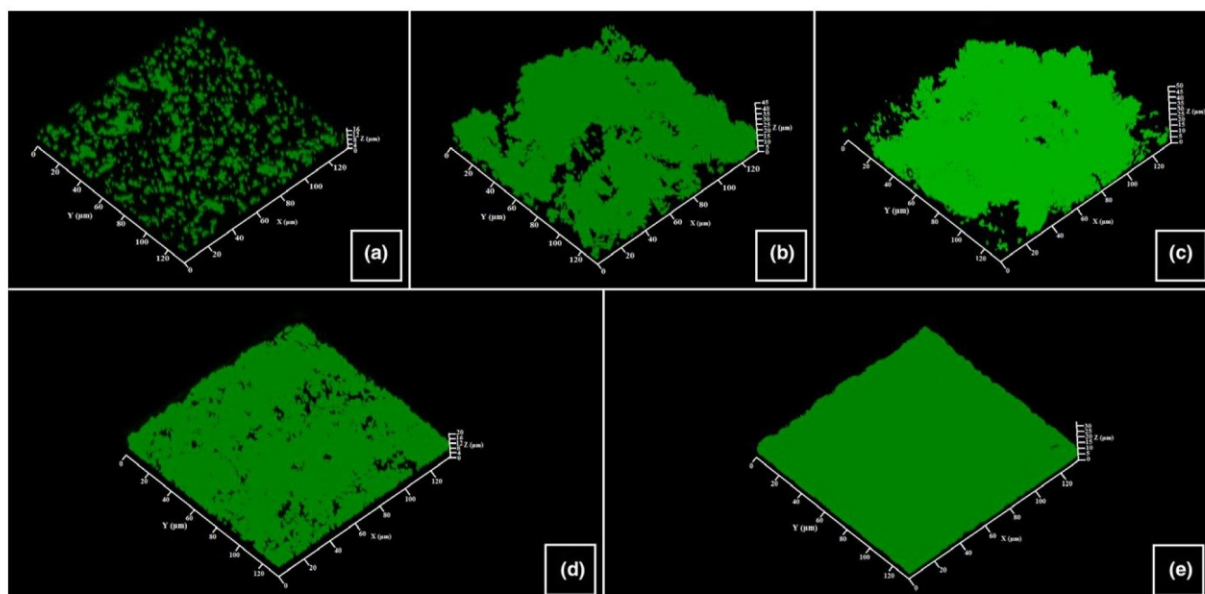


FIGURE 3 Effect of thermal water and rhamnose-rich polysaccharide (PS291[®]) on the structure of biofilms formed by the RT4 acneic strain of *Cutibacterium acnes*. Biofilm formation was monitored using Syto 9 green. Horizontal and transverse X/Z views were obtained and submitted to analysis. (a) Control initial cell adhesion after 2 hr. (b) Control biofilm after 72 hr. (c) Biofilm formed in the presence of PS 50%. (d) Biofilm formed in the presence of ETW 50%. (e) Biofilm formed in the presence of PS291 4%. All experiments were carried out in at least three replicates. Control studies were realized as indicated in Figure 1

of the biofilms, a marginal increase was even observed (+4.4% and +4.7%, respectively). The inhibitory effect of UTW and PS291 on the biofilm formation was lower than observed on the RT4 strain with a decrease of the mean thickness of only 14.2% with UTW 50% and only 5.3% with PS291 4%. Even the association of UTW with PS291 was less efficient on the formation of these biofilms (-24.4%). As previously noted the structure of the biofilm was not modified.

The formation of biofilm by *S. aureus* MFP03 is more rapid than observed with *C. acnes*. Even after 2 hr of initial adhesion an almost complete bacterial mat was observed (Figure 5a). Mature biofilm

was not thick (mean thickness = $16.7 \pm 1.5 \mu\text{m}$) but occasionally showed mushroom-like structure of higher dimension (Figure 5b). As observed with the two *C. acnes* strains, PS 50% did not modify the mean thickness and density of *S. aureus* biofilms. UTW and PS291 reduced *S. aureus* biofilm formation both in terms of mean thickness (-20.3% and -23.7%, respectively) and density (-16.1% and -15.2%, respectively), but this decrease was less important than observed using the *C. acnes* strains. Even the association of UTW with PS291 was less efficient than noted with *C. acnes* with a mean reduction of the biofilm thickness of only 20.9% and no obvious additive effect in comparison of UTW alone.

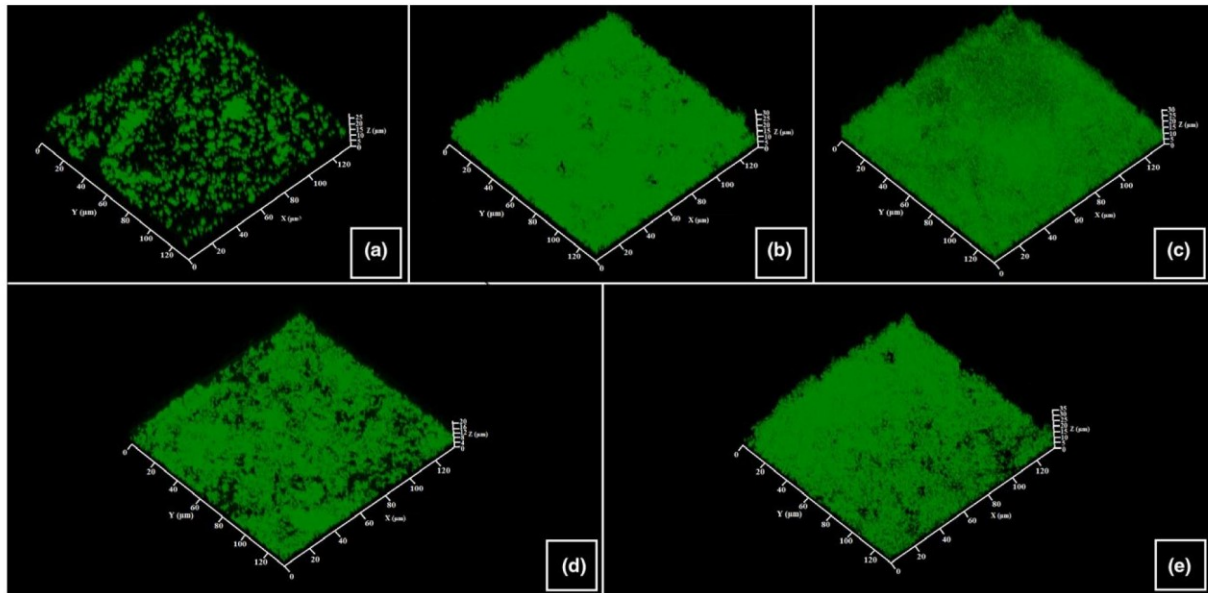


FIGURE 4 Effect of thermal water and rhamnose-rich polysaccharide (PS291[®]) on the structure of biofilms formed by the RT5 acneic strain of *Cutibacterium acnes*. Biofilm formation was monitored using Syto 9 green. Horizontal and transverse X/Z views were obtained and submitted to analysis. (a) Control initial cell adhesion after 2 hr. (b) Control biofilm after 72 hr. (c) Biofilm formed in the presence of PS 50%. (d) Biofilm formed in the presence of ETW 50%. (e) Biofilm formed in the presence of PS291 4%. All experiments were carried out in at least three replicates. Control studies were realized as indicated in Figure 1

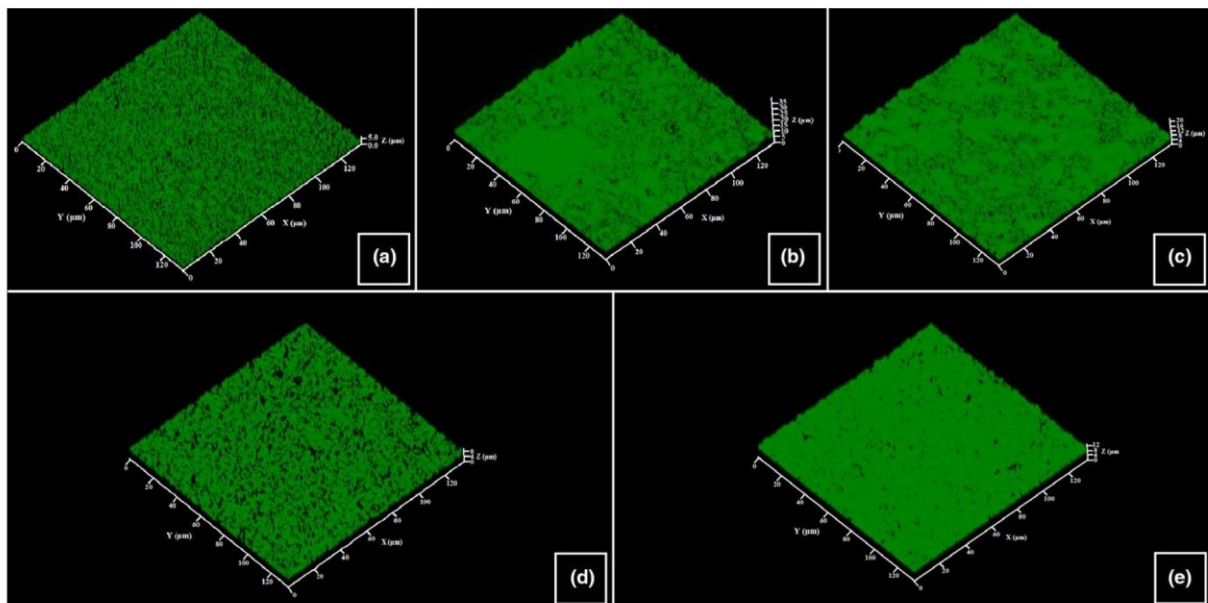


FIGURE 5 Effect of thermal water and rhamnose-rich polysaccharide (PS291[®]) on the structure of biofilms formed by the human skin strain *Staphylococcus aureus* MFPO3. Biofilm formation was monitored using Syto 9 green. Horizontal and transverse X/Z views were obtained and submitted to analysis. (a) Control initial cell adhesion after 2 hr. (b) Control biofilm after 24 hr. (c) Biofilm formed in the presence of PS 50%. (d) Biofilm formed in the presence of UTW 50%. (e) Biofilm formed in the presence of PS291 4%. All experiments were carried out in at least three replicates. Control studies were realized as indicated in Figure 1

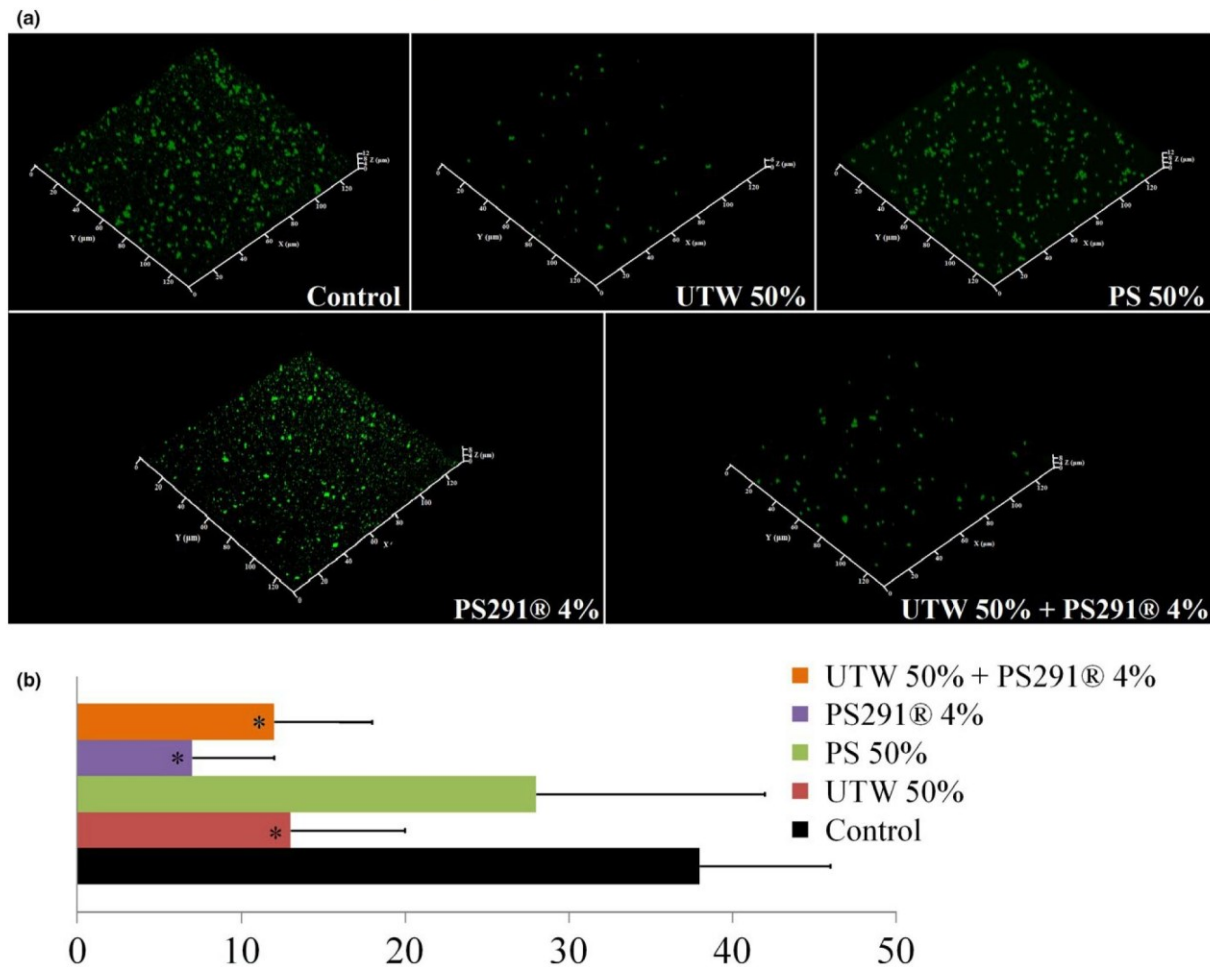


FIGURE 6 Effect of thermal water and rhamnose-rich polysaccharide (PS291®) on *Staphylococcus aureus* MFP03 microcolonies formation in dynamic conditions. In order to investigate the equilibrium between planktonic and adherent bacteria, *S. aureus* MFP03 was incubated in microwells under agitation and microcolonies formation was monitored after 24 hr. (a) Structure of microcolonies formed in the absence of treatment and in the presence of PS 50%, UTW 50%, PS291 4% and UTW 50% + PS291 4%. (b) Mean number of microcolonies formed by *S. aureus*. All experiments were carried out in at least three replicates. Control studies were realized as indicated in Figure 1 (* $p < 0.05$)

3.3 | Effect of ETU and PS241 on *S. aureus* microcolony formation in dynamic conditions

As the initial adhesion step of *S. aureus* was particularly rapid, we used an original approach to investigate a potential effect of UTW and PS291 on the equilibrium between biofilm and planktonic bacteria by growing these cells without preliminary adhesion step and under permanent agitation during 24 hr. This was resulting into the formation of microcolonies on the bottom of the wells (Figure 6a). Cell aggregates with a minimal area of $2.7 \mu\text{m}^2$ were considered microcolonies and counted. The number of microcolonies in the absence of treatment reached a mean of 38/field ($14,400 \mu\text{m}^2$) (Figure 6b). Addition of UTW 50% resulted in a decrease of to 13/field. In the presence of PS291 4%, the number of microcolonies decreases to 7/field. Conversely, PS 50% only reduced the number of microcolonies to 28/field. The association of UTW with PS291 was not leading to a

additive effect in composition of the effect of the compounds used separately as 12 microcolonies/field were counted in this condition.

3.4 | Effect of thermal water and PS291® on the metabolic activity of *C. acnes* and *S. aureus* in biofilms

As the labeling of crystal violet and SYTO9 Green is independent of the viability of bacteria, in order to determine the real amount of metabolically active microorganisms in the biofilm we used an MTT labeling which reveals the oxidative activity of the cells. As shown in Figure 7, PS, UTW and PS291 had limited influence on the viability of *C. acnes* and *S. aureus*. In the presence of PS291, the number of metabolically active cells increased to 119% for *C. acnes* RT4 and to 113% for *S. aureus* MFP03 but this difference was limited although significant. The association of UTW to PS291 did not modify the viability of any of the studied bacteria.

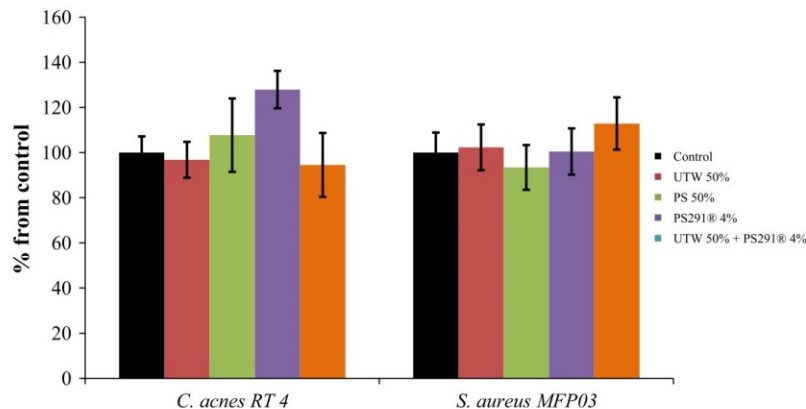


FIGURE 7 Effect of thermal water and rhamnase-rich polysaccharide (PS291[®]) on the metabolic activity of an acneic strain of *Cutibacterium acnes* and *Staphylococcus aureus* in biofilms. The Effect of Uriage thermal water and PS291[®] alone or in association on the metabolic activity of *C. acnes* RT4 and *S. aureus* MFP03 was measured by biofilm staining with 3-(4, 5-dimethyl-2-thiazolyl)-2, 5-diphenyl-2H-tetrazolium bromide (MTT). (a) *C. acnes* RT4. (b) *S. aureus* MFP03. All experiments were carried out in at least three replicates. Control studies were realized as indicated in Figure 1

3.5 | Effect of thermal water and PS291[®] on the surface polarity of acneic strains of *C. acnes* and *S. aureus*

Results suggesting that UTW and PS291 could influence the initial binding of bacteria on the surfaces, and this event being dependent of their surface properties, we used the MATS technique to investigate potential surface polarity changes.

Both *C. acnes* strains exhibited high hydrophobicity and affinity to organic all solvents (Figure 8). Exposure to UTW or PS291 alone or in association was not associated to significant changes in the surface properties of *C. acnes* RT4 and RT5 strains. *S. aureus* MFP03 also showed high affinity to chloroform and more relatively to hexadecane and decane and low affinity to ethyl acetate indicating that, as *C. acnes* its surface is hydrophobic. However, the limited affinity to ethyl acetate reveals that the Lewis acid-base properties, and subsequently the surfaces charges of *S. aureus* are not identical to that of *C. acnes*. After exposure of *S. aureus* to UTW 50% and PS291 4%, its affinity to chloroform, hexadecane and decane increased whereas the affinity to ethyl acetate decreased. Chloroform-hexadecane pair having almost identical Van der Waals forces, it appears that UTW and PS291 increased the hydrophobic and electronegative character of the bacterium. This is coherent with the observation of a marked reduction of the affinity of *S. aureus* to ethyl acetate. PS 50% had very different effects on *S. aureus*, particularly in regard of its affinity to chloroform, that was not modified, and hexadecane, that was markedly reduced.

4 | DISCUSSION

Effect of active components used, or that will be used, in cosmetics industry have been studied in a number of works. This is an urgent matter in view of a global tendency to develop preservative-free

cosmetic formulae, since preservatives may cause allergy and other skin disorders (Feuilleley, Doléans-Jordheim, & Freney, 2015; Varvaresou et al., 2009). A number of works dealt with the role of *C. acnes* in development of acne simplex and investigation of various compounds suppressing its growth or virulence. Thus, data exist on the inhibitory effect of the extract of cinnamon bark on growth of various skin microorganisms, including *C. acnes* and *S. epidermidis* (Nabavi et al., 2015), on anti-inflammatory effect and inhibition of *C. acnes* by a complex of bakuchiol (a meroterpen isolated from *Psoralea corylifolia*), *Ginkgo biloba* extract, and mannitol (Trompezinski et al., 2016). Magnesium ascorbyl phosphate, a precursor of vitamin C, is known to suppress the processes of lipid peroxide oxidation by *C. acnes* (Lee et al., 2016). The works on *C. acnes* biofilms are however few, and no research has been carried out on the effects of cosmetic preparations on the biofilm growth by acneic forms of *C. acnes*. Similarly, only a few works dealt with the effect of cosmetic components on *S. aureus* biofilms. Extract of unripe *Juglans regia* fruits, which is used in manufacture of hair dyes, was shown to suppress the adhesion capacity and biofilm formation activity of *S. aureus* (Quave, Plano, Pantuso, & Bennett, 2008) and glycerol monolaurate, a natural surfactant used in cosmetics industry, also inhibits the growth of *S. aureus* biofilms (Hess, Henry-Stanley, & Wells, 2014). To the best of our knowledge, this work is the first one presenting a complete study of the effects of cosmetics compounds on the adhesive and biofilm formation activity of acneic strains of *C. acnes* and of a human skin-associated *S. aureus*.

Both acneic strains of *C. acnes* RT4 and RT5 had general similar behavior when they were exposed as planktonic cultures to UTW or PS291. However, whereas PS291 had minor effects on the growth kinetics of these bacteria, UTW was markedly reducing the lag time of the exponential growth phase. Conversely, the final biomass of RT4 was reduced whereas that of RT5 was not modified suggesting that whereas ETU can stimulate the metabolic activity of the

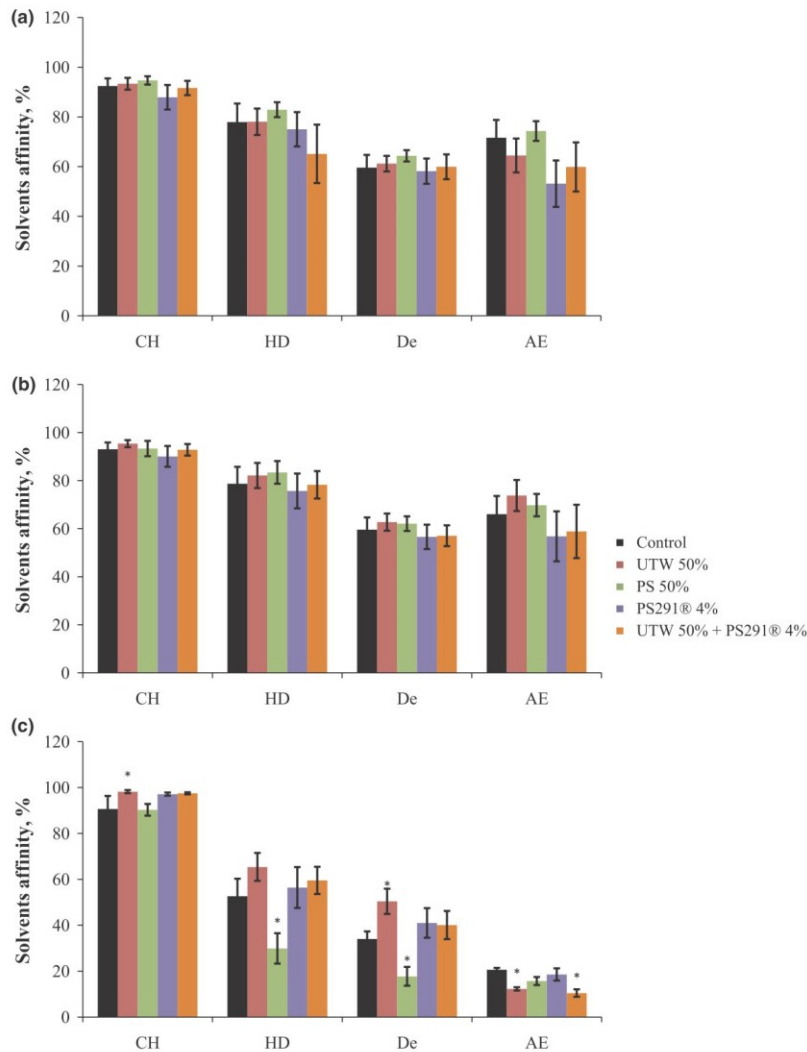


FIGURE 8 Effect of thermal water and rhamnase-rich polysaccharide on the affinity of acneic strains of *Cutibacterium acnes* and *Staphylococcus aureus* to solvents of different polarities. (a) *C. acnes* RT4. (b) *C. acnes* RT5. (c) *S. aureus* MFP03. chloroform (CH), hexadecane (HD), decane (De) and ethyl acetate (EA). Each value represents the $M \pm SEM$ of five independent experiments. Control studies were realized as indicated in Figure 1 (* $p < 0.05$)

bacteria, a lack of one or several nutrients can limit their final development. UTW was also reducing the final biomass formed by *S. aureus* MFP03 and this effect was identical to that observed using PS, UTW + PS291 or PS + PS291 indicating that the effect of UTW on the final biomass was probably due only to dilution of nutrients in the medium and that the bacteria were unable to use PS291 for their physiological requirements.

It was interesting to see that, as observed with a not characterized strain of *C. acnes* (Enault et al., 2014), UTW and PS291 showed a marked inhibitory effect on the RT4 and RT5 *C. acnes* and *S. aureus* MFP03 biofilm formation activity using the crystal violet technique. PS also decreased the biofilm formation measured by this technique but the effect was lower and the association of ETU with PS291 was more efficient on the biofilm than the association of PS with PS291. Results from confocal scanning microscopy were significantly different as PS was without effect on *C. acnes* RT4 whereas UTW and PS291 inhibited its biofilm formation. *C. acnes* RT5 and *S. aureus* MFP03 reacted to PS, UTW and PS291 as *C. acnes* RT4 strain, except

that the decrease of biofilm formation was more limited. The differences observed between the two techniques should be attributed to the composition of physical properties of the surface on which the biofilms were grown as in the crystal violet technique biofilms were formed on flat-bottomed polystyrene bottom wells whereas in confocal microscopy glass bottom wells were employed and polystyrene is considered as a hydrophobic surface whereas glass is typically hydrophilic (Dagorn et al., 2013). Concerning the *C. acnes* biofilm architecture, both UTW and PS291 affected it in a similar manner. In their presence biofilms formed by both strains were thinner, and the number of projections and structural elements on biofilm surface was reduced (this was actually only visible by direct observation). Thus, the three-dimensional biofilm structure became simplified. It is also interesting to note that in the presence of UTW or PS291 the biofilms were more easily detached in agreement with the postulated anti-adhesive properties of PS291 (Enault et al., 2014) and UTW (Uriage, 2018). The biofilm of *S. aureus* MFP03 formed in the presence of UTW 50% was a monolayer not differing significantly

in thickness from the layer formed during initial adhesion. This effect was observed also for *C. acnes*, although it was less pronounced, possibly because of higher surface hydrophobicity.

In order to go further into the determination of the effects UTW and PS291 on the initial adhesion process of *S. aureus* we used a microcolony formation test in dynamic conditions. This test was not applicable on *C. acnes* RT4 and RT5 strains which required a culture in static and anoxic conditions. UTW and PS291 had a clear inhibitory effect on the initial adhesion step of *S. aureus* whereas PS had a limited effect. Unexpectedly, the association of UTW and PS291 only induced a partial reduction of *S. aureus* initial adhesion, of the same range observed using PS as if in regard of this process the two cosmetic compound had antagonistic effects. That should be explained by the different properties of UTW and PS291, the first one acting on the bacterial surface via its ionic charges and the second by embedding bacteria but therefore inhibiting the ionic interactions.

The absence of toxicity of UTW 50% and PS291 4% on *C. acnes* and *S. aureus* biofilms was verified using the MTT test. Except with PS291 used alone, and in a very limited range, no significant increase of metabolic activity was observed. This almost absence of effect of UTW and PS291 on the metabolic activity of both bacterial species indicates that the tested compounds are not susceptible to provoke dysbiosis in the skin microbiote. This is a requirement of the European Guideline for Cosmetic compounds 1223/2009 (Buzek & Ask, 2009). Nevertheless, MATS tests revealed that UTW and PS291 had a limited but visible effect on the surface polarity of both bacteria leading to a general increase of surface hydrophobicity and electronegative character. These properties are essential in the physical initial adhesion steps of bacteria to surfaces and these results are coherent with confocal microscope observations and microcolonies formation tests. A link between surface polarity and electronegative character and virulence has been previously demonstrated in other bacterial taxonomic groups, such as *Listeria* (Poncin-Epaillard et al., 2013) but the sense, degree of variation, and metabolic response of bacteria in regard of surface polarity is variable between species (Poncin-Epaillard et al., 2013).

Documenting the safety of cosmetic compounds on skin bacteria is nowadays a major industrial challenge with the economic pressure of customers for the development of preservative-free cosmetics (Varvaresou et al., 2009) which therefore could directly affect the skin microbiote. In this regard, UE Regulation No 1223 (Buzek & Ask, 2009) requires that the absence of effect of active cosmetic compounds on the skin microbiote, or at least target microorganism, was controlled to avoid adverse skin reactions. This is particularly important in regard of bacteria such as *C. acnes* and *S. aureus*, which exist both as commensal and pathogenic strains but can also see their biofilm formation activity and virulence changing in response to modifications of the microenvironment (Feuilleley et al., 2015). The metabolic requirements of RT4 and RT5 acneic strains of *C. acnes* in regard of strict anoxic growth conditions are not allowing to study their interactions in binary biofilms with *S. aureus* and therefore the present study was realized on individual biofilms. Nevertheless, this is the first time

that the physiological response of these bacteria to cosmetics was investigated and the present results suggest that UTW and PS291 are safe in regard of *C. acnes* development, although clinical tests should be required to get complete demonstration.

ACKNOWLEDGMENTS

AG is recipient of a Campus France Grant. This work was supported by Evreux Porte de Normandie, Region Normandie and European Union (FEDER) and in part by the Russian Scientific Fund to AIN (grant # 14-50-00029). LMSM is member of the cluster Cosmetic Valley and of CNRS GDR 3711 Cosm'Actifs.

AUTHOR CONTRIBUTION

A.G. performed the experiments, analyzed the data, and wrote the draft of the manuscript; V.B. provided technical assistance; L.L., A.I.N., and V.K.P. supervised the work; M.G.J.F. headed funding organization, supervised the work and assisted for manuscript writing. All authors read and approved the final manuscript.

CONFLICT OF INTEREST

The authors have the following interests. This work was supported by public funds obtained from Evreux Porte de Normandie, Region Normandie and European Union (FEDER). Luc Lefeuvre is employed by the Dermatologic Laboratories Uriage. There are no patents, products in development of marketed products to declare. This does not alter the authors' adherence to all policies on sharing data and materials, as detailed online in the guide for authors.

ORCID

Marc G. J. Feuilleley  <http://orcid.org/0000-0001-6467-4336>

REFERENCES

- Achermann, Y., Goldstein, E., Coenye, T., & Shirtliff, M. (2014). *Propionibacterium acnes*: From commensal to opportunistic biofilm-associated implant pathogen. *Clinical Microbiology Reviews*, 27, 419–440. <https://doi.org/10.1128/CMR.00092-13>
- Aryee, A., & Edgeworth, J. D. (2017). Carriage, clinical microbiology and transmission of *Staphylococcus aureus*. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 409, 1–19.
- Aubin, G., Portillo, M., Trampuz, A., & Corvec, S. (2014). *Propionibacterium acnes*, an emerging pathogen: From acne to implant-infections, from phylotype to resistance. *Medecine et Maladies Infectieuses*, 44, 241–250. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2014.02.004>
- Bellon-Fontaine, M., Rault, J., & van Oss, C. (1996). Microbial adhesion to solvents: A novel method to determine the electron-donor/electron-acceptor or Lewis acid-base properties of microbial cells. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 7, 47–53. [https://doi.org/10.1016/0927-7765\(96\)01272-6](https://doi.org/10.1016/0927-7765(96)01272-6)
- Berridge, M., & Tan, A. (1993). Characterization of the cellular reduction of 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide

- (MTT): Subcellular localization, substrate dependence, and involvement of mitochondrial electron transport in MTT reduction. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 303, 474–482. <https://doi.org/10.1006/abbi.1993.1311>
- Bruggemann, H. (2004). The complete genome sequence of *Propionibacterium acnes*, a commensal of human skin. *Science*, 305, 671–673. <https://doi.org/10.1126/science.1100330>
- Buzek, J., & Ask, B. (2009). Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council of 30 November 2009. *Official Journal of the European Union L*, 342, 59–209. Retrieved from <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:342:0059:0209:en:PDF>
- Chiller, K., Selkin, B., & Murakawa, G. (2001). Skin microflora and bacterial infections of the skin. *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*, 6, 170–174. <https://doi.org/10.1046/j.0022-202x.2001.00043.x>
- Coenye, T., Peeters, E., & Nelis, H. (2007). Biofilm formation by *Propionibacterium acnes* is associated with increased resistance to antimicrobial agents and increased production of putative virulence factors. *Research in Microbiology*, 158, 386–392. <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2007.02.001>
- Dagorn, A., Chapalain, A., Mijouin, L., Hillion, M., Duclairoir-Poc, C., Chevalier, S., ... Feuilleley, M. G. (2013). Effect of GABA, a bacterial metabolite, on *Pseudomonas fluorescens* surface properties and cytotoxicity. *International Journal of Molecular Sciences*, 14, 12186–12204. <https://doi.org/10.3390/ijms140612186>
- Enault, J., Saguét, T., Yvergnaux, F., & Feuilleley, M. (2014). PS291[®], a rhamnose-rich polysaccharide obtained by fermentation, is reducing *Propionibacterium acnes* adhesion and biofilm formation activity. *Cosm. Innov. Perf. IFSCC Conf. Proc.*, pp. 2801–2810.
- Feuilleley, M., Doléans-Jordheim, A., & Frenay, J. (2015). Chapitre 12: Flore microbienne de la peau saine. In P. Riegel, L. Favennec, A. Paugam, & B. Pozzetto (Eds.), *Précis de Bactériologie Clinique* (3rd ed., pp. 1–15). Paris, France: ESKA.
- Fitz-Gibbon, S., Tomida, S., Chiu, B., Nguyen, L., Du, C., Liu, M., ... Li, H. (2013). *Propionibacterium acnes* strain populations in the human skin microbiome associated with acne. *Journal of Investigative Dermatology*, 133, 2152–2160. <https://doi.org/10.1038/jid.2013.21>
- Frenard, C., Dagnelie, M., Khammari, A., Saint-Jean, M., Boisrobert, A., Corvec, S., & Dreno, B. (2018). Do *Cutibacterium acnes* and *Staphylococcus aureus* define two different types of folliculitis? *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. <https://doi.org/10.1111/jdv.14793>
- Grice, E., Kong, H., Conlan, S., Deming, C., Davis, J., & Young, A. (2009). Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science*, 324, 1190–1192. <https://doi.org/10.1126/science.1171700>
- Hess, D., Henry-Stanley, M., & Wells, C. (2014). Antibacterial activity of the natural surfactant glycerol monolaurate in preventing development of *Staphylococcus aureus* biofilms. *Journal of Surgical Research*, 186, 688. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2013.11.1019>
- Hillion, M., Mijouin, L., Jaouen, T., Barreau, M., Meunier, P., Lefeuvre, L., ... Feuilleley, M. G. (2013). Comparative study of normal and sensitive skin aerobic bacterial populations. *MicrobiologyOpen*, 2, 953–961. <https://doi.org/10.1002/mbo3.138>
- Lee, W. J., Kim, S. L., Lee, K. C., Sohn, M. Y., Jang, Y. H., Lee, S. J., & Kim, D. W. (2016). Effects of magnesium ascorbyl phosphate on the expression of inflammatory biomarkers after treatment of cultured sebocytes with *Propionibacterium acnes* or ultraviolet B radiation. *Annals of Dermatology*, 28, 129–132. <https://doi.org/10.5021/ad.2016.28.1.129>
- McDowell, A., Valanne, S., Ramage, G., Tunney, M., Glenn, J., McLorinan, G. C., ... Patrick, S. (2010). *Propionibacterium acnes* types I and II represent phylogenetically distinct groups. *Journal of Clinical Microbiology*, 48, 681. <https://doi.org/10.1128/JCM.02413-09>
- Mijouin, L., Hillion, M., Ramdani, Y., Jaouen, T., Duclairoir-Poc, C., Gueye, M.-L., ... Feuilleley, M. G. (2013). Effects of a neuropeptide (Substance P) on cutaneous microflora. *PLoS ONE*, 8, e78773. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0078773>
- Nabavi, S., Di Lorenzo, A., Izadi, M., Sobarzo-Sánchez, E., Daglia, M., & Nabavi, S. (2015). Antibacterial effects of cinnamon: From farm to food, cosmetic and pharmaceutical industries. *Nutrients*, 7, 7729–7748. <https://doi.org/10.3390/nu7095359>
- Nikolaev, Y., & Plakunov, V. (2007). Biofilm – “City of microbes” or an analogue of multicellular organisms? *Microbiology*, 76, 125–138. <https://doi.org/10.1134/S0026261707020014>
- Nozhevnikova, A., Botchkova, E., & Plakunov, V. (2015). Multi-species biofilms in ecology, medicine, and biotechnology. *Microbiology*, 84, 731–750. <https://doi.org/10.1134/S0026261715060107>
- O’Toole, G. A. (2011). Microtiter dish biofilm formation assay. *Journal of Visualized Experiments*, 47, 2437.
- Plakunov, V., Mart’yanov, S., Teteneva, N., & Zhurina, M. (2016). A universal method for quantitative characterization of growth and metabolic activity of microbial biofilms in static models. *Microbiology*, 85, 509–513. <https://doi.org/10.1134/S0026261716040147>
- Poncin-Epaillard, F., Herry, J., Marmey, P., Legeay, G., Debarnot, D., & Bellon-Fontaine, M. (2013). Elaboration of highly hydrophobic polymeric surface – A potential strategy to reduce the adhesion of pathogenic bacteria? *Materials Science and Engineering: C*, 33, 1152–1161. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2012.12.020>
- Quave, C., Plano, L., Pantuso, T., & Bennett, B. (2008). Effects of extracts from Italian medicinal plants on planktonic growth, biofilm formation and adherence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Journal of Ethnopharmacology*, 118, 418–428. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2008.05.005>
- San Miguel, A., & Grice, E. (2014). Interactions between host factors and the skin microbiome. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 72, 1499–1515.
- Scholz, C., & Kilian, M. (2016). The natural history of cutaneous propionibacteria, and reclassification of selected species within the genus *Propionibacterium* to the proposed novel genera *Acidipropionibacterium* gen. nov., *Cutibacterium* gen. nov. and *Pseudopropionibacterium* gen. nov. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 66, 4422–4432.
- Solabia Biotecnologica. (2018). Teflose. Retrieved from http://www.solabia.com/Produto_16.1/Cosmetics/Teflose.html
- Trompezinski, S., Weber, S., Cadars, B., Larue, F., Ardiet, N., Chavagnac-Bonneville, M., ... Jourdan, E. (2016). Assessment of a new biological complex efficacy on dysseborrhea, inflammation, and *Propionibacterium acnes* proliferation. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, 9, 233–239.
- Tyner, H., Patel, R., Tyner, H., & Patel, R. (2016). *Propionibacterium acnes* biofilm – A sanctuary for *Staphylococcus aureus*? *Anaerobe*, 40, 63–67. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2016.05.014>
- Uriage. (2018). *L’Eau Thermale d’Uriage – Uriage*. Retrieved from <http://www.uriage.com/FR/fr/l-eau-d-uriage>
- Varvaresou, A., Papageorgiou, S., Tsirivas, E., Protopapa, E., Kintziou, H., Kefala, V., & Demetzos, C. (2009). Self-preserving cosmetics. *International Journal of Cosmetic Science*, 31, 163–175. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2494.2009.00492.x>


How to cite this article: Gannesen AV, Borrel V, Lefeuvre L, Netrusov AI, Plakunov VK, Feuilleley MGJ. Effect of two cosmetic compounds on the growth, biofilm formation activity, and surface properties of acneic strains of *Cutibacterium acnes* and *Staphylococcus aureus*. *MicrobiologyOpen*. 2018;e659. <https://doi.org/10.1002/mbo3.659>

Article 2

Résumé article 2: Adaptation de souches acnéique et non acnéique de *Cutibacterium acnes* à un environnement sébum-like

Cutibacterium acnes, précédemment *Propionibacterium acnes*, est une espèce hétérogène avec des souches acnéiques comme celles de ribotype 4 (RT4) et des souches commensales comme celles de ribotype 6 (RT6). Ces souches ont été caractérisées par une analyse métagénomique mais leurs physiologies n'ont pas encore été étudiées. Ces bactéries ont été cultivées dans différents milieux de culture, le milieu brain heart infusion (BHI), le reinforced clostridial medium (RCM) et le milieu sébum-like (SLM), conçu spécifiquement pour reproduire l'environnement riche en lipides de la glande sébacée. Tandis que la souche acnéique RT4 montre une croissance maximale en SLM et des croissances plus faibles en RCM et en BHI, la souche non acnéique RT6 se développe préférentiellement en RCM et de façon marginale en SLM. Ces différences sont corrélées avec la surface lipophile de la souche RT4 et la surface plus polaire de la souche RT6. Ces deux souches ont également des différences marquées de formation de biofilm. La formation de biofilm la plus importante de la souche RT4 est obtenue en BHI, tandis que celle de la souche RT6 est observée en SLM. Cependant, la cytotoxicité des deux souches envers des kératinocytes HaCaT reste identique et limitée, indépendamment des conditions de culture. La souche acnéique RT4 montre un potentiel inflammatoire plus important que celui de la souche non acnéique RT6, mais encore une fois, les milieux de culture n'ont pas d'impact significatif. D'autre part, les deux souches sont capables de stimuler la sécrétion de β -défensine 2 par les kératinocytes quel que soit le milieu de culture utilisé et sans influence de celui-ci. Les protéomes des deux souches ont été analysés par nano LC-MS/MS et cette analyse révèle que la souche acnéique RT4 exprime seulement la triacylglycéról lipase, le principal facteur de virulence de *C. acnes*, lorsqu'elle est cultivée en SLM, tandis que la souche non acnéique RT6 exprime un autre facteur de virulence, le facteur CAMP, seulement lorsqu'elle est cultivée en BHI et en RCM. Cette étude démontre l'importance de l'influence des conditions de culture sur l'expression de la virulence de *C. acnes* et suggère que les souches acnéiques et non acnéiques sont associées à des niches environnementales différentes.

Adaptation of acneic and non acneic strains of *Cutibacterium acnes* to sebum-like environment

Valérie Borrel¹ | Andrei V. Gannesen^{1,2} | Magalie Barreau¹ | Charlotte Gaviard³ |
Cécile Duclairoir-Poc¹ | Julie Hardouin⁴ | Yoan Konto-Ghiorghi¹ | Luc Lefevre³ |
Marc G. J. Feuilloy¹ 

¹Laboratory of Microbiology Signals and Microenvironment LMSM EA4312, University of Rouen Normandy, Normandie Université, Evreux, France

²Laboratory of Viability of Microorganisms of Winogradsky Institute of Microbiology, Federal Research Center "Fundamentals of Biotechnologies", Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

³R&D Uriage Dermatologic Laboratory, Neuilly sur Seine, France

⁴Laboratory « Polymères, Biopolymères, Surfaces » (UMR 6270 CNRS), Proteomic Platform PISSARO University of Rouen, Mont-Saint-Aignan, France

Correspondence

Marc G. J. Feuilloy, Laboratory of Microbiology Signals and Microenvironnement (LMSM EA 4312), Normandie Université, University of Rouen, Evreux, France.
Email: marc.feuilloy@univ-rouen.fr

Funding information

Campus France; Region Normandie; Evreux Porte de Normandie; European Union (FEDER)

Abstract

Cutibacterium acnes, former *Propionibacterium acnes*, is a heterogeneous species including acneic bacteria such as the RT4 strain, and commensal bacteria such as the RT6 strain. These strains have been characterized by metagenomic analysis but their physiology was not investigated until now. Bacteria were grown in different media, brain heart infusion medium (BHI), reinforced clostridial medium (RCM), and in sebum like medium (SLM) specifically designed to reproduce the lipid rich environment of the sebaceous gland. Whereas the RT4 acneic strain showed maximal growth in SLM and lower growth in RCM and BHI, the RT6 non acneic strain was growing preferentially in RCM and marginally in SLM. These differences were correlated with the lipophilic surface of the RT4 strain and to the more polar surface of the RT6 strain. Both strains also showed marked differences in biofilm formation activity which was maximal for the RT4 strain in BHI and for the RT6 strain in SLM. However, cytotoxicity of both strains on HaCaT keratinocytes remained identical and limited. The RT4 acneic strain showed higher inflammatory potential than the RT6 non acneic strain, but the growth medium was without significant influence. Both bacteria were also capable to stimulate β -defensin 2 secretion by keratinocytes but no influence of the bacterial growth conditions was observed. Comparative proteomics analysis was performed by nano LC-MS/MS and revealed that whereas the RT4 strain only expressed triacylglycerol lipase, the principal *C. acnes* virulence factor, when it was grown in SLM, the RT6 strain expressed another virulence factor, the CAMP factor, exclusively when it was grown in BHI and RCM. This study demonstrates the key influence of growth conditions on virulence expression by *C. acnes* and suggest that acneic and non acneic strains are related to different environmental niches.

KEYWORDS

bacterial adaptation, bacterial surface polarity, biofilm, cytotoxicity, inflammation, proteome analysis, sebum-like medium

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

© 2019 The Authors. *MicrobiologyOpen* published by John Wiley & Sons Ltd.

1 | INTRODUCTION

Cutibacterium acnes, usually known as *Propionibacterium acnes*, was recently renamed in order to distinguish this high GC content and human skin associated bacterium from other related species (McDowell, Barnard, Liu, Li, & Patrick, 2016; Sholz & Kilian, 2016). However, this species remains itself highly heterogeneous with six main phylotypes IA1, IA2, IB, IC, II, and III (Dagnelie, Khammari, Dréno, & Corvec, 2018; McDowell, 2017). *Cutibacterium acnes* genome is characterized by a large stable core (>80% of chromosomal DNA) whereas 7%–11% of coding sequences should be species or even strain specific (Brzuszkiewicz et al., 2011). Genomic island, resulting probably from horizontal transfer, are also encoded in the *C. acnes* genome and CRISPR sequence analysis suggests that subtypes IA and IB, which appears associated to the more severe forms of acne, evolved from subtypes II and III through successive deletion events (Bruggemann, Lomholt, & Kilian, 2012). In 2013, a study realized by Fitz-Gibbon et al. in the pilosebaceous units of acneic and non acneic patients revealed that, in skin, some ribotypes of *C. acnes* such as RT4 and RT5 should be associated to acne whereas RT6 clones should colonize non acneic skin. RT4 and RT5 strains are subtype IA and their genome contains a specific locus from plasmid origin (Locus 3) that should encode for virulence effectors (Fitz-Gibbon et al., 2013).

Nevertheless, particularly in the case of *C. acnes*, associating genomic organization to virulence and pathophysiology should be done with the greatest cautions. Indeed, a proteomic analysis of the secretome of the four subtypes of *C. acnes* revealed a limited number of common proteins, except triacylglycerol lipase (GheA) considered as the principal virulence factor of this species, CAMP co-hemolytic enzymes involved in pore formation, and glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) required for bacterial adhesion (Holland et al., 2010). Moreover, for a same strain, expression of these proteins should depend on culture conditions as observed by comparing the proteomes of bacteria grown in brain heart infusion medium (BHI), egg yolk supplemented BHI, and reinforced clostridial medium (RCM) (Yu, Champera, & Kim, 2015). The major concern is that none of these media actually mimics the lipidic environment of *C. acnes* in the sebaceous gland which is its principal natural environment and where it can switch from a planktonic to a biofilm mode of development (Coenye, Honraet, Rossel, & Nelis, 2008). Because of its density, sebum is hardly compatible with experimental studies and different formulations of sebum like medium (SLM) have been proposed (Spittaels & Coenye, 2017; Stefaniak, Harvey, & Wertz, 2010; Wertz, 2009) and even patented (Catroux, Billoni, Cotovio, Buan, & Rubinstenn, 2005). Then, it was interesting to document the adaptation of distinct and well characterized strains *C. acnes* to different environments.

In this study, we compared the growth kinetics of RT4 acneic and RT6 non acneic strains of *C. acnes* in different culture media, including a specific SLM. The affinity of bacteria for the media was correlated with their surface polarity and biofilm formation activities. The influence of the environment on their intrinsic virulence,

inflammatory potential, and proteome was also evaluated. This study indicates that acneic and non acneic strains have marked difference of affinity to polar and non polar environments suggesting that these strains should develop in specific ecological niches. Growth media have a specific impact on the expression of *C. acnes* virulence factors. Conversely, no correlation was found between the origin of bacteria, the polarity of the environment and their cytotoxic or inflammatory potential.

2 | MATERIALS AND METHODS

2.1 | *Cutibacterium* strains and culture conditions

The acneic strain ribotype 4 (RT4) HLO45PA1/HM-516 and the non acneic strain ribotype 6 (RT6) HL110PA3/HM-554 of *C. acnes* (former *P. acnes*), initially isolated by Fitz-Gibbon et al. (2013), were diffused by BEI Resources American Type Culture Collection (Virginia, United States). These strains refer to phylotypes IA₁ and II, respectively (McDowell, 2017). Bacteria stored at -80°C were initially plated on agar brain heart infusion (BHI, Becton Dickinson) as recommended by BEI resources. As these strains were almost unable to grow in aerobic conditions and on any medium tested, the plates were incubated under anoxic conditions at 37°C using BD GasPack™ or a Whitley A85 Workstation.

Colonies were transferred into sterile conical 15 ml tubes (Falcon) filled to maximal capacity with BHI or RCM and grown at 37°C . Bacteria were collected after 24 hr (exponential growth phase) or 72 hr (stationary phase) and sub-cultured at 37°C in anoxic conditions in BHI, reinforced clostridial medium (RCM, Sigma Aldrich), or SLM. Growth monitoring was performed using a Xenius XMA microplate reader (SAFAS). Inoculum was added in 96-well flat-bottomed polystyrene plates (NUNC) to an initial $\text{OD}_{580} = 0.08$. Plates were prepared in anoxic conditions and sealed with Parafilm before incubation. Optical density of cultures was determined automatically every 15 min. Growth curves were determined over a minimum of three independent experiments.

2.2 | SLM production

Considering that in *C. acnes* more than 20% of secreted and surface proteins can change under the influence of growth conditions (Yu et al., 2015) and the principal ecological niche of this bacterium in skin is the sebaceous gland, we decided to grow RT4 and RT6 strains in a SLM. Sebum is a dense medium incompatible to monitor bacterial growth. In addition, the principal components of sebum are highly hydrophobic molecules and they can easily form micelles and an unstable emulsion. Considering data from the literature and existing patents (Catroux et al., 2005; Stefaniak et al., 2010; Wertz, 2009) we decided to produce an RCM based medium supplemented with squalene, trioleine, oleic acid, and jojoba oil. The four lipidic compounds, initially dissolved individually in chloroform:methanol, 2:1 (100 mg/ml), were pooled in a glass tube and evaporated at 45°C under nitrogen (N_2). After complete drying, RCM was added

leading to a final medium containing squalene (6.3 mg/ml), trioleine (22.5 mg/ml), oleic acid (8.6 mg/ml), and jojoba oil (12.6 mg/ml). Tween 80 (15 g/L) was added to improve the solubility of these hydrophobic compounds. Upon addition of RCM, the medium was sonicated for 1 min in a bath sonicator and vortexed again over 1 min. SLM was homogeneous and remained stable for a minimum of 72 hr.

2.3 | Characterization of *Cutibacterium* surface polarity

RT4 acneic and RT6 non acneic strains of *C. acnes* cultured in BHI or RCM were collected in stationary phase. The study was not realized using SLM as this technique requires quantities of medium not compatible with its preparation complexity and price. Bacteria were harvested (7,000×g; 10 min) and washed twice in sterile physiological water NaCl 0.9% (PS). The surface polarity and Lewis acid-base balance of bacteria was studied using the microbial adhesion to solvents (MATS) technique (Bellon-Fontaine, Rault, & Oss, 1996) and two solvent couples: chloroform/hexadecane and ethyl acetate/n-decane. For each bacterial strain and growth condition, 2.6 ml of bacterial suspension at OD₄₀₀ 0.8 was mixed for 60 s with 0.4 ml of each solvent indicated above. The OD of the aqueous phase was measured at 400 nm. The percentage of cells in each solvent was calculated using the following equation: $(1 - A/A_0) \times 100$. The experiments were carried out in at least five replicates.

2.4 | Measure of biofilm formation activity by CV staining

Biofilms were formed in 96-well flat-bottomed microtitration polystyrene plates (NUNC). Experiments were carried out according to the modified classical procedure (O'Toole, 2011). Bacteria were harvested (7,000×g; 10 min) and rinsed with PS. Hundred microliters aliquots of bacterial culture adjusted to OD₅₈₀ = 1 were layered in microtitration plates and incubated for 2 hr to allow primary adhesion. Then, wells were washed with PS, media were added and plates were incubated for 72 hr in static and anoxic conditions. At the end of the study, wells were washed four times with PS to remove remaining planktonic bacteria. Biofilms were fixed with methanol for 15 min. After fixation, methanol was removed and the plates were dried and stained with 0.1% crystal violet (CV) for 10 min. After rinsing with PS, the dye was recovered by 100 µl of a combination of acetone:ethanol, (20:80, v/v) and the OD595 nm of the solution was measured on a Biorad spectrophotometer. Ten wells were used for every sample and experiments were carried out in at least three replicates.

2.5 | Cytotoxicity studies

The cytotoxic potential of acneic and non acneic strains of *C. acnes* grown in BHI, RCM, or SLM was determined by the measurement

of lactate dehydrogenase (LDH) release by HaCaT keratinocytes due to cytoplasmic membrane destabilization. HaCaT cells (CLS, Eppelheim, Germany) were cultured at 37°C in 5% CO₂ atmosphere in Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM, Lonza) containing 25 mM glucose and supplemented with 10% inactivated fetal bovine serum, 2 mM L-glutamine (Lonza), and antibiotics (penicillin 100 IU/mL and streptomycin 100 µg/mL). Cells were used between passages 41 and 65. They were seeded in 24 well plates at a final density of 5×10^5 cells per well, and grown for 48 hr before use. A minimum of 8 hr before interaction with bacteria, cells were starved of antibiotics and fresh serum-free medium was added. Bacteria were harvested (7,000×g; 10 min), washed in PS and HaCaT cells were infected at a bacterium-to-cell ratio of 50:1. The amount of LDH released by HaCaT cells was determined after 18 hr of incubation using the Cytotox 96 enzymatic assay (Promega, France) (Picot et al., 2003). Control studies performed using bacteria alone showed that none of the strains used in this study produced metabolites interfering with the assays.

2.6 | IL8, interleukin 1α, and human defensin-2 secretion studies

The inflammatory response of HaCaT cells to acneic and non acneic strains of *C. acnes* grown in BHI, RCM, or SLM was evaluated by assaying interleukin 8 (IL8) and interleukin 1α (IL1α) secretion in the culture medium. HaCaT cells were exposed to bacteria as previously described (N'Diaye et al., 2016). The amount of IL8 and IL1α released by HaCaT cells was determined after 18h of incubation using Human IL-8 ELISA Kit (KHC0081) (Invitrogen, ThermoFisher scientific) and Human IL-1α/IL-1F1 Quantikine ELISA (cat. DLA50) (R&D SYSTEMS, bio-technique brand) respectively. Human defensin-2 (HBD2) secretion was assayed using a Human β-Defensins 2 ELISA kit (cat. CSB-E13201h) according to the manufacturer's protocol (Cusabio, Wuhan Hi-tech Medical Devices Park, China).

2.7 | Total proteome analysis

Acneic and non acneic strains of *C. acnes* cultured in BHI, RCM, or SLM were collected in early stationary phase by centrifugation (10,000×g for 10 min) and rinsed twice with Tris-HCl pH 7.4 buffer (20 mM) supplemented with protease inhibitors (Boehringer, Paris, France). Three freeze/thawing cycles were applied to the suspension (-80°C for 10 min/37°C for 5 min). Bacterial lysis was completed by sonication using a BRANSON Digital Sonifier (Danbury, Connecticut) equipped with a 250 W horn. Samples (kept in melting ice to avoid temperature increase) were submitted to 12 sonication cycles (Program 4, 30 s sonication—30 s latency). Bacterial lysis was controlled by microscopic observation. Cell lysates were subsequently centrifuged at 13,000×g for 10 min at 4°C. Supernatants were collected and treated with RNase and DNase and then analyzed by tandem mass spectrometry using a LTQ-Orbitrap Elite coupled with an Easy nLC II system (Thermo Scientific, Villebon-sur-Yvette, France). The samples were injected onto an enrichment

column (C18 PepMap100, Thermo Scientific, Villebon-sur-Yvette, France). Separation was realized with an analytical column needle (NTCC-360/100-5-153, NikkyoTechnos, Tokyo, Japan). The mobile phase consisted of H₂O/0.1% FA (buffer A) and ACN/FA 0.1% (buffer B). Tryptic peptides were eluted at a flowrate of 300 nL/min using a three-step linear gradient: from 2% to 40% B over 25 min. The mass spectrometer was operated in positive ion mode with a capillary voltage and a source temperature set at 1.5 kV and 275°C, respectively. The samples were analyzed using the collision induced dissociation method. The first scan (MS spectra) was recorded in the Orbitrap analyzer ($R = 60,000$) in the mass range m/z 400–1800. The 20 most intense ions were then selected for MS2 experiments. Singly charged species were excluded for MS2 analysis. Dynamic exclusion of already fragmented precursor ions was applied for 30 s, with a repeat count of 1, a repeat duration of 30 s, and an exclusion mass width of ± 10 ppm. Fragmentation occurred in the linear ion trap analyzer with collision energy of 35. All measurements in the Orbitrap analyzer were performed with on-the-fly internal recalibration (lock mass) at m/z 445.12002 (polydimethylcyclsiloxane). Raw data files were processed using Proteome Discoverer 1.3 software (Thermo Scientific, Villebon-sur-Yvette, France). Peak lists were searched using the MASCOT search engine (Matrix Science, Boston, Massachusetts) against the database Swiss Prot database. Searches were performed with the following parameters: 1 missed trypsin cleavage site allowed; variable modifications: carbamidomethylation of cysteine, and oxidation of methionine; mass tolerance on parent and daughter ions: 10 ppm and 0.5 Da, respectively. Only proteins represented by more than one peptide sequence, by a minimum of a twofold variation and found in the three repeats in each medium were retained. Each protein identification was validated by an ANOVA test. All identified proteins were classified in regard to their function using UniProt (<https://www.uniprot.org>) and EMBL-EBI InterPro (<https://www.ebi.ac.uk/interpro>).

2.8 | Statistical treatment of the data

The data were analyzed using the Mann–Whitney non parametric criterion. Graph plotting and calculation of the Mann–Witney criterion were carried out using Microsoft Excel 2007 (R software). The differences between experimental and control variants were considered reliable at confidence coefficient >95%.

3 | RESULTS

3.1 | Acneic and non acneic strains of *C. acnes* are adapted to different environments

When the RT4 acneic and RT6 non acneic strains of *C. acnes* were grown in brain-heart infusion (BHI), RCM, and sebum-like medium (SLM) their behavior was markedly different. The RT4 acneic strain showed a maximal biomass formation and shorter generation time in SLM (Figure 1a). In RCM, its generation time was equivalent but

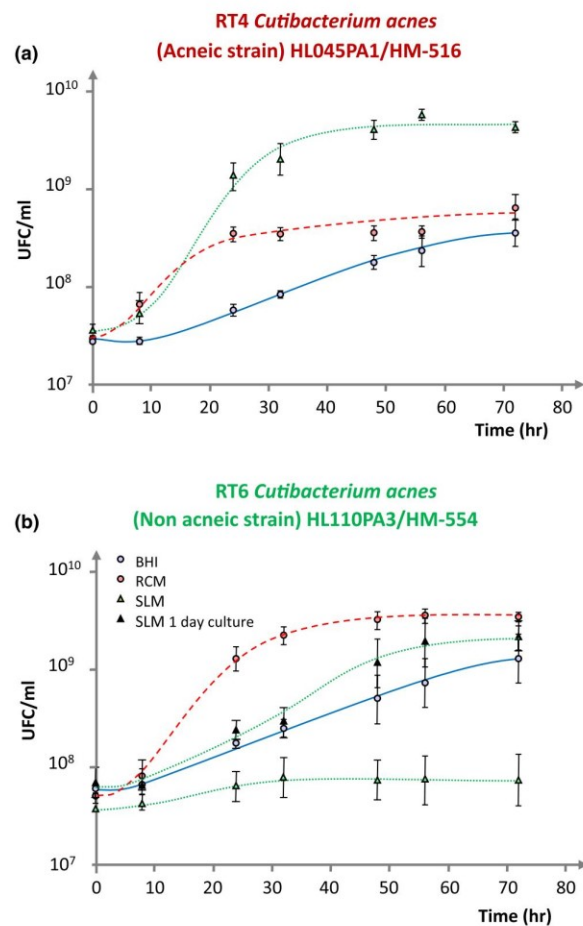


FIGURE 1 Comparative growth kinetics of RT4 acneic (a) and RT6 non acneic (b) strains of *Cutibacterium acnes* in brain-heart infusion (BHI) —○—, reinforced clostridial medium (RCM) —●— and sebum-like medium (SLM) after 3 days —▲— and 1 day —▲— preculture in RCM. Results are the mean \pm SEM of a minimum of three independent experiments.

the stationary growth phase was reached more rapidly and the total biomass formed was decreased (1 Log unit). The acneic strain was hardly growing in BHI, although after 70 hr of culture it reached a final biomass close to that obtained in RCM after 20 hr. The behavior of the RT6 non acneic strain was at the opposite. The highest biomass formation and shorter generation time were noted when this bacterium was grown in RCM (Figure 1b). Conversely these strains were almost unable to multiply in SLM. Growth was observed in BHI, although it remained much slower than in RCM. It should be noticed that all these studies were realized using bacteria obtained from 3 days old precultures, that is, in late stationary growth phase. When the same experiment was realized using 1-day-old precultures, that is, bacteria in earlier development phase, in SLM the RT6 non acneic strain showed a much more rapid growth kinetic and an important biomass formation which after 70 hr was close to that obtained in RCM.

3.2 | The polarity and Lewis acid/base surface properties of acneic and non acneic strains of *C. acnes* are modified by the growth medium

As the two strains of *C. acnes* showed totally different growth kinetics in normal and lipid rich growth media, we postulated that their surface polarity should be modified. This was investigated by the microbial affinity to solvents (MATS) technique. Using bacteria grown in BHI, we observed that the RT4 acneic strain showed a high affinity to solvents, particularly to apolar ones such as decane and hexadecane, whereas the affinity to ethyl acetate, a less hydrophobic solvent, was more limited (Figure 2a). The affinity of RT4 to chloroform can be explained by the Lewis basic character of its surface, as also indicated by its high affinity to decane. The surface properties of the RT6 non acneic strain grown in BHI were markedly different, with a low affinity to chloroform and ethyl acetate and a minimal affinity to hexadecane and decane. As a consequence, it appears that the RT6 strain grown in BHI was presenting a polar (low hydrophobicity) and intermediate Lewis basic/acid surface. Growing the RT4 acneic strain in RCM was leading to a reinforcement of its hydrophobic surface character with an affinity to the four solvents >75% (Figure 2b). As indicated by the absence of affinity to a specific solvent, these bacteria did not show basic or acid Lewis character. As in BHI, the RT6 strain grown in RCM showed a low hydrophobicity surface although its affinity to hexadecane and decane was increased. The major evolution of RT6 strain in RCM was the disappearance of its surface Lewis basic/acid character.

3.3 | The biofilm formation activities of acneic and non acneic strains of *C. acnes* show opposite evolutions in regard to the medium polarity

The biofilm formation activity of the RT4 acneic strain was favored when it was grown in the more polar medium, namely BHI (Figure 3).

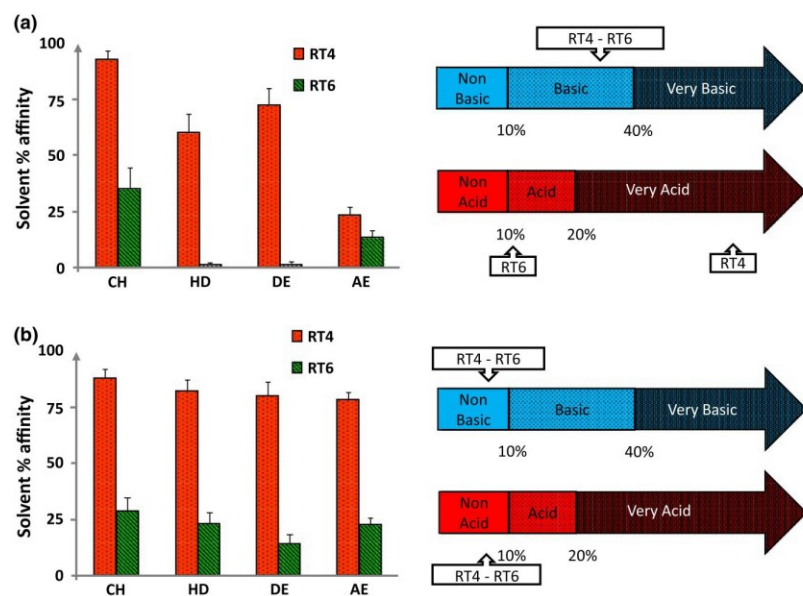
It was decreased when the bacterium was exposed to RCM and very low when it was produced in SLM. The behavior of the non acneic strain RT6 was the opposite with a low production of biofilm in BHI, higher in RCM, and maximal in SLM. There was consequently a complete antinomy between the surface polarity of the bacteria and their biofilm formation activity in the different media. Indeed, we observed a higher biofilm formation activity of the RT4 hydrophobic acneic strain in the more hydrophilic medium (BHI) and conversely a higher biofilm formation activity of the RT6 non acneic strain in the more hydrophobic medium (SLM).

3.4 | Cytotoxicity, inflammatory, and β -defensin 2 inducing potential of acneic and non acneic strains of *C. acnes* are poorly affected by growth conditions

The cytotoxicity of the two strains was studied on HaCaT keratinocytes by assay of LDH released using bacteria at an MOI = 50. Even in these conditions of high infection level, the two *C. acnes* strains showed limited cytotoxicity (Figure 4a). Bacteria were tested at higher concentrations (MOI = 100 and 200) but no increase in cytotoxicity was observed (*Data not shown*). Moreover, in all tested conditions, no difference of cytotoxicity was observed between acneic and non acneic bacteria. When bacteria were grown in BHI their cytotoxicity was close to the basal values of HaCaT spontaneous cell death. Bacteria grown in RCM showed a higher cytotoxicity, nevertheless, this level remained low, with a mean cell death between 19% and 23%. Bacteria grown in SLM showed a cytotoxicity of the same order as observed in RCM. Consequently, it appears that there was no correlation between the clinical character of the bacterium (acneic or not), its affinity for polar or apolar media, and its cytotoxic activity.

Considering that acne is more associated to inflammation than to cell death, we decided to test the effect of the two strains on IL8 as

FIGURE 2 Affinity to solvents and Lewis acid/base surface properties of ribotype 4 (RT4) acneic and ribotype 6 (RT6) non acneic (RT6) strains of *Cutibacterium acnes* grown in (a) brain-heart infusion medium (BHI) or (b) reinforced clostridial medium (RCM). Partition between water and solvents of different polarities (left) and Lewis acid-base values (right) of RT4 and RT6 strains of *C. acnes* was studied by the MATS technique using chloroform (CH), hexadecane (HD), Decane (DE), and ethyl acetate (EA). Results are representative of five independent experiments



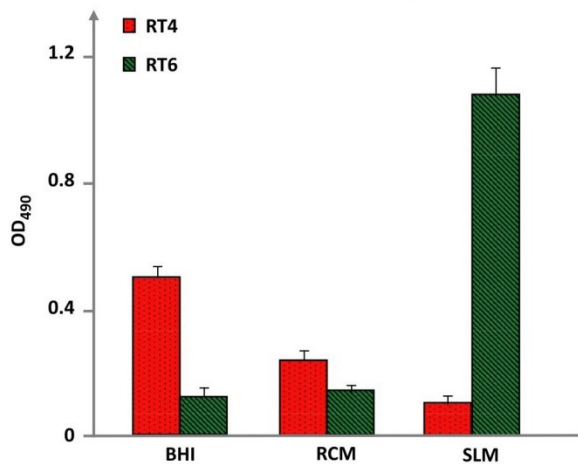


FIGURE 3 Biofilm formation activity of RT4 acneic and RT6 non acneic strains of *Cutibacterium acnes* grown in brain-heart infusion (BHI), reinforced clostridial medium (RCM), and sebum-like medium (SLM). Biofilm formation was measured by the crystal violet technique. Results are representative of three independent experiments

a marker of inflammation (Figure 4b). In the absence of bacteria, the basal production of IL8 by HaCaT keratinocytes was undetectable. Exposure to acneic or non acneic *C. acnes* was clearly associated to an increase in IL8 secretion. However, the production of IL8 induced by bacteria was not modified according to the strain or its growth conditions suggesting that the culture medium has no influence on the bacterial inflammatory potential. Nevertheless, in all cases, the RT4 acneic strain showed a higher IL8 inducing potential than the RT6 non acneic strain. This difference was particularly significant when the bacteria were grown in SLM. Interleukin 1 α production was also assayed as a marker of early inflammatory response but the detectable quantity was very low and no variation was observed between the strains and growth conditions (*Data not shown*).

As keratinocytes generally react to bacteria by releasing antimicrobial peptides, we also investigated the effect of RT4 and RT6 *C. acnes* on β -defensin 2 (HBD2) secretion by HaCaT cells (Figure 4c). In the absence of bacterial stimulation, the amount of HBD2 produced by HaCaT cells was minimal (between 135 and 220 pg/ml). Exposure to acneic or non acneic *C. acnes* resulted into a marked increase in HBD2. The effects of the non acneic strain were systematically lower than that of the acneic strain, but the differences were not significant. Moreover, there was no visible influence of the growth medium.

3.5 | Acneic and non acneic strains of *C. acnes* express growth medium dependent proteins

In order to go further into the metabolic influences of growth conditions on RT4 and RT6 *C. acnes* strains, a proteomic analysis was realized by nano LC-MS/MS on total proteins expressed by bacteria in BHI, RCM, and SLM. Each strain showed a central core of common

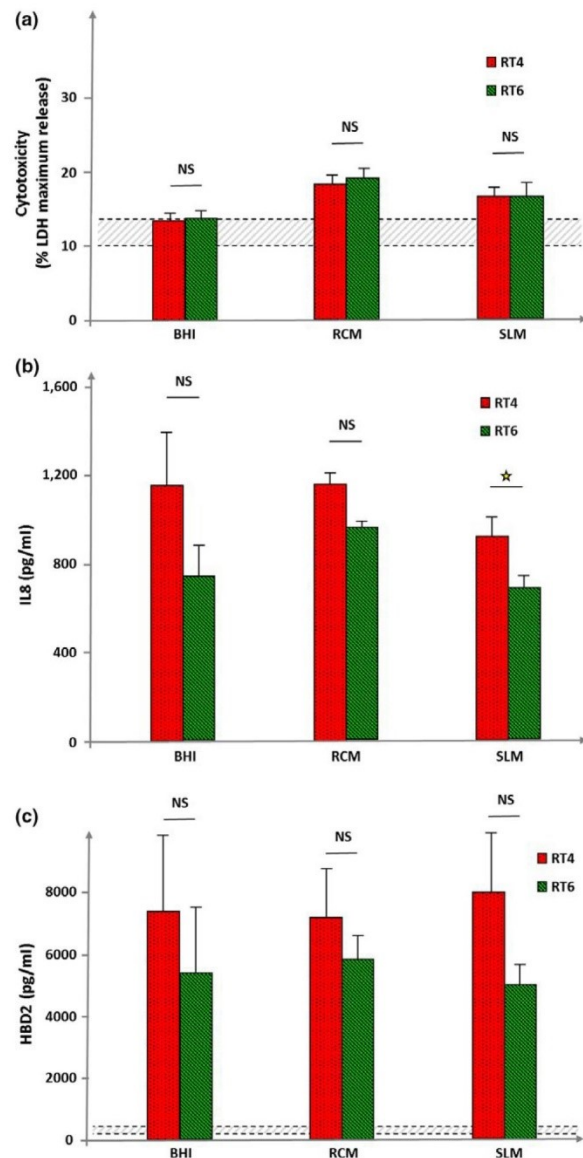


FIGURE 4 Cytotoxicity, inflammatory, and β -defensin 2 inducing potential of RT4 acneic and RT6 non acneic strains of *Cutibacterium acnes* grown in brain-heart infusion (BHI), reinforced clostridial medium (RCM), and sebum-like medium (SLM). Cytotoxicity (a) was measured by assay of lactate dehydrogenase (LDH) released by HaCaT keratinocytes after exposure to bacteria. Cytotoxicity is expressed as percentage of maximal LDH release obtained by total lysis of cultured keratinocytes using Triton X100. Dotted lines indicate the mean spontaneous cell death percentage in control cultures. The inflammatory response of HaCaT keratinocytes after exposure to bacteria (b) was measured by assay of interleukin 8 (IL8) released in the culture medium. IL8 secretion was not detectable in control conditions. Human β -defensin 2 (HBD2) secretion by HaCaT keratinocytes was measured in control cultures (bottom dotted line) and lysed cells (top dotted line) and after exposure to bacteria grown in the different media. Results are the mean \pm SEM of a experiments (NS: not significantly different; * = $p < 0.05$)

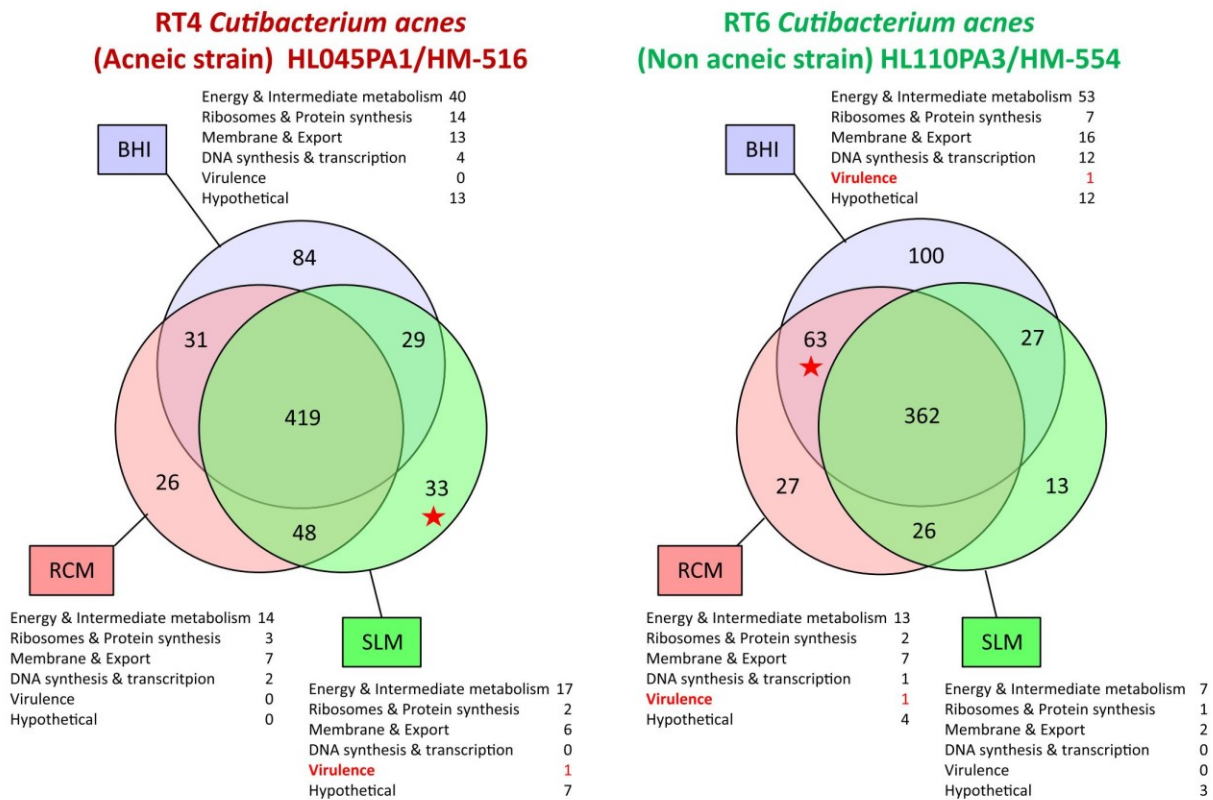


FIGURE 5 Venn diagrams illustrating the number of common and specific proteins expressed by RT4 acneic and RT6 non acneic strains of *Cutibacterium acnes* grown in brain-heart infusion (BHI), reinforced clostridial medium (RCM), and sebum-like medium (SLM). Proteins were classified according to their potential functions. The complete list of proteins expressed in each medium and specifically found only in BHI, RCM, or SLM by RT4 and RT6 strains of *C. acnes* is provided as Data S1 and Data S2

proteins and a limited number of specific for each growth medium (Figure 5). For the RT4 acneic strain, the core included a mean of 419 proteins whereas 84 were specifically expressed in BHI, 26 in RCM, and 33 in SLM. These proteins included essentially intermediate metabolism enzymes but also membrane and export proteins and, in a lower extend, factors involved in DNA and protein synthesis or regulation. We were particularly interested to visualize the presence of triacylglycerol lipase when the RT4 acneic strain was grown in SLM and not in BHI or RCM. For the RT6 non acneic strain, the common core included a mean of 362 proteins whereas 100 were specific of BHI, 27 of RCM, and 13 of SLM. These proteins were shared in the same categories as in the RT4 strain. We noted that the RT6 strain overexpressed a CAMP factor, typically associated to pore formation and virulence expression, when it was grown in BHI and RCM. Conversely, this factor was not detected in the proteome of SLM bacteria. The RT6 strain did not express triacylglycerol lipase in any of the tested growth conditions. GAPDH, a factor typically involved in *C. acnes* adhesion and virulence was not never found in the proteome of the RT4 and RT6 strains. The complete list of the molecules identified in the proteome of *C. acnes* (RT4) HL045PA1/HM-516, and (RT6) HL110PA3/HM-554 is presented in Data S1 and Data S2.

4 | DISCUSSION

Cutibacterium acnes is an important member of the human skin microbiota (Christensen & Brüggemann, 2014). Although the taxonomy of this species was recently revised (Scholz & Kilian, 2016), *C. acnes* remains heterogeneous and has been sub-divided in six principal phylotypes (Dagnelie et al., 2018). In skin, bacteria such as the RT4 HL045PA1/HM-516 (phylotype IA₁) appear predominantly associated to acne, whereas strains such as the RT6 HL110PA3/HM-554 (Phylotype II) are found on healthy skin areas (Fitz-Gibbon et al., 2013). BHI, classically proposed by strain libraries for *C. acnes* culture, showed mediocre performances although both strains were capable to use it. However, as observed herein, these two strains are presenting important differences of affinity in regard to culture media. Whereas the optimal growth medium of the RT4 acneic strain was SLM, that is, a medium supplemented with lipids aimed at representing sebum, the RT6 non acneic strain showed maximal growth in RCM, a protein rich medium but containing minimal amounts of lipids. Moreover, the RT4 strain was capable to grow in RCM, whereas the RT6 strain was almost unable to use SLM, at least when the inoculum was prepared from a 3 days old preculture. Indeed, when

the inoculum was made from a 1-day-old preculture, that is, with bacteria in exponential growth phase, the RT6 strain was capable to grow in SLM and even better than in BHI. This suggests that bacteria in exponential growth phase, which show a higher metabolic activity, have a better adaptability than bacteria in stationary phase. These results suggest that acneic and non acneic strains are adapted to very different ecological niches although these results could also reflect more strain related differences.

These observations suggest that acneic and non acneic strains are adapted to different lipidic environments, we realized MATS studies in order to evaluate the surface polarity of these bacteria. In BHI, the RT4 strain showed a high affinity to apolar solvents and this characteristic was reinforced when it was grown in RCM. This is indicating that the surface of this strain is highly hydrophobic. In addition, whereas it was showing a very acid character and then surface charges when it was grown in BHI, in RCM it was neither basic nor acid, suggesting a total absence of ionized residues. Surface acidic polysaccharides (Nagaoka et al., 1985), peptidoglycans (Kamisango, Fujii, Yanagihara, Mifuchi, & Azuma, 1983), lipoglycans (Whale, Sutcliffe, Morrisson, Pretswell, & Emmison, 2004), and proteins (Yu et al., 2015) have been identified in *C. acnes* but its cell wall lipidome remains poorly documented. This study suggests that apolar residues should represent the essential of the surface in acneic *C. acnes* strains and this character should be regulated by the microenvironment. The very hydrophobic *C. acnes* RT4 surface can even interrogate on the capacity of this bacterium to scavenge lipids from its environment as observed in many bacterial species (Fozo & Rucks, 2016). On the contrary, the non acneic *C. acnes* RT6 strain showed limited affinity to solvents, and particularly when it was grown in BHI, with an almost absence of affinity for the more apolar solvents. Consequently, it appears that the RT6 strain cell wall should include essentially polar molecules. However, as observed with the RT4 strain, when the *C. acnes* RT6 strain was grown in RCM, it loosed its basic/acid character suggesting the absence of ionized residues.

This difference of affinity for lipidic or non lipidic environments and surface polarity of acneic and non acneic strains is coherent with results of biofilm formation activity. Indeed, when the RT4 strain was grown in the more polar medium (BHI) it was forming biofilm in abundance whereas this activity was reduced in RCM and even more in SLM. Biofilm is a defence mechanism for bacteria and a strategy to resist in unfavorable environments (Zhurina, Gannesen, Zdorovenko, & Plakunov, 2014), as for the RT4 in BHI. The same was observed, but at the opposite, with the RT6 strain. Indeed, the RT6 strain was forming a minimum of biofilm in BHI and RCM, but a large amount when it was grown in a lipid rich medium such as SLM, that is, a medium poorly adapted to its polar character. Then, in *C. acnes*, the biofilm formation activity appears clearly related to its surface properties and conditioned by its environment. The mechanisms underlying this balance between biofilm or planktonic development remain to be investigated in *C. acnes*, particularly in regard to a possible role of c-di-GMP and cAMP, as demonstrated in other bacterial species (Bouffartigues et al., 2015).

Unexpected results were obtained when cytotoxicity studies were realized. Indeed, acneic and non acneic *C. acnes* strains

showed an equal cytotoxicity whatever was the growth medium employed. Moreover, their cytotoxic activity remained very low, close to the basal values when the bacteria were grown in BHI. A marginal increase was observed when the bacteria were grown in RCM or SLM. Then, the cytotoxicity, or presently the absence of cytotoxicity of acneic and non acneic *C. acnes* appears independent of their surface properties and growth conditions. However, *C. acnes* is not considered as a real pathogen and its role in acne is generally attributed to its triglyceride lipase activity leading to the production of acidic metabolites and inflammation (Holland et al., 2010). Then, IL8 was used as a marker of inflammation in HaCaT keratinocytes to investigate the potential differences between acneic and non acneic *C. acnes* grown in polar or apolar media. IL8 assays showed that the acneic RT4 strain was presenting a higher inflammatory activity than the RT6 strain. However, this effect was not modified following the bacterial growth medium and thus the lipidic environment. Interleukin 1 α assays revealed that the production of this molecule by HaCaT cells in our experimental conditions was very low and no increase due to the bacteria was noted. Other cytokines were not assayed but it should be interesting to perform a more complete microarray study. Then, considering the present results the inflammatory potential of *C. acnes* appears as an intrinsic property, unrelated to its surface polarity. As antimicrobial peptides can be also stimulated by commensal or non commensal bacteria, acneic and non acneic strains of *C. acnes* were studied in regard to their capacity to stimulate HBD2 secretion by keratinocytes. The behavior of the two bacteria was consistent with our previous results on cytotoxicity and no influence of the culture conditions was observed. However, it remains interesting to note that the acneic RT4 strain systematically induced a higher production of HBD2 than the non acneic RT6 strain, although the difference was not significant.

The proteomic analysis of bacteria grown in the different media provides some explanations on their behavior in regard to eukaryotic cells. The acneic RT4 strain showed a central core of proteins (74%–80% of the total) expressed independently of the culture conditions. These proteins are involved in energy and intermediate metabolism, ribosomes and protein synthesis, membrane structure, and export as well as DNA synthesis and transcription. However, no molecule classically involved in *C. acnes* virulence was found in this central core. Expression of triacylglycerol lipase, one of the principal virulence factor of *C. acnes* (Holland et al., 2010), was only detected in the RT4 strain proteome when it was grown in SLM. The absence of known virulence factors in the proteome of bacteria grown in BHI or RCM is in agreement with their very limited virulence. Detection of triacylglycerol lipase exclusively by bacteria grown in SLM confirms the tropism of this strain for this lipid rich medium and suggests that in vivo, these bacteria should require the environment of sebaceous glands to express their virulence factors. However, the absence of cytotoxicity of this strain should appear incoherent with the expression of this major virulence factor. In fact, this should be explained by the requirement of host molecules, such as acid sphingomyelinase, for

C. acnes virulence expression as shown by Nakatsuji, Tang, Zhang, Gallo, and Huang (2011), and it is not obvious that in our experimental conditions HaCaT keratinocytes express this enzyme in sufficient amount. In addition, other *C. acnes* virulence factors were not detected in the proteome of this strain. The non acneic RT6 strain also showed a central core of proteins expressed in the three tested media. It varied between 65% and 84% of the total in BHI and SLM, respectively, and appears more influenced by cultures conditions than for the RT4 strain. Proteins dispatched in the same categories as for the RT4 acneic strain. The unique virulence factors detected, in this strain was the CAMP co-hemolytic enzyme, and it was found only in the proteome of bacteria grown in BHI and RCM. No known *C. acnes* virulence factor was found in the proteome of the RT6 strain grown in SLM. These results are in agreement with the data presented in Figure 1 indicating that the non acneic strain RT6 is not adapted to a lipidic environment. Moreover, they suggests that the RT4 and RT6 strains refer to different ecological niches although they were presented as collected from the same environment (nose pilosebaceous units, Fitz-Gibbon et al., 2013). In fact, it appears that for a better understanding of bacteria interaction with skin, it should be necessary to be more precise in term of localization when bacteria are collected. On the basis of its physiological requirements, the non acneic RT6 strain, which shows relative tolerance to oxygen, should naturally inhabit the surface of the stratum corneum and upper part of the hair follicle. Conversely, the RT4 acneic strain, which behaves as an anerobic bacterium, is perfectly adapted to grow in the sebaceous glands. This tropism, as well as its higher relative inflammation potential is perfectly in coherence with an involvement in acne etiology.

Taken together the present data demonstrate that the in vitro study of the acneic potential of *C. acnes* requires the use of specific media which are necessary for the bacterium to express its pathogenic activity. This is also revealing that it should be essential to look more in details at the precise localization of bacterial strains within the different region of the skin and its appendages.

ACKNOWLEDGMENTS

This work was supported by Evreux Porte de Normandie, Region Normandie, and European Union (FEDER). AG is recipient of a Campus France Grant and his work was partially funded by program of Ministry of Science and Higher education of Russian Federation. LMSM is a member of the cluster Cosmetic Valley and of CNRS GDR 3711 Cosm'Actifs.

CONFLICT OF INTERESTS

The authors have the following interests: This work was supported by public funds obtained from Evreux Porte de Normandie, Region Normandie, and European Union (FEDER). Luc Lefeuvre is employed by the Dermatologic Laboratories Uriage. There are no patents, products in development of marketed products to

declare. This does not alter the authors' adherence to all policies on sharing data and materials, as detailed online in the guide for authors.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

VB, AG, MR, JH, and CD-P performed the experiments, analyzed the data and wrote the draft of the manuscript. YK-G and LL supervised the work. MGJF headed funding organization, supervised the work, and assisted for manuscript writing. All authors read and approved the final manuscript.

ETHICS STATEMENT

None required.

DATA ACCESSIBILITY

All data are provided in full in the results section of this paper. The complete list of proteins expressed by bacteria in different media is provided in Data S1 and Data S2.

ORCID

Marc G. J. Feuilloley  <https://orcid.org/0000-0001-6467-4336>

REFERENCES

- Bellon-Fontaine, M., Rault, J., & van Oss, C. (1996). Microbial adhesion to solvents: A novel method to determine the electron-donor/electron-acceptor or Lewis acid-base properties of microbial cells. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 7, 47–53. [https://doi.org/10.1016/0927-7765\(96\)01272-6](https://doi.org/10.1016/0927-7765(96)01272-6)
- Bouffartignes, E., Moscoso, J., Duchesne, R., Rosay, T., Fito-Boncompte, L., Gicquel, G., ... Chevalier, S. (2015). The absence of the *Pseudomonas aeruginosa* OprF protein leads to increased biofilm formation through variation in c-di-GMP level. *Frontiers in Microbiology*, 6, 630. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00630>
- Brüggemann, H., Lomholt, H. B., & Kilian, M. (2012). The flexible gene pool of *Propionibacterium acnes*. *Mobile Genetic Elements*, 2, 145–148. <https://doi.org/10.4161/mge.21204>
- Brzuskiewicz, E., Weiner, J., Wollherr, A., Thürmer, A., Hüpeden, J., Lomholt, H. B., ... Brüggemann, H. (2011). Comparative genomics and transcriptomics of *Propionibacterium acnes*. *PLoS One*, 6, e21581. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0021581>
- Catroux, P., Billoni, N., Cotovio, J., Buan, B., & Rubinstenn, G. (2005). Cosmetic composition that mimics sebum and the use thereof. *United States Patent Application Publication US*, 2005/0175646, A1.
- Christensen, G. J., & Brüggemann, H. (2014). Bacterial skin commensals and their role as host guardians. *Beneficial Microbes*, 5, 201–215. <https://doi.org/10.3920/BM2012.0062>
- Coenye, T., Honraet, K., Rossel, B., & Nelis, H. J. (2008). Biofilms in skin infections: *Propionibacterium acnes* and *acne vulgaris*. *Infectious Disorders—drug Targets*, 8, 156–159. <https://doi.org/10.2174/1871526510808030156>
- Dagnelie, M. A., Khamari, A., Dréno, B., & Corvec, S. (2018). *Cutibacterium acnes* molecular typing: Time to standardize the method. *Clinical Microbiology and Infection*, 24, 1149–1155. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.03.010>

- Fitz-Gibbon, S., Tomida, S., Chiu, B., Nguyen, L., Du, C., Liu, M., ... Li, H. (2013). *Propionibacterium acnes* strain populations in the human skin microbiome associated with acne. *Journal of Investigative Dermatology*, 133, 2152–2160. <https://doi.org/10.1038/jid.2013.21>
- Fozo, E. M., & Rucks, E. A. (2016). The making and taking of lipids: The role of bacterial lipid synthesis and the harnessing of host lipids in bacterial pathogenesis. *Advances in Microbial Physiology*, 69, 51–155. <https://doi.org/10.1016/bs.ampbs.2016.07.001>
- Holland, C., Mak, T. N., Zimny-Arndt, U., Schmid, M., Meyer, T. F., Jungblut, P. R., & Brüggemann, H. (2010). Proteomic identification of secreted proteins of *Propionibacterium acnes*. *BMC Microbiology*, 10, 230. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-10-230>
- Kamisango, K.-I., Fujii, H., Yanagihara, Y., Mifuchi, I., & Azuma, I. (1983). Structures of peptidoglycans of *Propionibacterium*. *Microbiology and Immunology*, 27, 635–640. <https://doi.org/10.1111/j.1348-0421.1983.tb00625.x>
- McDowell, A. (2017). Over a decade of recA and tly gene sequence typing of the skin bacterium *propionibacterium acnes*: What have we learnt? *Microorganisms*, 6, E1, <https://doi.org/10.3390/microorganisms6010001>
- McDowell, A., Barnard, E., Liu, J., Li, H., & Patrick, S. (2016). Emendation of *Propionibacterium acnes* subsp. *acnes* (Deiko et al. 2015) and proposal of *Propionibacterium acnes* type II as *Propionibacterium acnes* subsp. *defendens* subsp. nov. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 66, 5358–5365. <https://doi.org/10.1099/ijsem.0.001521>
- N'Diaye, A. R., Leclerc, C., Kentache, T., Hardouin, J., Duclairoir Poc, C., Konto-Ghiorghi, Y., ... Feuilloley, M. G. J. (2016). Skin-bacteria communication: Involvement of the neurohormone calcitonin gene related peptide (CGRP) in the regulation of *Staphylococcus epidermidis* virulence. *Scientific Reports*, 6, 35379. <https://doi.org/10.1038/srep35379>
- Nagaoka, M., Kamisango, K., Fujii, H., Uchikawa, K., Sekikawa, I., & Azuma, I. (1985). Structure of acidic polysaccharide from cell wall of *Propionibacterium acnes* strain C7. *Journal of Biochemistry*, 97, 1669–1678. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.jbchem.a135225>
- Nakatsuji, T., Tang, D. C., Zhang, L., Gallo, R. L., & Huang, C. M. (2011). *Propionibacterium acnes* CAMP factor and host acid sphingomyelinase contribute to bacterial virulence: Potential targets for inflammatory acne treatment. *PLoS One*, 6, e14797. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0014797>
- O'Toole, G. A. (2011). Microtiter dish biofilm formation assay. *Journal of Visualized Experiments*, 47, 2437. <https://doi.org/10.3791/2437>
- Picot, L., Chevalier, S., Abdelmoula, S., Merieau, A., Guerillon, J., Leroux, P., ... Feuilloley, M. G. J. (2003). Cytotoxic effects of the *Pseudomonas fluorescens* lipopolysaccharide in neurons and glial cells. *Microbial Pathogenesis*, 35, 95–106. [https://doi.org/10.1016/S0882-4010\(03\)00092-5](https://doi.org/10.1016/S0882-4010(03)00092-5)
- Scholz, C. F., & Kilian, M. (2016). The natural history of cutaneous propionibacteria, and reclassification of selected species within the genus *Propionibacterium* to the proposed novel genera *Acidipropionibacterium* gen. nov., *Cutibacterium* gen. nov. and *Pseudopropionibacterium* gen. nov. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 66, 4422–4432. <https://doi.org/10.1099/ijsem.0.001367>
- Spittaels, K. J., & Coenye, T. (2017). Developing an *in vitro* artificial sebum model to study *Propionibacterium acnes* biofilms. *Anaerobe*, 49, 21–29. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2017.11.002>
- Stefaniak, A. B., Harvey, C. J., & Wertz, P. W. (2010). Formulation and stability of a novel artificial sebum under conditions of storage and use. *International Journal of Cosmetic Science*, 32, 347–355. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2494.2010.00561.x>
- Wertz, P. W. (2009). Human synthetic sebum formulation and stability under conditions of use and storage. *International Journal of Cosmetic Science*, 31, 21–25. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2494.2008.00468.x>
- Whale, G. A., Sutcliffe, I. C., Morrisson, A. R., Pretswell, E. L., & Emmison, N. (2004). Purification and characterisation of lipoglycan macroamphiphiles from *Propionibacterium acnes*. *Antonie van Leeuwenhoek*, 86, 77–85. <https://doi.org/10.1023/B:ANTO.0000024911.67625.27>
- Yu, Y., Champera, J., & Kim, J. (2015). Analysis of the surface, secreted, and intracellular proteome of *Propionibacterium acnes*. *EuPA Open Proteomics*, 9, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.euprot.2015.06.003>
- Zhurina, M. V., Gannesen, A. V., Zdorovenko, E. L., & Plakunov, V. K. (2014). Composition and functions of the extracellular polymer matrix of bacterial biofilms. *Microbiology*, 83, 713–722. <https://doi.org/10.1134/S002626171406023X>

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information may be found online in the Supporting Information section at the end of the article.

How to cite this article: Borrel V, Gannesen AV, Barreau M, et al. Adaptation of acneic and non acneic strains of *Cutibacterium acnes* to sebum-like environment. *MicrobiologyOpen*. 2019;e841. <https://doi.org/10.1002/mbo3.841>

Article 3

Résumé article 3: Acné et stress: impact des catécholamines sur *Cutibacterium acnes*

Cutibacterium acnes (précédemment *Propionibacterium acnes*), est une bactérie caractérisée par une importante variabilité génomique, avec quatre sous-classes et six ribotypes (RT) majeurs. La peau est le plus grand organe neuroendocrinien du corps humain et beaucoup d'hormones et de neurohormones cutanées ont été montrées capables de moduler la physiologie de *C. acnes*. Dans cette étude, nous nous sommes intéressés aux effets des catécholamines, *i.e.* l'épinéphrine (Epi) et la norépinéphrine (Nepi), sur une souche acnéique RT4 et une souche non acnéique RT6 de *C. acnes*. L'Epi et la Nepi (10^{-6} M) n'ont pas d'impact sur la croissance de ces souches. Cependant, mesuré par la technique du cristal violet, l'Epi entraîne une augmentation de la formation de biofilm par les souches acnéique RT4 et non acnéique RT6, tandis que la Nepi est seulement active sur la souche acnéique RT4. Les mêmes résultats ont été obtenus par microscopie confocale pour la souche acnéique RT4 mais aucun effet des catécholamines n'a été observé pour la souche non acnéique RT6. Cependant, cette souche est quand même sensible aux catécholamines car l'Epi et la Nepi sont capables de moduler sa polarité de surface. En revanche, ces facteurs sont incapables d'induire des changements significatifs des propriétés de surface et de l'intégrité membranaire de ces bactéries, comme vérifié par cytométrie de flux. D'autre part, l'Epi et la Nepi n'ont aucun impact sur la cytotoxicité et le potentiel inflammatoire de ces bactéries sur une lignée cellulaire de sébocytes, mais la souche acnéique RT4 traitée à l'Epi ou la Nepi entraîne une augmentation limitée mais significative de la production de lipides par les sébocytes. De façon intéressante, l'eau thermale d'Uriage, utilisée depuis le XIX^e siècle pour traiter des maladies inflammatoires de la peau, est capable de moduler la formation de biofilms par la souche acnéique RT4 de *C. acnes* en présence d'Epi et de Nepi. Les effets observés avec les catécholamines sont supportés par l'identification dans le génome de *C. acnes* d'une protéine montrant une homologie avec le récepteur de l'Epi et de la Nepi chez *Escherichia coli* et les eucaryotes. Cette étude montre pour la première fois un lien direct entre des médiateurs du stress (Epi et Nepi) et la formation de biofilm de *C. acnes* et offre une nouvelle vision des liens potentiels entre l'acné et le stress.

Acne and stress: impact of catecholamines on *Cutibacterium acnes*

Valérie Borrel¹, Pauline Thomas¹, Chloé Catovic¹, Pierre-Jean Racine¹, Yoan Koutou-Ghiorghi¹, Luo Lefeuve², Cécile Duclatrot-Poo¹, Christos Zouboulis³, Maro G. Feuilleley^{1*}

¹EA4312 Laboratoire de Microbiologie Signaux et Microenvironnement, Université de Rouen, France, ²Independent researcher, France, ³Medizinische Hochschule Brandenburg Theodor Fontane, Germany

Submitted to Journal:
Frontiers in Medicine

Specialty Section:
Dermatology

Article type:
Original Research Article

Manuscript ID:
464172

Received on:
04 Apr 2019

Revised on:
04 Jun 2019

Frontiers website link:
www.frontiersin.org

Conflict of interest statement

The authors declare a potential conflict of interest and state it below

The authors have the following interests. This work was supported by public funds obtained from Evreux Porte de Normandie, Region Normandie and European Union (FEDER). Luo Lefevre is employed by the Dermatologic Laboratories Uriage. There are no patents, products in development or marketed products to declare. This does not alter the authors' adherence to all policies on sharing data and materials, as detailed online in the guide for authors.

Author contribution statement

VB, PT and CC performed the experiments, analysed the data and wrote the draft of the manuscript. P-JR realized molecular modeling studies. YK-G, LL and CD supervised the work. CZ provided the sebocytes cell line. MGJF headed funding organization, supervised the work and assisted for manuscript writing and reviewing. All authors read and approved the final manuscript.

Keywords

Epinephrine, Norepinephrine, microbial endocrinology, Biofilm, bacterial surface polarity, Cytotoxicity, Inflammation

Abstract

Word count: 322

Cutibacterium acnes (former *Propionibacterium acnes*), is a bacterium characterized by high genomic variability with four subtypes and six major ribotypes. Skin is the largest neuroendocrine organ of the human body and many cutaneous hormones and neurohormones can modulate bacterial physiology. In the present study, we investigated the effect of catecholamines, i.e. epinephrine (Epi) and norepinephrine (Nepi), on two representative strains of *C. acnes* whose genome was fully sequenced, identified as RT4 acneic and RT6 non-acneic strains.

Epi and Nepi (10⁻⁶ M) had no impact on the growth of *C. acnes* but, as measured by the crystal violet technique, Epi increased RT4 and RT6 biofilm formation whereas Nepi was only active on the RT4 strain. Same results were obtained by confocal microscopy with the RT4 strain whereas no effect of both catecholamines was found on the RT6 strain. However, as shown by MATs tests, this strain is also sensitive to catecholamines since Epi and Nepi affect its surface polarity. Flow cytometry studies revealed that Epi and Nepi are unable to induce major changes of the bacterial surface properties and membrane integrity. As investigated by exposure of sebocytes to control or catecholamines treated bacteria, Epi and Nepi were without effect on the cytotoxicity and inflammatory potential of both *C. acnes* but stimulated their effect on sebocytes lipids synthesis. As Uriage spring thermal water was previously shown inhibiting biofilm production by *C. acnes*, its effect was tested after exposure of the bacteria to Epi and Nepi. The effect of thermal water on the response of *C. acnes* to catecholamines was depending of the surface where the biofilm was grown. The effect of catecholamines on *C. acnes* was completed by an *in silico* study which revealed the presence in the genome of *C. acnes* of a protein showing homology with the catecholamine receptor of *Escherichia coli* and eukaryotes. This study suggests that *C. acnes* should play a role of relay between stress mediators (catecholamines) and acne.

Contribution to the field

In the present study we show that epinephrine and norepinephrine can modulate the biofilm formation activity and surface properties of *C. acnes* and they effect on lipid production by sebocytes. We also show that these activities can be antagonized by thermal water classically used to treat acne. This study provides the first evidence that *C. acnes* should act as a relay in the induction of acne during stress.

Funding statement

This work was supported by Evreux Porte de Normandie, Region Normandie and European Union (FEDER).

Ethics statements

(Authors are required to state the ethical considerations of their study in the manuscript, including for cases where the study was exempt from ethical approval procedures)

Does the study presented in the manuscript involve human or animal subjects: No

Data availability statement

Generated Statement: All datasets generated for this study are included in the manuscript and the supplementary files.

In review

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24

Acne and stress: impact of catecholamines on *Cutibacterium acnes*

Valérie Borrel¹, Pauline Thomas¹, Chloé Catovic¹, Pierre-Jean Racine¹, Yoan Konto-Ghiorghi¹,
Luc Lefeuvre², Cécile Duclairoir-Poc¹, Christos C. Zouboulis³, and M.G.J. Feuilleley¹

1 Laboratory of Microbiology Signals and Microenvironment LMSM EA4312, University of Rouen
Normandy, Normandie Université, 27000 Evreux, France

2 R&D Uriage Dermatological Laboratory, 92200 Neuilly sur Seine, France

3 Departments of Dermatology, Venereology, Allergology, and Immunology, Dessau Medical Center,
Brandenburg Medical School Theodor Fontane, Dessau, Germany

Running Head: Effect of catecholamines on *C. acnes* biofilm formation

*Correspondence: Marc G.J. Feuilleley, Laboratory of Microbiology Signals and
Microenvironment (LMSM EA 4312), Normandie Université, University of Rouen, 55 rue Saint-
Germain 27000 Evreux, France.

Tel: 00 332 32 29 15 42 ; Fax : 00 332 32 29 15 50 ; E-mail: marc.feuilleley@univ-rouen.fr

Key words: epinephrine, norepinephrine, microbial endocrinology, biofilm, bacterial surface
polarity, cytotoxicity, inflammation

25 **ABSTRACT**

26 *Cutibacterium acnes* (former *Propionibacterium acnes*), is a bacterium characterized by high genomic
27 variability, consisting of four subtypes and six major ribotypes. Skin is the largest neuroendocrine organ of
28 the human body and many cutaneous hormones and neurohormones can modulate bacterial physiology.
29 Here, we investigated the effect of catecholamines, *i.e.* epinephrine and norepinephrine, on two
30 representative strains of *C. acnes*, of which the genome has been fully sequenced, identified as RT4 acneic
31 and RT6 non-acneic strains.

32 Epinephrine and norepinephrine (10^6 M) had no impact on the growth of *C. acnes* but epinephrine
33 increased RT4 and RT6 biofilm formation, as measured by crystal violet staining, whereas norepinephrine
34 was only active on the RT4 strain. We obtained the same results by confocal microscopy with the RT4
35 strain, whereas there was no effect of either catecholamine on the RT6 strain. However, this strain was
36 also sensitive to catecholamines, as shown by MATs tests, as epinephrine and norepinephrine affected its
37 surface polarity. Flow cytometry studies revealed that epinephrine and norepinephrine are unable to
38 induce major changes of bacterial surface properties and membrane integrity. Exposure of sebocytes to
39 control or catecholamine-treated bacteria showed epinephrine and norepinephrine to have no effect on
40 the cytotoxic or inflammatory potential of either *C. acnes* strains but to stimulate their effect on sebocyte
41 lipid synthesis. Uriage thermal spring water was previously shown to inhibit biofilm production by *C. acnes*.
42 We thus tested its effect after exposure of the bacteria to epinephrine and norepinephrine. The effect of
43 the thermal water on the response of *C. acnes* to catecholamines depended on the surface on which the
44 biofilm was grown. Finally, an *in-silico* study revealed the presence of a protein in the genome of *C. acnes*
45 that shows homology with the catecholamine receptor of *Escherichia coli* and eukaryotes.

46 This study suggests that *C. acnes* may play a role as a relay between stress mediators (catecholamines)
47 and acne.

48 INTRODUCTION

49 Catecholamines (epinephrine, norepinephrine and dopamine) are small cyclic compounds
50 derived from tyrosine. Known to be neurotransmitters and hormones in vertebrates, they can
51 also act on bacteria. This observation was the origin of the concept of "Microbial endocrinology",
52 *i.e.* the detection of human endocrine or neuroendocrine factors by microorganisms (1). The roots
53 of this concept come from the demonstration that the administration of epinephrine to patients
54 can induce a burst of preexisting bacterial infections (2). However, it was necessary to wait for
55 the studies of Lyte & Ernst (3), and later Sperandio *et al.* (4), before the scientific community
56 accepted that bacteria actually express specific catecholamine receptors. The first studies were
57 performed using *Escherichia coli* as a model, but it has now been demonstrated that many Gram-
58 negative and Gram-positive bacteria can respond to catecholamines (5-6). The concept of
59 microbial endocrinology was later broadened to a large variety of eukaryotic communication
60 molecules, ranging from cytokines to neuropeptides (7).

61 The interaction of catecholamines with bacteria has been particularly investigated in the
62 gastro-intestinal tract, where it was demonstrated that epinephrine and norepinephrine play an
63 important role in the stimulation of enteric pathogens, such as enterohemorrhagic *E. coli* (8). It
64 was also observed that the sympathetic neurotransmitter norepinephrine promotes expression
65 of PA-1 lectin/adhesin in *Pseudomonas aeruginosa*, resulting in an increase in adhesion to
66 colonocytes and the alteration of trans-epithelial permeability (9). *Pseudomonas fluorescens*, a
67 closely related species, responds similarly to epinephrine by destabilizing the intestinal epithelial
68 barrier (10). Thus, the sympathetic network of the gastrointestinal tract appears to be an essential
69 element of the gut microbiota-brain axis (11).

70 Skin harbors the second largest microbiota of the human body after the gut (12). Overall,
71 25 to 50% of sympathetic nerve terminals target skin effectors, making catecholamines the
72 principal autonomic skin neurotransmitters (13-14). Moreover, keratinocytes and melanocytes
73 themselves have the capacity to synthesize and metabolize catecholamines (15). Skin thus may
74 be a target, as well as an active element, in the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis
75 activated during stress (16). It has been recently demonstrated that cutaneous bacteria, including
76 *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas fluorescens*, *Bacillus cereus*,
77 and *Cutibacterium* (former *Propionibacterium*) *acnes* can sense and react to skin neuropeptides,
78 such as substance P, calcitonin gene related peptide, and natriuretic peptides (17-20). Thus, the
79 skin microbiota may be a relay in neurogenic inflammation (21). There is also an important link
80 between emotional stress and the onset or exacerbation of acne (22) and the role of *C. acnes* in
81 this context is widely discussed. *C. acnes* shows limited tolerance to oxygen and an affinity for
82 lipidic environments. It therefore essentially colonizes skin niches, such as hair follicles and
83 sebaceous glands, where it can form biofilms and develop at the immediate vicinity of capillary
84 vessels and nerve terminals (23). Skin neuropeptides and hormones can diffuse throughout this
85 microenvironment (21) and this motivated the study of the effect of local skin factors, such as
86 natriuretic peptides, on the growth and biofilm formation of *C. acnes* (20). However, the effect of
87 epinephrine and norepinephrine on *C. acnes* has not been formally investigated, although it has
88 been mentioned as unpublished data in a recent review (6). In addition, *C. acnes* is a highly
89 heterogeneous species and a precise study would require differentiating the responses of acneic
90 and non-acneic strains, as clearly defined by Fitz-Gibbon *et al.* (24).

91 Here, we compared the effect of epinephrine and norepinephrine on the growth, biofilm
92 formation, surface properties, membrane integrity, and size of acneic and non-acneic strains of
93 *C. acnes*. The effect of catecholamines on the virulence of *C. acnes* was investigated on cultured
94 sebocytes to mimic its natural environment. In addition, we evaluated the effect of thermal spring
95 water from Uriage-les-Bains (UTW) on the response of *C. acnes* to catecholamines, as we
96 previously observed that it was able to interfere with *C. acnes* biofilm formation (25).
97

In review

98 **MATERIALS AND METHODS**99 ***Cutibacterium* strains and culture conditions**

100 The acneic strain ribotype 4 (RT4) HL045PA1/HM-516 and non-acneic strain ribotype 6 (RT6)
101 HL110PA3/HM-554 of *Cutibacterium acnes* (former *Propionibacterium acnes* and initially isolated
102 by Fitz-Gibbon (24)) were obtained from BEI Resources American Type Culture Collection
103 (Virginia, United States). These strains are of phylotypes IA1 and II, respectively (26). Bacteria
104 stored at -80°C were initially plated on agar brain-heart infusion (BHI, BD), as recommended by
105 BEI resources. As these strains are anaerobic, the plates were incubated under anoxic conditions
106 at 37°C using a BD GasPack™ System or Whitley A85 Workstation.

107 Colonies were transferred into sterile conical 15-mL tubes (Falcon) filled to maximal
108 capacity with reinforced clostridial medium (RCM) and grown at 37°C. As previously
109 demonstrated, RCM was better adapted for the culture of these strains (27). Bacteria were
110 collected after 72 h (stationary phase) and sub-cultured at 37°C under anoxic conditions in RCM
111 supplemented, or not, with 10⁻⁶M epinephrine or norepinephrine (Sigma). Growth (medium
112 optical density (OD)) was monitored using a Xenius XMA microplate reader (SAFAS). Inoculum
113 was added in 96-well flat-bottom polystyrene plates (NUNC) at an initial OD₅₉₀ = 0.08. Peripheral
114 wells were filled with a CO₂-producing solution. Plates were prepared under anoxic conditions
115 and sealed with Parafilm before incubation under constant agitation. Optical density of the
116 cultures was determined automatically every 15 min. Growth curves were determined over a
117 minimum of three independent experiments.

118

119 **Measurement of biofilm formation activity by crystal violet staining**

120 Biofilms were grown in 96-well flat-bottom polystyrene microtiter plates (NUNC) in the
121 absence of agitation. Experiments were carried out according to the modified classical procedure
122 (28). Bacteria were harvested ($7,000 \times g$, 10 min) and rinsed with sterile physiological water (NaCl
123 0.9% (PS)). An aliquot of 100 μL bacterial culture, adjusted to an $\text{OD}_{380} = 1$, was transferred to the
124 wells of the microtiter plates and the plates incubated for 2 h to allow primary adhesion. Then,
125 wells were washed with PS and fresh RCM, and the tested molecules added, or not. Plates were
126 incubated for 72 h under static, anoxic conditions. At the end of the incubation, wells were
127 washed four times with PS to remove planktonic bacteria. The biofilms were fixed with methanol
128 for 15 min. After fixation, the methanol was removed, and the plates were dried and stained with
129 0.1% crystal violet (CV) for 10 min. After rinsing with PS, the dye was recovered by the addition
130 of 100 μL acetone:ethanol, (20:80, v/v) and the OD_{395} of the solution measured using a TECAN
131 spectrophotometer. Ten wells were used for every experimental condition and each experiment
132 was repeated a minimum of three times.

133 Confocal laser scanning microscopy

134 Biofilms were grown in 24-well plates with a flat glass bottom (Sensoplate, Greiner bio-one,
135 Germany). Bacteria were harvested ($7,000 \times g$, 10 min) and rinsed with PS to remove all traces of
136 medium. An aliquot of 300 μL bacterial culture, adjusted to an $\text{OD}_{380} = 1$, was transferred to the
137 wells of the plates and the plates incubated for 2 h to allow primary adhesion. Then, the wells
138 were washed with PS, media was added, and the plates were incubated for 72 h under static and
139 anoxic conditions. At the end of the incubation, the wells were washed twice with PS to remove
140 planktonic bacteria and the biofilms were stained with SYTO 9 Green Fluorescent Nucleic Acid
141 Stain (Thermofisher®). Stained samples were fixed with ProLong Diamond Antifade Mountant

142 (Molecular Probes™) and examined under an LSM 710 inverted confocal laser scanning
143 microscope (Zeiss®, Germany) using the Zen® 2009 software package. The Image J software
144 package was used for mathematical analysis of the images and calculation of the parameters.
145 Maximal and average biofilm thickness (µm) and their biomass volume (µm³/µm²) were
146 determined. Each study was repeated a minimum of three times.

147 Characterization of the surface polarity of *Cutibacterium acnes*.

148 RT4 acneic and RT6 non-acneic strains of *C. acnes* grown in RCM supplemented, or not, with
149 epinephrine or norepinephrine were collected in early stationary phase. Bacteria were harvested
150 (7,000 x g, 10 min) and washed twice in PS. The surface polarity and Lewis acid-base balance of
151 the bacteria were assessed using the Microbial Adhesion To Solvents (MATS) technique (29) and
152 two solvent couples: chloroform/hexadecane and ethyl acetate/n-decane. For each bacterial
153 strain and growth condition, 2.6 mL bacterial suspension at OD₄₀₀ 0.8 was mixed for 60 s with 0.4
154 mL of each solvent. The tubes were vigorously shaken and after 15 min, the OD of the aqueous
155 phase was measured at 400 nm. Controls were performed with the bacterial suspensions only.
156 The percentage of cells in each solvent was calculated using the equation: % affinity = (1 - A/A₀) x
157 100, where A is the OD₄₀₀ in the aqueous phase after incubation and A₀ the OD₄₀₀ of the control
158 in the aqueous phase. Experiments were carried out in at least five replicates.

159 Flow cytometry studies

160 RT4 acneic and RT6 non-acneic strains of *C. acnes* grown in RCM supplemented, or not, with
161 epinephrine or norepinephrine were collected in early stationary phase. Bacteria were analyzed

162 using a Beckman Cytoflex flow cytometer. Data were acquired for forward scatter (FSC) and side
163 scatter (SSC) from 100,000 events per sample to study the size and granularity of the bacteria.

164 Cytoplasmic membrane integrity was assessed using a Molecular Probe™ LIVE/DEAD™
165 BacLight™ Bacterial Viability Kit (Invitrogen) according to the manufacturer's instructions. Briefly,
166 bacteria were harvested (7,000 x g, 10 min) and washed twice in PS. Propidium iodide (PI) labeled
167 bacteria with damaged membranes red, whereas intact cells appeared green following labelling
168 with SYTO 9. Flow cytometry controls (instrument set up, compensation, and gating) consisted of
169 bacterial suspensions containing untreated and/or unlabeled cells and/or dead cells (treated with
170 50% ethanol for 1 h). Experiments were carried out in at least four replicates.

171 Cytotoxicity studies

172 The cytotoxic potential of acneic and non-acneic strains of *C. acnes* following, or not,
173 exposure to epinephrine or norepinephrine was determined using a SZ95 human sebaceous gland
174 cell line (30). Cell death was measured by lactate dehydrogenase (LDH) release into the medium
175 by SZ95 sebocytes after exposure to control or treated bacteria. SZ95 cells were grown at 37°C in
176 a 5% CO₂ atmosphere in Sebomed basal Medium (Biochrom, F8205) supplemented with 10%
177 inactivated fetal calf serum, 5 ng/mL h-EGF, 1 mM calcium chloride, and 50 µg/mL gentamycin.
178 Cells were used between passages 19 and 35. They were seeded in 24-well plates and grown for
179 48 h before use. A minimum of 8 h before interaction with bacteria, cells were starved of
180 antibiotics and fresh serum-free medium was added. Bacteria, grown in the presence or absence
181 of catecholamines as previously described, were harvested (7,000 x g, 10 min), washed in PS, and
182 used to infect SZ95 cells at a bacteria-to-cell ratio (MOI) of 50:1. The amount of LDH released by
183 SZ95 cells was determined after 18 h of incubation using the Pierce LDH Cytotoxicity Assay Kit

184 (Thermo Scientific, USA). Control studies using bacteria alone showed that none of the strains
185 used in the present study produced metabolites that interfere with the assays. Experiments were
186 carried out on at least three replicates.

187 **Interleukin 8 secretion study**

188 The inflammatory response of SZ95 cells to acneic and non-acneic strains of *C. acnes* grown
189 in RCM supplemented, or not, with epinephrine or norepinephrine was evaluated by assaying
190 interleukin 8 (IL8) secretion into the culture medium. SZ95 cells were exposed to bacteria as
191 already described. The amount of IL8 released by SZ95 cells was determined after 18 h of
192 incubation using a human IL-8 ELISA Kit (KHC0081) (Invitrogen, ThermoFisher Scientific) according
193 to the manufacturer's protocol. Experiments were carried out on at least three replicates.

194 **Oil Red O staining and lipid detection**

195 Acne is generally associated to hyperseborrhea. We thus investigated the impact of acneic
196 and non-acneic *C. acnes* exposed, or not, to catecholamines on sebocyte lipid production. The
197 amount of general lipids synthesized by SZ95 cells was evaluated by Oil Red O staining. Briefly,
198 SZ95 cells were exposed to bacteria as already described, except that 96-well plates were used.
199 After 18 h of incubation, cells were washed twice with phosphate buffer (0.1M, pH 7.4) and fixed
200 with 4% paraformaldehyde (Acros Organics) for 10 min. Fixed cells were washed with 60%
201 isopropanol (Merck) and stained with a 0.5% Oil Red O staining solution made in isopropanol
202 (Sigma-Aldrich):distilled water (6:4, v/v). For quantitative detection of intracellular lipids, water
203 was removed from the Oil Red O-stained cells and Oil Red O was then eluted by incubating the
204 cells with 100% isopropanol for 5 min. After pipetting several times, to ensure that all Oil Red O

205 had been eluted, the concentration of Oil Red O in the supernatant was evaluated by measuring
206 the optical density at 500 nm. Experiments were carried out on at least four replicates.

207 *In silico* studies

208 The genome of (RT4) HL045PA1/HM-516 and (RT6) HL110PA3/HM-554 *C. acnes* strains has
209 been sequenced (24) and the bacterial catecholamine receptor, Qsec, has been previously
210 identified in *E. coli* (4, 31). We thus used an *in-silico* approach to investigate the presence of a
211 catecholamine receptor in *C. acnes*. All calculations were performed using a DELL PowerEdge
212 T420 computer equipped with four hard disks (4 To each, for a total of 12 To under RAID5). The
213 FASTA amino-acid sequence of the *C. acnes* genomes was aligned by BLASTp on ExPASy ([https://](https://web.expasy.org/blast)
214 web.expasy.org/blast) with the sequence of the *E. coli* two-component system sensor histidine
215 kinase QseC (GenBank: RZN88374.1). Protein 3D models were generated using RaptorX Structure
216 (32) and visualized using Python Molecular Viewer V1.5.6. Prediction by alignment on the
217 crystalized *E. coli* QseC structure. The potential binding of ligands to the identified sensor protein
218 was studied using AutoDock 4.2 (33). Binding values were generated using the Lamarkian Genetic
219 Algorithm of AutoDock 4.2.

220 Statistical analysis

221 The data were analyzed using the Mann-Whitney nonparametric test as they were not
222 normally distributed (Gaussian). Microsoft Excel 2007 (R software) was used to generate graphs
223 and determine confidence coefficients. Statistical significance was based on alpha = 0.05 and is
224 indicated on the figures by a star. Higher confidence values ($p < 0.01$ and $p < 0.001$) are
225 indicated by two or three stars, respectively.

226

227 **RESULTS**228 **Epinephrine and norepinephrine stimulate biofilm production by *Cutibacterium acnes***

229 A preliminary study performed over 72 h of culture in RCM showed that epinephrine and
230 norepinephrine (10^{-6} M) had no effect on the growth of the RT4 acneic and RT6 non-acneic strains
231 of *C. acnes*. Bacteria were then grown in polystyrene microtiter plates to investigate the effect of
232 the catecholamines on biofilm formation using the crystal violet technique. Epinephrine and
233 norepinephrine induced a significant increase in biofilm formation by the RT4 acneic strain after
234 72 h of culture under static conditions (153 ± 20 and $227 \pm 36\%$, respectively, $p < 0.001$) (Figure
235 1A). Epinephrine also increased the formation of biofilm by the RT6 non-acneic strain ($88 \pm 19\%$,
236 $p < 0.001$), but norepinephrine had no effect on this strain ($p = 0.76$) (Figure 1B).

237 We then investigated the structure of the biofilm by confocal microscopy. Biofilms formed
238 by the RT4 acneic strain were very heterogeneous, of highly varying thickness. Confocal
239 microscopy confirmed the effects of the catecholamines on biofilm formation by the RT4 acneic
240 strain. The average thickness of the biofilm increased significantly after exposure of the bacteria
241 to epinephrine ($60 \pm 18\%$, $p < 0.01$) and norepinephrine ($211 \pm 29\%$, $p < 0.001$) (Figure 2). The
242 mean biovolume of the biofilm calculated by Image J software increased by the same proportions
243 ($70 \pm 20\%$ in the presence of epinephrine, $p < 0.01$, and $232 \pm 30\%$ in the presence of
244 norepinephrine, $p < 0.001$). Only the maximum thickness did not change, probably because of the
245 very irregular structure of the biofilm formed by this bacterium. Biofilms formed by the RT6 non-
246 acneic strain were markedly different, as they were remarkably homogeneous (Figure 3).
247 Norepinephrine had no effect on the mean biovolume of the biofilms formed by this strain, by
248 crystal violet staining. However, there was a small, but significant, decrease of the mean and

249 maximal thickness, although the significance of this result is probably due to the highly
250 homogeneous nature of the biofilm and does not reflect a true physiological response. There was
251 a marked difference between the results obtained by confocal microscopy and those by crystal
252 violet staining for the effect of epinephrine on biofilm formation by the RT6 strain, as there was
253 a total absence of a stimulatory effect. Indeed, epinephrine showed essentially the same effect
254 as norepinephrine, with a parallel minor decrease of the mean and maximal biofilm thickness.
255 This difference may be related to the surface on which the biofilms were grown between the two
256 techniques, *i.e.* polystyrene, a hydrophobic surface, and glass, which is hydrophilic.

257 **Norepinephrine modulates the surface polarity of *Cutibacterium acnes***

258 The differences in the response of the RT4 and RT6 *C. acnes* biofilms to catecholamines
259 appear to depend on the surface on which they are grown. Thus, we performed a MATs test on
260 the bacteria to determine their mean surface polarity. The RT4 acneic strain showed a very high
261 affinity for all solvents, suggesting that this strain has a highly hydrophobic surface (Figure 4A).
262 This is coherent with its relatively lower affinity for ethyl acetate, the most polar solvent of the
263 series. Although, epinephrine and norepinephrine markedly affected biofilm formation by this
264 strain, the catecholamines had limited effect on its surface polarity. The affinity of epinephrine
265 treated RT4 *C. acnes* to the four solvents was not significantly different from that of control
266 bacteria. Even norepinephrine, which had a stronger effect on biofilm formation, only minimally
267 effected the surface polarity of this strain. Only the affinity for decane was reduced, suggesting a
268 decrease of the Lewis basic character of its surface. The RT6 non-acneic strain showed completely
269 different surface properties (Figure 4B). This strain was more polar than RT4 and showed limited
270 affinity for all solvents. Epinephrine stimulated biofilm formation by the RT6 non-acneic strain, as

271 shown by crystal violet staining, but there was no significant alteration of its affinity for solvents
272 and thus surface polarity. In contrast, norepinephrine, which showed a very limited effect on
273 biofilm formation by this strain, markedly reduced the affinity of the bacterium to chloroform,
274 hexadecane, and decane, suggesting reinforcement of the polar character of its surface. Only the
275 affinity for ethyl acetate showed a non-significant reduction. These results show that there is no
276 association between the effect of catecholamines on biofilm formation and the mean surface
277 polarity of the bacterial population or that any association is very limited.

278 **Catecholamines have no influence on the membrane integrity, viability, surface granularity, or**
279 **size of *C. acnes***

280 Our results suggest that factors other than the surface polarity of the bacteria are involved
281 in the effects of catecholamines on biofilm formation. Thus, we examined the RT4 acneic and RT6
282 non-acneic strains of *C. acnes* by flow cytometry using the LIVE/DEAD™ BacLight™ bacterial
283 viability fluorescent test. In addition to viability, this test provides data on the integrity of the
284 bacterial envelope, as it is based on the penetration of all cells by a green fluorescent dye and
285 that of bacteria showing alterations in membrane integrity by a red fluorescent dye, here
286 propidium iodide. A mean of 40% of RT4 acneic *C. acnes* showed moderately compromised
287 membranes (Figure 5A). This would appear to be important, especially as these bacteria were
288 collected in early stationary phase. However, this may also reflect the difficulty of adapting this
289 strain to artificial growth medium. Exposure to catecholamines had no significant effect on the
290 membrane integrity of these bacteria, although we observed a marginal decrease, presumably
291 associated with stress. The results for the RT6 non-acneic strain were similar (Figure 5B). The
292 percentage of bacteria with a completely functional membrane was even lower (approximately

293 50%) and exposure to epinephrine or norepinephrine had no effect on membrane integrity or the
294 viability of *C. acnes*. Plots of the flow cytometry data of the surface granularity *versus* bacterial
295 size showed that neither of these parameters of the acneic and non-acneic strains of *C. acnes*
296 were altered by exposure to catecholamines (Suppl data 1).

297 **Catecholamines do not increase the intrinsic cytotoxicity or inflammatory potential of *C. acnes***
298 **on sebocytes**

299 The influence of host factors on the virulence of cutaneous bacteria is generally
300 investigated using keratinocytes. However, the natural environment of lipophilic and anaerobic
301 bacteria, such as *C. acnes*, is the sebaceous gland. Thus, we investigated the effect of
302 catecholamines on *C. acnes* cytotoxicity and inflammatory potential using cultured sebocytes.
303 Both acneic and non-acneic RT4 and RT6 strains showed equivalent cytotoxic activity, as
304 measured by LDH release (Figure 6A), which was low and only marginally higher than that of basal
305 cell death in the cultures. Neither epinephrine nor norepinephrine modified the cytotoxicity of
306 either strain. We also measured IL8 production by sebocytes as a marker of inflammation, as
307 acne is more highly associated with inflammation than cell death. The basal production of IL8 by
308 the SZ95 sebocyte cell line was low (14 pg/mL). However these cells were able to react to the
309 inflammatory substance LPS (10 µg/mL) by markedly increasing IL8 secretion (Figure 6B). Both *C.*
310 *acnes* strains had a stimulatory effect on IL8 production by sebocytes and, as expected, the acneic
311 strain showed higher inflammatory potential than the non-acneic strain. However, the effects of
312 epinephrine and norepinephrine on IL8 production were not statistically significant (all *p* values >
313 0.05).

314 **Catecholamine treatment of the RT4 acneic strain of *C. acnes* stimulates lipids production by**
315 **sebocytes**

316 We investigated the potential effect of acneic and non-acneic *C. acnes* exposed, or not to
317 catecholamines, on lipid production by measuring the total amount of lipids produced by SZ95
318 sebocytes using the Oil Red O technique. Under our culture conditions, neither the RT4 acneic
319 nor RT6 non-acneic strains of *C. acnes* had an effect on the lipid production of SZ95 sebocytes
320 (Figure 7). However, epinephrine- and norepinephrine-treated RT4 acneic *C. acnes* induced a
321 limited but significant increase of lipid production ($7 \pm 2\%$ and $10 \pm 3\%$, respectively). Interestingly,
322 we observed this effect after a short period of exposure (18 h) relative to that in real life.
323 Norepinephrine treated RT6 non-acneic *C. acnes* also induced a minor but significant increase in
324 lipid production, whereas epinephrine had no effect.

325

326 **Effect of Uriage thermal spring water on *C. acnes* biofilm formation and its response to**
327 **epinephrine and norepinephrine**

328 We investigated the effect of epinephrine and norepinephrine on RT4 acneic and RT6 non-
329 acneic strains of *C. acnes* in medium (RCM) supplemented with 30% Uriage thermal water (UTW),
330 a natural mineral water recognized by the French Academy of Medicine in 1877 for its positive
331 effects on inflammatory diseases and used to treat cutaneous inflammatory diseases, such as
332 acne. Controls consisted of RCM diluted with 30% physiological water (PS, 0.9% NaCl). These
333 studies were followed by crystal violet staining and confocal microscopy.

334 Exposure of the RT4 acneic strain grown in medium containing 30% PS to epinephrine
335 provoked a marked stimulation of biofilm formation, measured by crystal violet staining ($66 \pm$

336 22%, $p < 0.01$) (Figure 8A). Growth of the bacteria in medium supplemented with 30% UTW
337 resulted in lower basal production of biofilm and exposure to epinephrine resulted in biofilm
338 formation that remained significantly lower than that of bacteria grown in medium containing
339 30% PS and within the control values ($p < 0.01$). The response of RT4 *C. acnes* to norepinephrine
340 was highly similar, except that the stimulation of biofilm formation induced by this catecholamine
341 in the presence of 30% PS medium was higher ($149 \pm 37\%$, $p < 0.01$) and 30% UTW could not
342 completely inhibit the effect of norepinephrine, with a $64 \pm 27\%$ stimulation of biofilm formation
343 under this condition (Figure 8B). We tested epinephrine only on the RT6 non-acneic strain in the
344 presence of UTW, since norepinephrine was inactive on this strain. Epinephrine did not
345 significantly stimulate biofilm formation by this strain in medium supplemented with 30% PS
346 (Figure 8C). UTW decreased RT6 biofilm formation but exposure of the bacterium to epinephrine
347 in the presence of 30% UTW induced a limited but significant increase of the biofilm ($55 \pm 21\%$, p
348 < 0.05).

349 Confocal microscopy gave partially different results. As observed by crystal violet staining,
350 norepinephrine stimulated biofilm formation by the RT4 acneic strain in the presence of PS but
351 not in the presence of UTW (Figure 9). UTW also showed an intrinsic inhibitory effect on RT4 *C.*
352 *acnes* biofilm formation relative to that of PS. In contrast, we did not observe the stimulatory
353 effect of epinephrine in the presence of PS but it appeared to be enhanced in the presence of
354 UTW. The results for the RT6 strain grown in medium supplemented with PS or UTW, in the
355 absence or presence of epinephrine, were almost identical to those previously obtained on the
356 same surface, with no essential variation of biofilm thickness or structure.

357 **Identification of a potential catecholamine-binding protein in the *C. acnes* genome**

358 BLASTp studies did not reveal the presence of an ortholog of QseC, the *E. coli*
359 catecholamine receptor, in the genome of the *C. acnes* RT4 and RT6 strains. However, an
360 osmosensitive K⁺ channel histidine kinase, KdpD (NCBI reference sequence WP_002533505.1),
361 showed partial homology with QseC. Moreover, this KdpD protein has a particular structure, as it
362 is almost double the size of *E. coli* QseC and its organization suggests that it resulted from a gene
363 duplication and inversion. On the basis of the UNIPROT Q6ABI9 sequence of *C. acnes* (strain DSM
364 16379 / KPA171202), we generated a 3D model using RaptorX Structure Prediction by alignment
365 on the crystalized *E. coli* QseC structure. The association of epinephrine, norepinephrine, and
366 phentolamine (a reversible non-selective α -adrenergic antagonist, 34) to kdpD using AutoDock
367 4.2 revealed potential binding of epinephrine in the EXT outer-loop region of KdpD between
368 amino-acids 426 and 426 (Figure 10). The calculated binding values between epinephrine,
369 norepinephrine, and phentolamine were -4.47, -4.97 and -5.6 Kcal/mol respectively, indicating a
370 likely interaction between catecholamines and this EXT loop of KdpD. Indeed, the principal amino
371 acids involved in the binding of catecholamines to KdpD determined by molecular docking (Phe
372 440, Tyr441, Thr444, Asn446, Glu 447, and Pro448 for epinephrine and Phe440, Tyr441, Thr444,
373 Glu447, and Pro448 for norepinephrine) are almost the same as those previously determined for
374 the binding of catecholamines in a eukaryotic model (RCSB-PDB 2QE0).

375

376 **DISCUSSION**

377 Here, we provide the first detailed study and demonstration of the effect of
378 catecholamines on *C. acnes*. Epinephrine and norepinephrine had no effect on the growth of *C.*
379 *acnes*, as already observed for other neurohormones encountered in skin, such as natriuretic
380 peptides (20), perhaps explaining why this interaction between host and bacteria has been largely
381 ignored. In addition, the diversity of *C. acnes* requires the precise identification of strains
382 representative of the acneic and non-acneic forms of this species, such as the RT4 and RT6 strains
383 used herein.

384 Epinephrine is essentially synthesized by the adrenal medulla and released into the blood
385 from where it reaches multiple targets, including the skin, and acts as one of the principal stress
386 hormones (35). Conversely, norepinephrine is released principally by sympathetic nerve terminals
387 and, as previously mentioned, is one of the major cutaneous neurotransmitters (13-14). Thus,
388 epinephrine and norepinephrine in the skin originate from different sources. This is particularly
389 intriguing concerning the difference of sensitivity of the two strains of *C. acnes* to these
390 molecules. Indeed, the RT4 acneic strain showed a strong reaction to both catecholamines in
391 terms of biofilm formation, whereas the RT6 non-acneic strain appeared to be only sensitive to
392 epinephrine. In addition, the stimulation of biofilm formation induced by epinephrine was lower
393 for the RT6 strain than the RT4 strain (153 *versus* 60%) and was only observed when the cells
394 were grown on a hydrophobic surface, such as polystyrene. The RT4 acneic strain is adapted to a
395 hydrophobic environment and is strictly anaerobic, whereas the RT6 non-acneic strain requires a
396 more polar medium and is more aerotolerant (27). The RT4 acneic strain has been postulated to
397 originate from the sebaceous compartment, whereas the RT6 non-acneic strain has been

398 postulated to come from the skin surface and upper part of the hair follicle. Given these different
399 ecological niches, the RT4 strain, found deep in the skin, should be in greater contact with
400 catecholamines than the R6 strain, which is only exposed to molecules transported by sweat. The
401 physiological concentrations of epinephrine and norepinephrine in sweat remains unknown (36)
402 but, because of its location distant from nerve endings, the RT6 non-acneic strain should be
403 naturally more exposed to epinephrine than norepinephrine. Thus, the high sensitivity of the RT4
404 strain to both catecholamines and the limited sensitivity of the RT6 strain to only one, *i.e.*
405 epinephrine, should reflect an adaptation to the host microenvironment. In support of this
406 hypothesis, the RT4 strain forms heterogeneous and fragile biofilms, whereas biofilms formed by
407 the RT6 strain are dense and more resistant. Indeed, the structure of biofilms is influenced by the
408 stability of the environment, as demonstrated in a flexible biofilm-forming species, such as *Vibrio*
409 *cholera* (37). The RT4 strain, growing in the sebaceous gland under stable conditions, should
410 produce a less resistant biofilm than the RT6 strain, which is exposed to the variations
411 encountered on the skin surface. However, these differences probably do not reflect complete
412 and definitive adaptation of the bacteria, as shown by MATs studies, since the RT6 strain is still
413 sensitive to epinephrine and norepinephrine. The highly hydrophobic strain RT4 did not show
414 major changes in surface polarity in response to catecholamines, suggesting that the effect of
415 these molecules on biofilm formation are mediated through the expression of specific adhesins,
416 as suggested by Holland *et al.* (38). Conversely, the RT6 strain showed a polar surface and the
417 hydrophilic character of this bacterium increased after exposure to norepinephrine. This
418 observation is consistent with an effect of catecholamines on specific adhesins, as this molecule

419 had no effect on biofilm formation, despite the large changes of surface polarity induced by
420 norepinephrine.

421 In Gram-positive bacteria, such as Staphylococci, variations of surface energy and
422 roughness are associated with changes in viability (39). However, we observed no differences in
423 membrane integrity or roughness of the two *C. acnes* strains, suggesting that the changes in
424 biofilm formation and surface polarity induced by catecholamines are within the normal
425 physiological range of adaptation of these bacteria. In our experimental model, *C. acnes* did not
426 respond to catecholamines by an increase of virulence, in contrast to *E. coli* and *Citrobacter*
427 *rotentium* (8). The cytotoxic activity of both bacteria was very low and showed no difference
428 between the acneic and non-acneic strains. However, the cytotoxicity studies were performed
429 using planktonic bacteria, as growing biofilms on cultured cells was not possible. As recently
430 shown, the matrix of *C. acnes* contains highly diverse molecules, which can affect the viability of
431 eukaryotic cells (40), and biofilm matrix is frequently considered itself to be a virulence factor
432 (41). In addition, *C. acnes* virulence factor expression can be modulated by the microenvironment
433 (27) and generally requires the contribution of host molecules, such as acid sphingomyelinase
434 (42). However, *C. acnes* is not a true pathogen but more a cause of inflammation (38). We
435 observed that SZ95 sebocytes are able to generate an inflammatory response after exposure to
436 LPS, using interleukin 8 (IL8) as a marker of inflammation. Sebocytes also responded to both *C.*
437 *acnes* strains by a marked increase of IL8 release, the acneic strain inducing greater IL8
438 production. However, the catecholamines had no effect. This does not exclude a potential role of
439 catecholamines in *C. acnes* inflammatory activity, as other host molecules are likely necessary for
440 full expression of this potential. These results are similar to those obtained using HaCat

441 keratinocytes (27) and SZ95 sebocytes grow in a complex sebum-like medium which is particularly
442 favorable to *C. acnes*. Thus, the low cytotoxicity and inflammatory potential of both strains of *C.*
443 *acnes* suggest that this bacterium behaves more as a skin commensal than as an opportunistic
444 pathogen, at least in the absence of stimulation by host factors. Indeed, epinephrine and
445 norepinephrine showed a significant effect on the potential of the RT4 acneic strain to stimulate
446 lipid production by sebocytes. In acne, hyperseborrhea plays a central role in pore occlusion,
447 leading to the development of an anaerobic environment favorable for *C. acnes* development (43)
448 and, as shown here, catecholamines appear to trigger this process by interacting with *C. acnes*.
449 Interestingly, the RT6 non-acneic strain only stimulated lipid secretion in response to
450 norepinephrine. As already discussed, this observation is coherent with the ecological niche of
451 this strain on the skin surface, which limits its natural exposure to catecholamines.

452 Thermal water from many sources is known for its positive effect on chronic skin diseases.
453 This is also true for thermal spring water from Uriage-les-Bains (UTW), recognized since 1877 by
454 the French Academy of Medicine for its activity against inflammation, particularly acne. However,
455 there have only been limited scientific studies on the effects of thermal water. We previously
456 showed that UTW can inhibit the increase of virulence induced by substance P on *B. cereus*, *S.*
457 *aureus*, and *S. epidermidis* (17) and more recently we reported that it can interfere with biofilm
458 formation by *C. acnes* acneic strains (25). These studies, including this study, have all been carried
459 out in the framework of a long-term industrial partnership validated by Rouen Normandy
460 University and the doctoral school EdNBISE (Rouen and Caen universities), in which the industrial
461 partner has no influence on the scientific results. Here, we confirm the inhibitory effect of UTW
462 on biofilm formation by acneic strains of *C. acnes*. Crystal violet staining showed that UTW

463 inhibited catecholamine-induced biofilm formation by the RT4 strain but that such inhibition was
464 in the same range as that observed with UTW alone. This suggests that the inhibition resulted
465 from the intrinsic effect of UTW on the basal level of biofilm production by the RT4 strain and not
466 by a direct interaction with the action of the catecholamines. The surface on which the biofilms
467 were formed also had a strong influence. Polystyrene surfaces, such as the microtiter plates used
468 for the crystal violet studies, are hydrophobic, whereas glass surfaces used in confocal microscopy
469 are polar and hydrophilic. This could explain the difference in the response to catecholamines of
470 the RT4 strain between the two techniques. Indeed, as seen by the crystal violet technique, UTW
471 inhibited biofilm formation by RT4 in the presence of norepinephrine, relative to physiological
472 water, but increased the thickness of the biofilm formed in response to epinephrine. Moreover,
473 we did not observe the effects of UTW on the response of the non-acneic strain RT6 to
474 catecholamines on the glass used for confocal microscopy. These results confirm that UTW
475 inhibits *C. acnes* biofilm formation but its effect on the response to catecholamines appears to be
476 more limited and surface dependent. Clinical studies should be performed to validate the
477 potential of UTW to inhibit catecholamine induced *C. acnes* biofilm formation.

478 Demonstration of the sensitivity of bacteria to host factors requires identification of the
479 bacterial sensor or receptor. Such studies have led to the characterization of bacterial substance
480 P (17), calcitonin gene related peptide (18), and even natriuretic peptide receptors (44). However,
481 such studies are long and resource intensive. We decided to use a bioinformatic approach, as the
482 genomes of the two *C. acnes* strains have been sequenced. Alignment of the deduced amino-acid
483 sequences of the RT4 and RT6 *C. acnes* genomes with that of the *E. coli* catecholamine receptor
484 QseC did not lead to the identification of an ortholog of this protein in *C. acnes*. However, another

485 molecule, the osmosensitive K⁺ channel histidine kinase KdpD (NCBI reference sequence
486 WP_002533505.1) showed partial homology with QseC. This KdpD protein has a peculiar
487 structure, as it is almost double the size of *E. coli* QseC and its organization suggests that it
488 resulted from a gene duplication and inversion. A 3D model of KdpD, generated using RaptorX
489 Structure Prediction by alignment on the crystalized *E. coli* QseC structure, showed the presence
490 of a central core formed by four α -helix sequences, which in *E. coli* (KdpD is also present in the *E.*
491 *coli* genome) are considered to be transmembrane domains and present on an EXT loop on the
492 outer cytoplasmic side. Calculation of the binding values of catecholamines with this EXT loop
493 revealed a likely interaction. Moreover, principal amino acids identified in the binding site are
494 almost the same as those determined for the binding of catecholamines in a eukaryotic receptor
495 model (RCSB-PDB 2QEO). These results need to be confirmed by biochemical studies but provide
496 a first indication that *C. acnes* expresses a membrane sensor for catecholamines related to, but
497 different from, that identified in *E. coli*.

498 Overall, our data show that biofilm formation by *C. acnes* and its effect on sebum
499 production can be regulated by catecholamines. This finding merits clinical confirmation and
500 suggests a new role for *C. acnes* as a relay between stress and acne. Our results also explain, at
501 least in part, how certain natural treatments, such as UTW, may act on acne.

502 **ACKNOWLEDGEMENTS**

503 This work was supported by Evreux Porte de Normandie, Region Normandie, and the European
504 Union (FEDER). LMSM is member of the cluster Cosmetic Valley and CNRS GDR 3711 Cosm'Actifs.
505

506 **CONFLICT OF INTEREST STATEMENT**

507 This work was supported by public funds obtained from Evreux Porte de Normandie, Region
508 Normandie, and the European Union (FEDER). Luc Lefeuvre is employed by the Uriage
509 Dermatological Laboratories. There are no patents, products in development, or marketed
510 products to declare. This does not alter the authors' adherence to all policies on sharing data and
511 materials, as detailed online in the guide for authors.

512

513 **AUTHORS CONTRIBUTIONS**

514 VB, PT, and CC performed the experiments, analyzed the data, and wrote the draft of the
515 manuscript. P-JR performed the molecular-modeling studies. YK-G, LL, and CD supervised the
516 work. CZ provided the sebocyte cell line. MGJF organized the funding, supervised the work, and
517 assisted in writing and reviewing of the manuscript. All authors read and approved the final
518 manuscript.

519

520 REFERENCES

- 521 1 Lyte M. Microbial endocrinology and infectious disease in the 21st century. *Trends*
522 *Microbiol.* (2004) 12:14-20. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tim.2003.11.004>.
- 523 2 Renaud M, Miget A. Rôle favorisant des perturbations locales causes par l'adrénaline sur
524 le développement des infections microbiennes. *C.R. Soc. Biol. Paris* (1930) 103:1052-
525 1054.
- 526 3 Lyte M, Ernst S. Catecholamine induced growth of gram negative bacteria. *Life Sci.* (1992)
527 50:203-212. doi: [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(92\)90273-R](https://doi.org/10.1016/0024-3205(92)90273-R).
- 528 4 Sperandio V, Torres AG, Kaper JB. Quorum sensing *Escherichia coli* regulators B and C
529 (QseBC): a novel two-component regulatory system involved in the regulation of flagella
530 and motility by quorum sensing in *E. coli*. *Mol. Microbiol.* (2002) 43:809-821. doi:
531 <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.2002.02803.x>.
- 532 5 Karavolos MH, Winzer K, Williams P, Khan CM. Pathogen espionage: multiple bacterial
533 adrenergic sensors eavesdrop on host communication systems. *Mol. Microbiol.* (2013)
534 7:455-465. doi: 10.1111/mmi.12110.
- 535 6 Boyanova L. Stress hormone epinephrine (adrenaline) and norepinephrine
536 (noradrenaline) effects on the anaerobic bacteria. *Anaerobe* (2017) 44:13-19. doi:
537 10.1016/j.anaerobe.2017.01.003.
- 538 7 Lesouhaitier O, Clamens T, Rosay T, Desriac F, Louis M, Rodrigues S, Gannesen A,
539 Plakunov V, Bouffartigues E, Tahrioui A, Bazire A, Dufour A, Cornelis P, Chevalier S,
540 Feuilloy M. Host peptidic hormones affecting bacterial biofilm formation and virulence.
541 *J. Innate Immun.* (2018) 5:1-15. doi: 10.1159/000493926.
- 542 8 Moreira CG, Russell R, Mishra AA, Narayanan S, Ritchie JM, Waldor MK, Curtis MM,
543 Winter SE, Weinshenker D, Sperandio V. Bacterial adrenergic sensors regulate virulence
544 of enteric pathogens in the gut. *MBio* (2016) 7: e00826-16. doi: 10.1128/mBio.00826-16.
- 545 9 Alverdy J, Holbrook C, Rocha F, Seiden L, Wu RL, Musch M, Chang E, Ohman D, Suh S.
546 Gut-derived sepsis occurs when the right pathogen with the right virulence genes meets
547 the right host: evidence for in vivo virulence expression in *Pseudomonas aeruginosa*.
548 *Ann. Surgery* (2000) 232:480-489. doi: 10.1097/0000658-200010000-00003

- 549 10 Biaggini K, Barbey C, Borrel V, Feuilloley M, Déchelotte P, Connil N. The pathogenic
550 potential of *Pseudomonas fluorescens* on enterocytes can be modulated by serotonin,
551 substance P and epinephrine. *Arch. Microbiol.* (2015) 197:983-990. doi:
552 10.1007/s00203-015-1135-y.
- 553 11 Cussotto S, Sandhu KV, Dinan TG, Cryan JF. The neuroendocrinology of the microbiota-
554 gut-brain axis: A behavioural perspective. *Front. Neuroendocrinol.* (2018) 51:80-101. doi:
555 10.1016/j.yfrne.2018.04.002.
- 556 12 Grice EA, Segre JA. The skin microbiome. *Nature Rev. Microbiol.* (2011) 9:244–253. doi:
557 10.1038/nrmicro2537.
- 558 13 Gibbins IL. Autonomic pathways to cutaneous effectors. In: *The autonomic nervous*
559 *system. Autonomic innervation of the skin.* (1997). Morris JL, Gibbins IL, editors.
560 Amsterdam: Taylor & Francis Harwood Academic Publisher. pp 1–56.
- 561 14 Donadio V, Nolano M, Provitera V, Stancanelli A, Lullo F, Liguori R, Santoro L. Skin
562 sympathetic adrenergic innervation: An immunofluorescence confocal study. *Ann.*
563 *Neurol.* (2006) 59:376-381. <https://doi.org/10.1002/ana.20769>.
- 564 15 Roosterman D, Goerge T, Schneider SW, Bunnett NW, Steinhoff M. Neuronal control of
565 skin function: the skin as a neuroimmunoendocrine organ. *Physiol. Rev.* (2006) 86:1309-
566 1379. doi: 10.1152/physrev.00026.2005.
- 567 16 Alexopoulos A, Chrousos GP. Stress-related skin disorders. *Rev. Endocr. Metab. Dis.*
568 (2016) 17:295-304.
- 569 17 Mijouin L, Hillion M, Ramdani Y, Jaouen T, Duclairoir-Poc C, Gueye M-L, Lati E, Yvergnaux
570 F, Driouich A, Lefeuvre L, Farmer C, Misery L, Feuilloley MGJ. Effects of a neuropeptide
571 (substance P) on cutaneous microflora. *PLoS ONE* (2013) 8:e78773. doi:10.1371/journal.
572 pone.0078773.
- 573 18 N'Diaye AR, Leclerc C, Kentache T, Hardouin J, Duclairoir Poc C, Konto-Ghiorghi Y,
574 Chevalier S, Lesouhaitier O, Feuilloley MGJ. Skin - bacteria communication:
575 Involvement of the neurohormone Calcitonin Gene Related Peptide (CGRP) in the
576 regulation of *Staphylococcus epidermidis* virulence. *Sci. Reports* (2016) 6:35379. doi:
577 10.1038/srep35379.

- 578 19 N'Diaye A, Gannesen A, Borrel V, Maillot O, Enaut J, Racine P-J, Plakunov V,
579 Chevalier S, Lesouhaitier O, Feuilloley MGJ. Substance P and calcitonin gene related
580 peptide (CGRP): Key regulators of cutaneous microbiote homeostasis. *Front. Endocrinol.*
581 (2017) 8:1-7. doi: 10.3389/fendo.2017.00015.
- 582 20 Gannesen AV, Lesouhaitier O, Racine P-J, Barreau M, Netrusov AI, Plakunov VK, Feuilloley
583 MGJ. Regulation of monospecies and mixed biofilms formation of skin *Staphylococcus*
584 *aureus* and *Cutibacterium acnes* by human natriuretic peptides. *Front. Microbiol.* (2018)
585 9:2912. doi: 10.3389/fmicb.2018.02912.
- 586 21 Feuilloley MGJ. (2018). Antidromic neurogenic activity and cutaneous bacterial flora.
587 *Sem. Immunopathol.* (2018) 40:281-289. doi: 10.1007/s00281-018-0671-3.
- 588 22 Jović A, Marinović B, Kostović K, Čević R, Basta-Juzbašić A, Bukvić Mokos Z. (2017).
589 The impact of psychological stress on acne. *Acta Dermatovenero. Cro.* (2017) 25:1133-
590 1141. <https://hrcak.srce.hr/185020>.
- 591 23 Coenye T, Honraet K, Rossel B, Nelis HJ. (2008). Biofilms in skin infections:
592 *Propionibacterium acnes* and acne vulgaris. *Infect. Dis. Drug Targets* (2008) 8:156-
593 159. doi: 10.2174/1871526510808030156
- 594 24 Fitz-Gibbon S, Tomida S, Chiu B, Nguyen L, Du C, Liu M, Elashoff D, Erfe MC, Loncaric A,
595 Kim J, Modlin RL, Miller JF, Sodergren E, Craft N, Weinstock GM, Li H. *Propionibacterium*
596 *acnes* strain populations in the human skin microbiome associated with acne. *J. Invest.*
597 *Dermatol.* (2013) 133:2152-2160. doi: 10.1038/jid.2013.21.
- 598 25 Gannesen AV, Borrel V, Lefeuvre L, Netrusov AI, Plakunov VK, Feuilloley MGJ. Effect of
599 two cosmetic compounds on the growth, biofilm formation activity, and surface
600 properties of acneic strains of *Cutibacterium acnes* and *Staphylococcus aureus*.
601 *MicrobiologyOpen* (2018) 17:e00659. doi: 10.1002/mbo3.659.
- 602 26 McDowell A. Over a decade of recA and tly gene sequence typing of the skin bacterium
603 *Propionibacterium acnes*: What have we learnt? *Microorganisms* (2017) 6: E1. doi:
604 10.3390/microorganisms6010001.

- 605 27 Borrel V, Gannesen AV, Barreau M, Duclairoir-Poc C, Hardouin J, Konto-Ghiorghi Y,
606 Lefeuve L, Feuilloy MGJ. (2019). Adaptation of acneic and non-acneic strains of
607 *Cutibacterium acnes* to sebum-like environment. *MicrobiologyOpen* (2019) e841: 1-10,
608 doi:10.1002/mbo3.841
- 609 28 O'Toole GA. Microtiter dish biofilm formation assay. *J. Visual. Exp.* (2011) 47:2437. doi:
610 10.3791/2437.
- 611 29 Bellon-Fontaine MN, Rault J, Van Oss CJ. Microbial adhesion to solvents: a novel method
612 to determine the electron-donor/electron-acceptor or Lewis acid-base properties of
613 microbial cells. *Colloids Surfaces B: Bio* (1996) 7:47-53. doi: [https://doi.org/10.1016/0927-](https://doi.org/10.1016/0927-7765(96)01272-6)
614 [7765\(96\)01272-6](https://doi.org/10.1016/0927-7765(96)01272-6).
- 615 30 Zouboulis CC, Seltmann H, Neitzeln H, Orfanos CE. Establishment and characterization of
616 an immortalized human sebaceous gland cell line (SZ95). *J. Invest. Dermatol.*(1999)
617 113:1011-1020. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.1999.00771.x>
- 618 31 Clarke MB, Hughes DT, Zhu C, Boedeker EC, Sperandio V. The QseC sensor kinase: a
619 bacterial adrenergic receptor. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* (2006) 103:10420-10425. doi:
620 10.1073/pnas.0604343103.
- 621 32 Källberg M, Wang H, Wang S, Peng J, Wang Z, Lu H, Xu J. Template-based protein
622 structure modeling using the RaptorX web server. *Nature Protocols* (2012) 7, 1511–1152
623 doi: 10.1038/nprot.2012.085.
- 624 33 Morris, G.M., Huey, R., Lindstrom, W., Sanner, M.F., Belew, R.K., Goodsell, D.S., Olson
625 A.J. 2009. Autodock4 and AutoDockTools4: automated docking with selective
626 receptor flexibility. *J. Comput. Chem.* 16, 2785-2791 (2009). doi:
627 <https://doi.org/10.1002/jcc.21256>
- 628 34 US National Library of Medicine. Phentolamine Medical Subject Headings (MeSH)
629 descriptor data 2019. Tree Number(s) D03.383.129.308.754. Unique ID D010646
- 630 35 Krizanova O, Babula P, Pacak K. Stress, catecholaminergic system and cancer. *Stress*
631 (2016) 19:419-428. doi: 10.1080/10253890.2016.1203415.
- 632 36 Steckl AJ, Ray P. Stress biomarkers in biological fluids and their point-of-use detection.
633 *ACS Sensors* (2018) 3:2025-2044. doi: 10.1021/acssensors.8b00726.

- 634 37 Yan J, Nadell CD, Bassler BL. Environmental fluctuation governs selection for plasticity in
635 biofilm production. *ISME J.* (2017) 11:1569-1577. doi: 10.1038/ismej.2017.33.
- 636 38 Holland C, Mak TN, Zimny-Arndt U, Schmid M, Meyer TF, Jungblut PR, Brüggemann H.
637 Proteomic identification of secreted proteins of *Propionibacterium acnes*. *BMC*
638 *Microbiol.* (2010) 10:230. doi: 10.1186/1471-2180-10-230.
- 639 39 Allion A, Baron JP, Boulange-Petermann L. Impact of surface energy and roughness on
640 cell distribution and viability. *Biofouling* (2006) 22:269-78. doi: [https://doi.org/10.1080/](https://doi.org/10.1080/08927010600902789)
641 [08927010600902789](https://doi.org/10.1080/08927010600902789).
- 642 40 Gannesen AV, Zdorovenko EL, Botchkova EA, Hardouin J, Massier S, Kopitsyn DS,
643 Gorbachevsky MV, Kadykova AA, Shashkov AS, Zhurina MV, Netrusov AI, Knirel YA,
644 Plakunov VK, Feuilloy MGJ. Composition of biofilm matrix of *Cutibacterium acnes*
645 acneic strain RT5. *Front. Microbiol.* (2019) (In press)
- 646 41 Vuong C, Otto M. *Staphylococcus epidermidis* infections. *Microbes Infect.* (2002) 4, 481-
647 489. doi:10.1016/S1286-4579(02)01563-0
- 648 42 Nakatsuji T, Tang DC, Zhang L, Gallo RL, Huang CM. *Propionibacterium acnes* CAMP factor
649 and host acid sphingomyelinase contribute to bacterial virulence: potential targets for
650 inflammatory acne treatment. *PLoS One* (2011) 6:e14797. doi: 10.1371/journal.pone.
651 0014797
- 652 43 Moradi Tuchayi SM, Makrantonaki E, Ganceviciene R, Dessinioti C, Feldman SR, Zouboulis
653 CC. Acne vulgaris. *Nature Rev. Dis. Primers* (2015) 1:15029. doi: 10.1038/nrdp.2015.29.
- 654 44 Rosay T, Bazire A, Diaz S, Clamens T, Blier A-S, Mijouin L, Hoffmann B, Sergent J-A,
655 Bouffartigues E, Boireau W, Vieillard J, Hulen C, Dufour A, Harmer NJ, Feuilloy MGJ,
656 Lesouhaitier O. *Pseudomonas aeruginosa* expresses a functional human natriuretic
657 peptide receptor ortholog: involvement in biofilm formation. *mBio* (2015) 6: e01033-15.
658 doi: 10.1128/mBio.01033-15
659

660 **FIGURE LEGENDS**

661

662 **Figure 1.** Effect of epinephrine and norepinephrine on biofilm formation by acneic and non-acneic
663 strains of *Cutibacterium acnes* in polystyrene microtiter plates. The effect of epinephrine (Epi) or
664 norepinephrine (Nepi) (10^{-6} M) on biofilm formation by the RT4 acneic (A) and RT6 non-acneic
665 strains (B) of *C. acnes* was measured by crystal violet staining. Results are shown as the mean \pm
666 SEM of a minimum of three independent experiments. ($\star\star\star = p < 0.001$).

667

668 **Figure 2.** Effect of epinephrine and norepinephrine on biofilm formation by the RT4 acneic strain
669 of *Cutibacterium acnes* on a glass support measured by confocal laser scanning microscopy. (A)
670 Biovolume, average thickness, and maximum thickness of the biofilms after exposure to
671 epinephrine (Epi) or norepinephrine (Nepi) calculated using Zen^o 2009 software. (B)
672 Representative views of X/Z sections of the biofilms formed in the presence or absence of
673 epinephrine (Epi) or norepinephrine (Nepi). ($\star\star = p < 0.01$, $\star\star\star = p < 0.001$).

674

675 **Figure 3.** Effect of epinephrine and norepinephrine on biofilm formation by the RT6 non-acneic
676 strain of *Cutibacterium acnes* on a glass support measured by confocal laser scanning microscopy.
677 (A) Biovolume, average thickness, and maximum thickness of the biofilms after exposure to
678 epinephrine (Epi) or norepinephrine (Nepi) calculated using Zen^o 2009 software. (B)
679 Representative views of X/Z sections of the biofilms formed in the presence or absence of
680 epinephrine (Epi) or norepinephrine (Nepi). ($\star = p < 0.05$, $\star\star = p < 0.01$).

681

682 **Figure 4.** Affinity of RT4 acneic (A) and RT6 non-acneic (B) strains of *Cutibacterium acnes*, grown
683 in the presence or absence of epinephrine (Epi) or norepinephrine (Nepi) (10^{-6} M), for solvents.
684 The partitioning of RT4 and RT6 strains of *C. acnes* between water and solvents of various
685 polarities was studied by the MATS technique using chloroform (CH), hexadecane (HD), decane
686 (DE), and ethyl acetate (EA). Results are representative of five independent experiments. (★★★
687 = $p < 0.001$).

688

689 **Figure 5.** Evaluation of membrane integrity of RT4 acneic (A) and RT6 non-acneic (B) strains of
690 *Cutibacterium acnes* grown in the presence or absence of epinephrine (Epi) or norepinephrine
691 (Nepi) (10^{-6} M). Membrane integrity was classified as “intact”, “intermediate state”, or
692 “membrane” following labelling using the LIVE/DEAD™ BacLight™ Bacterial Viability Kit and flow
693 cytometry analysis. Results are shown as the mean \pm SEM of data acquired from 100,000 events.

694

695 **Figure 6.** Effect of epinephrine and norepinephrine on the cytotoxicity and inflammatory potential
696 of RT4 acneic and RT6 non-acneic strains of *C. acnes*. Cytotoxicity (A) was measured by LDH
697 released by SZ95 sebocytes after exposure to bacteria. Cytotoxicity is expressed as the percentage
698 of maximal LDH release obtained by total lysis of cultured cells using Triton X100. Dotted lines
699 indicate the mean spontaneous cell death (percentage) in control cultures. The inflammatory
700 response of SZ95 sebocytes after exposure to bacteria (B) was measured by interleukin 8 (IL8)
701 released into the culture medium. IL8 secretion was very low under control conditions (dotted
702 line). SZ95 sebocytes were exposed to lipopolysaccharide (LPS) (10 $\mu\text{g}/\text{mL}$) as a positive control

703 for the inflammatory response. Results are shown as the mean \pm SEM of a minimum of three
704 independent experiments ($\star\star\star = p < 0.001$).

705

706 **Figure 7.** Effect of epinephrine and norepinephrine on the potential of RT4 acneic and RT6 non-
707 acneic strains of *C. acnes* to induce lipid production by sebocytes. Lipid production by S295
708 sebocytes was measured by the Oil Red O technique after an 18-h incubation with control or
709 epinephrine (Epi) or norepinephrine (Nepi) treated bacteria. Results are shown as the mean \pm
710 SEM of a minimum of three independent experiments ($\star = p < 0.05$, $\star\star = p < 0.01$).

711

712 **Figure 8.** Influence of Uriage thermal water on biofilm formation by acneic and non-acneic strains
713 of *Cutibacterium acnes* in the presence or absence of epinephrine or norepinephrine in
714 polystyrene microtitration plates. The influence of Uriage thermal water (30% UTW in growth
715 medium) on biofilm formation by RT4 acneic (A and B) and RT6 non-acneic (C) strains of *C. acnes*
716 in the presence or absence of epinephrine (Epi) or norepinephrine (Nepi) (10^{-6} M) was measured
717 by crystal violet staining. Physiological water (E ϕ ; 0.9% NaCl, 30% in growth medium) was used
718 as a control. Results are shown as the mean \pm SEM of a minimum of three independent
719 experiments. ($\star = p < 0.015$, $\star\star = p < 0.01$, $\star\star\star = p < 0.001$).

720

721 **Figure 9.** Structure of acneic and non-acneic *Cutibacterium acnes* biofilms formed in the presence
722 of Uriage thermal water or physiological water in the presence or absence of epinephrine or
723 norepinephrine. The structure of biofilms formed by RT4 acneic and RT6 non-acneic strains of *C.*
724 *acnes* in the presence of Uriage thermal water (UTW) or physiological water (E ϕ) (30% in growth

725 medium) and the presence or absence of epinephrine (Epi) or norepinephrine (Nepi) (10^{-6} M) was
726 visualized by confocal laser scanning microscopy. All figures are represented at the same scale
727 and show a X/Z scan of the biofilms (mean thickness).

728

729 **Figure 10.** 3D modeling of the potential catecholamine-binding site on *Cutibacterium acnes* KdpD.

730 (A) Calculation of the 3D structure of *C. acnes* KdpD using RaptorX. (B) Organization of the central
731 membrane domain of KdpD, showing the EXT external loop. (C) Calculated epinephrine-binding
732 site on *C. acnes* KdpD determined using AutoDock 4.2 (epinephrine is shown in orange).

733

734 **Suppl Data 1.** Flow cytometry graphs showing surface granularity versus bacterial size for RT4 (A,
735 B) and RT6 (C, D) *C. acnes* strains exposed to epinephrine (Epi) or norepinephrine (Nepi).

Figure 1.TIF

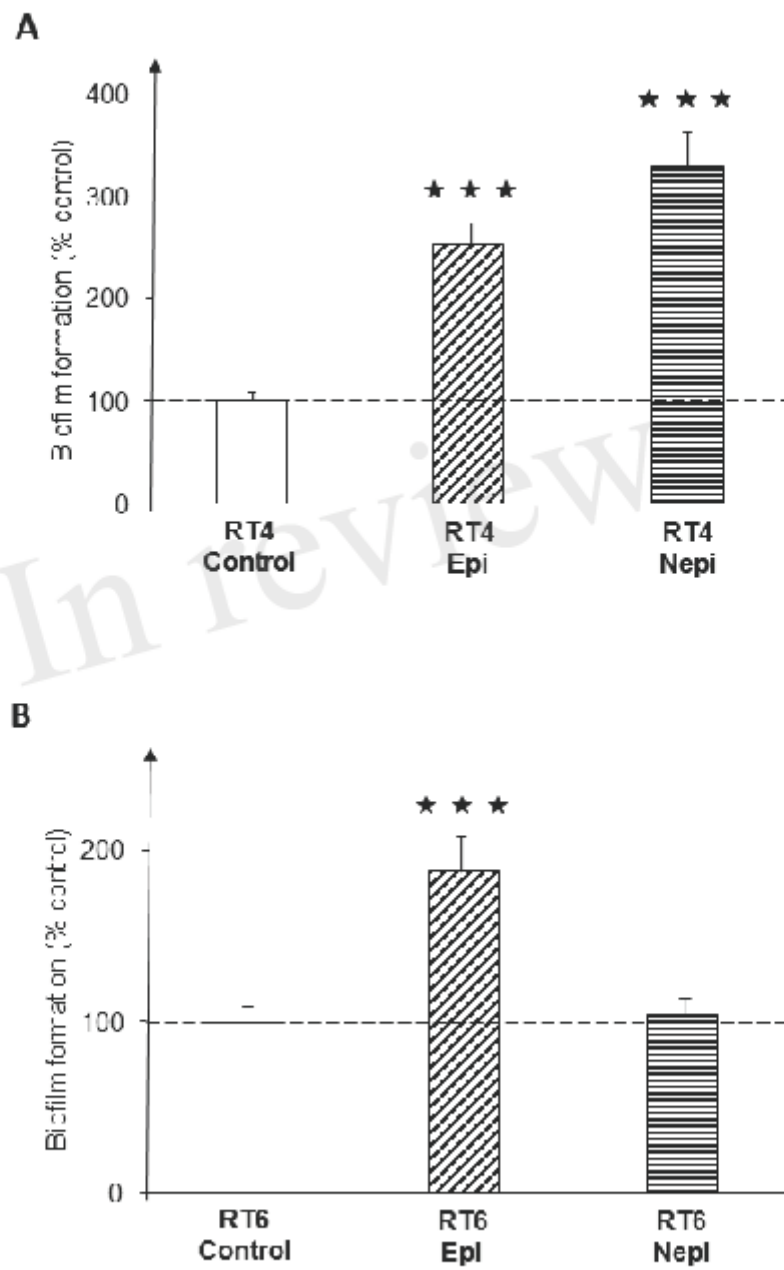


Figure 2.TIF

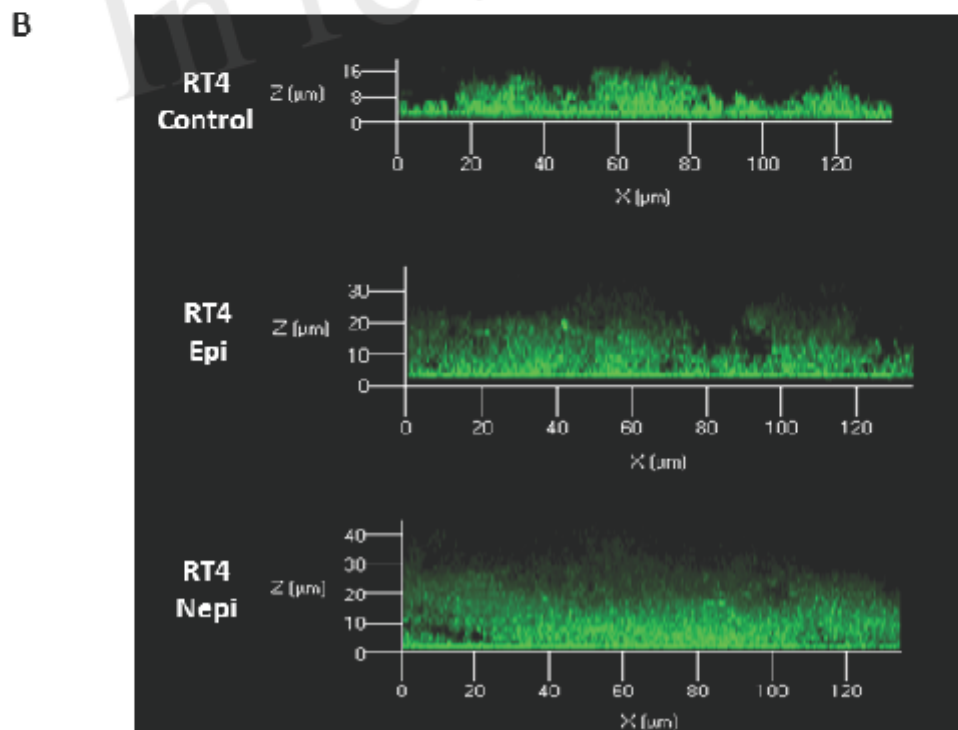
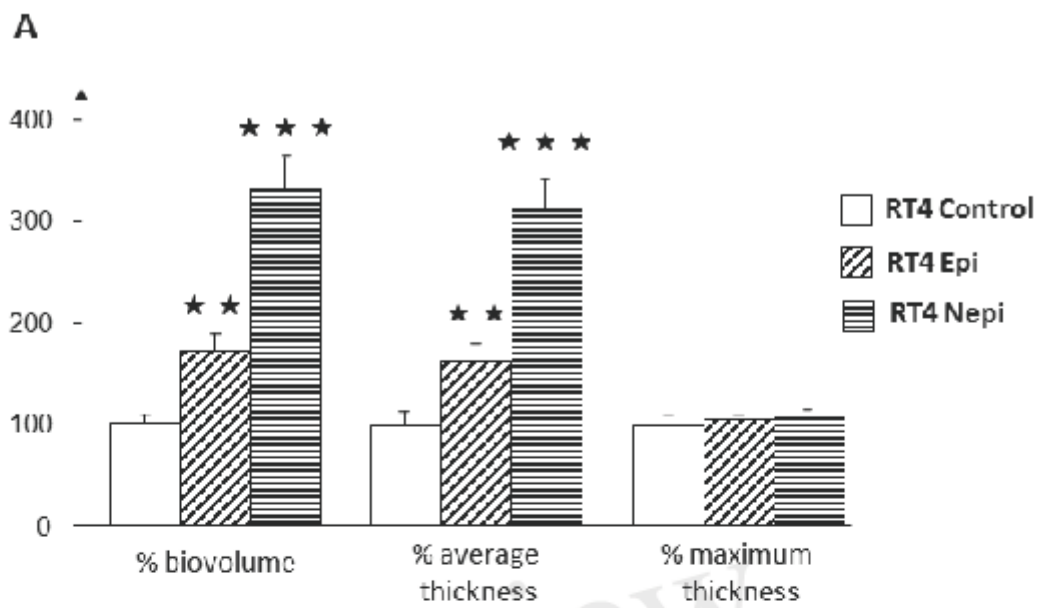


Figure 3.TIF

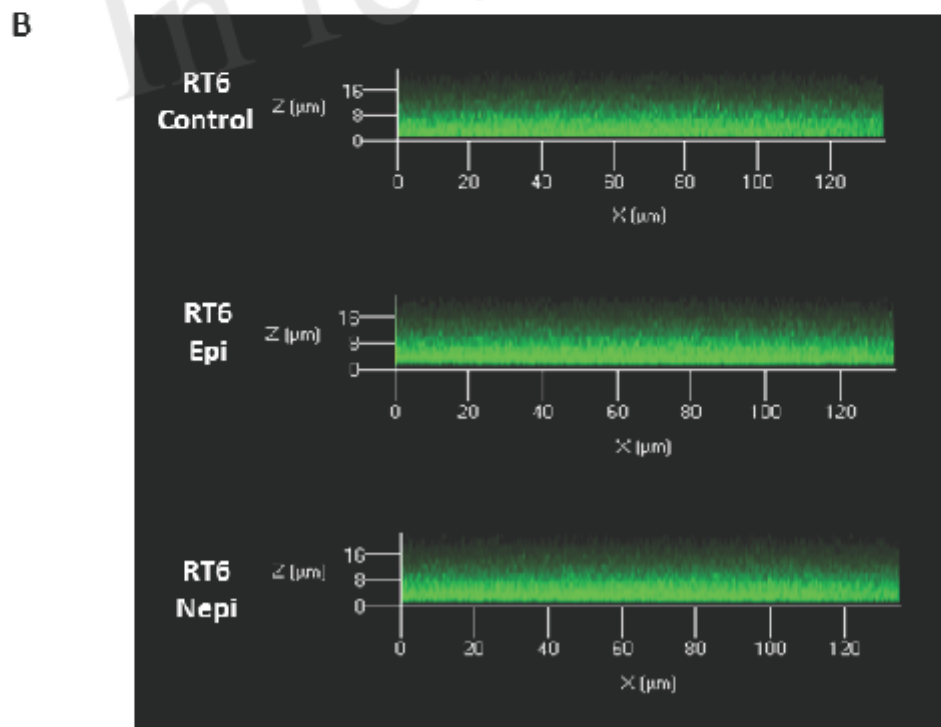
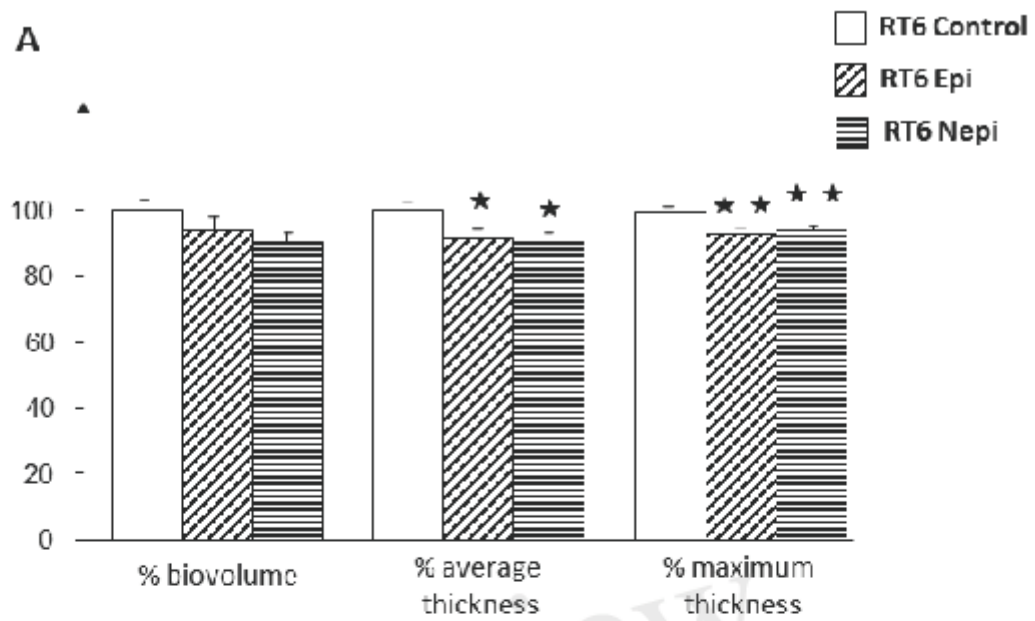


Figure 4.TIF

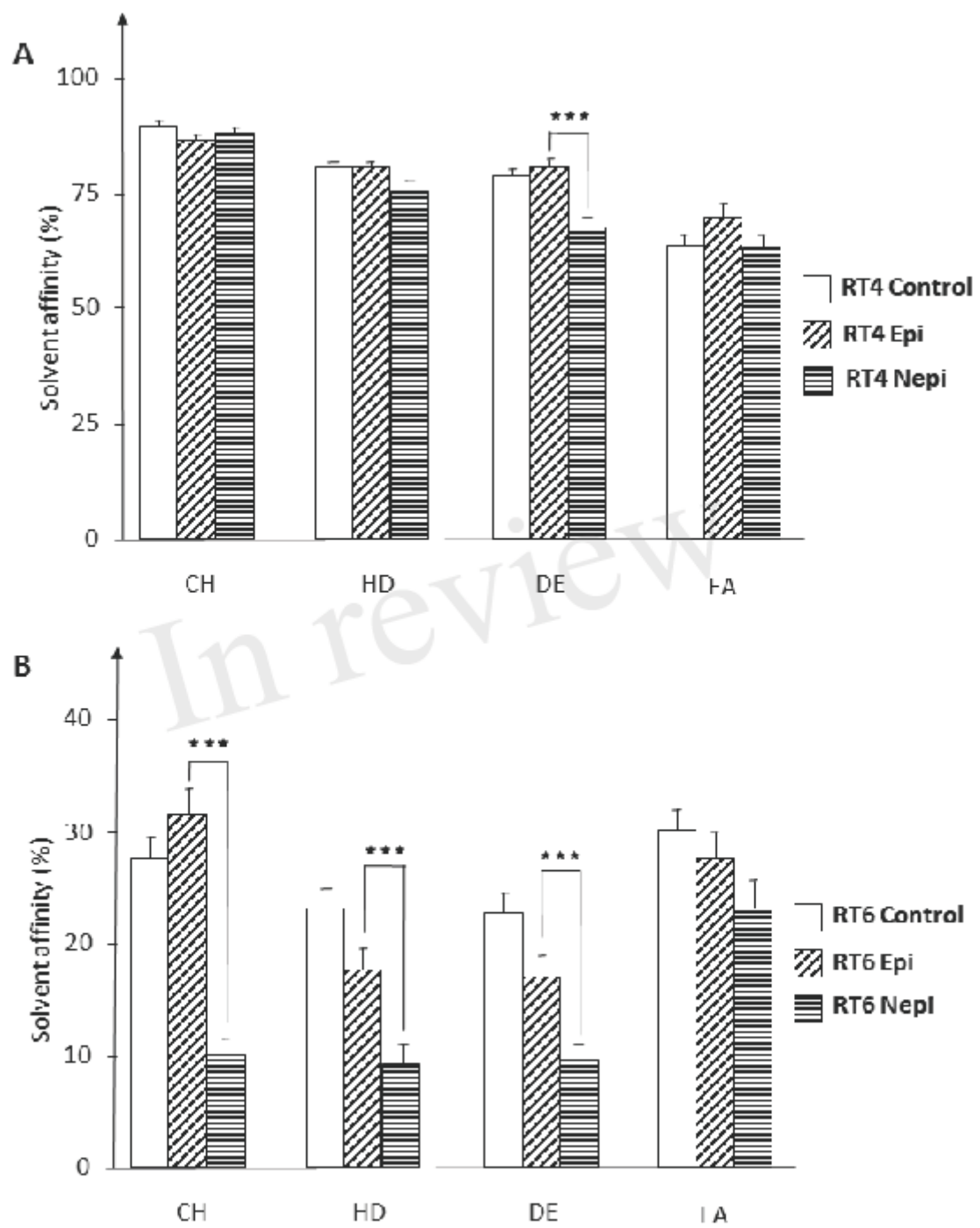


Figure 5.TIF

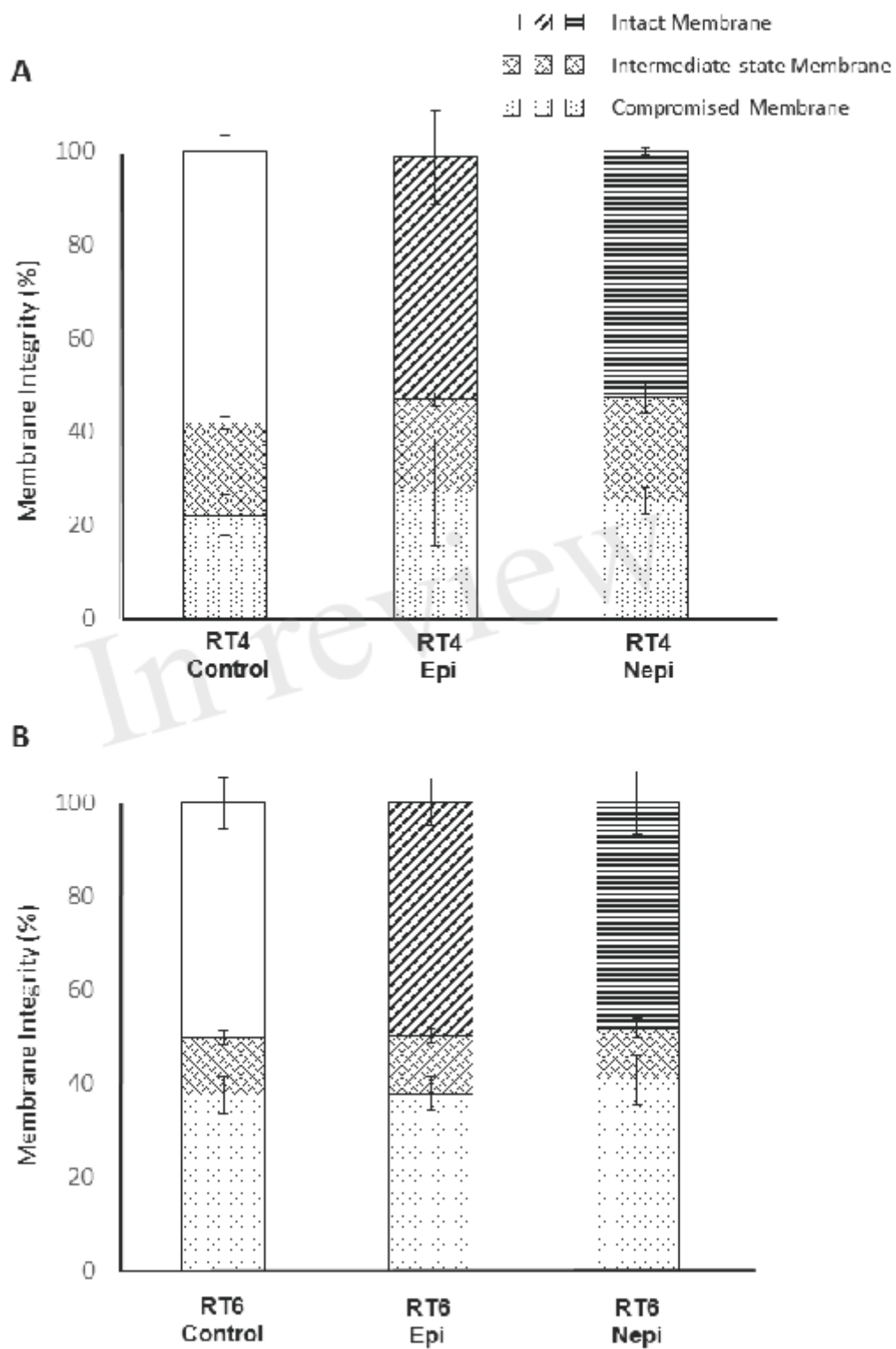


Figure 6.TIF

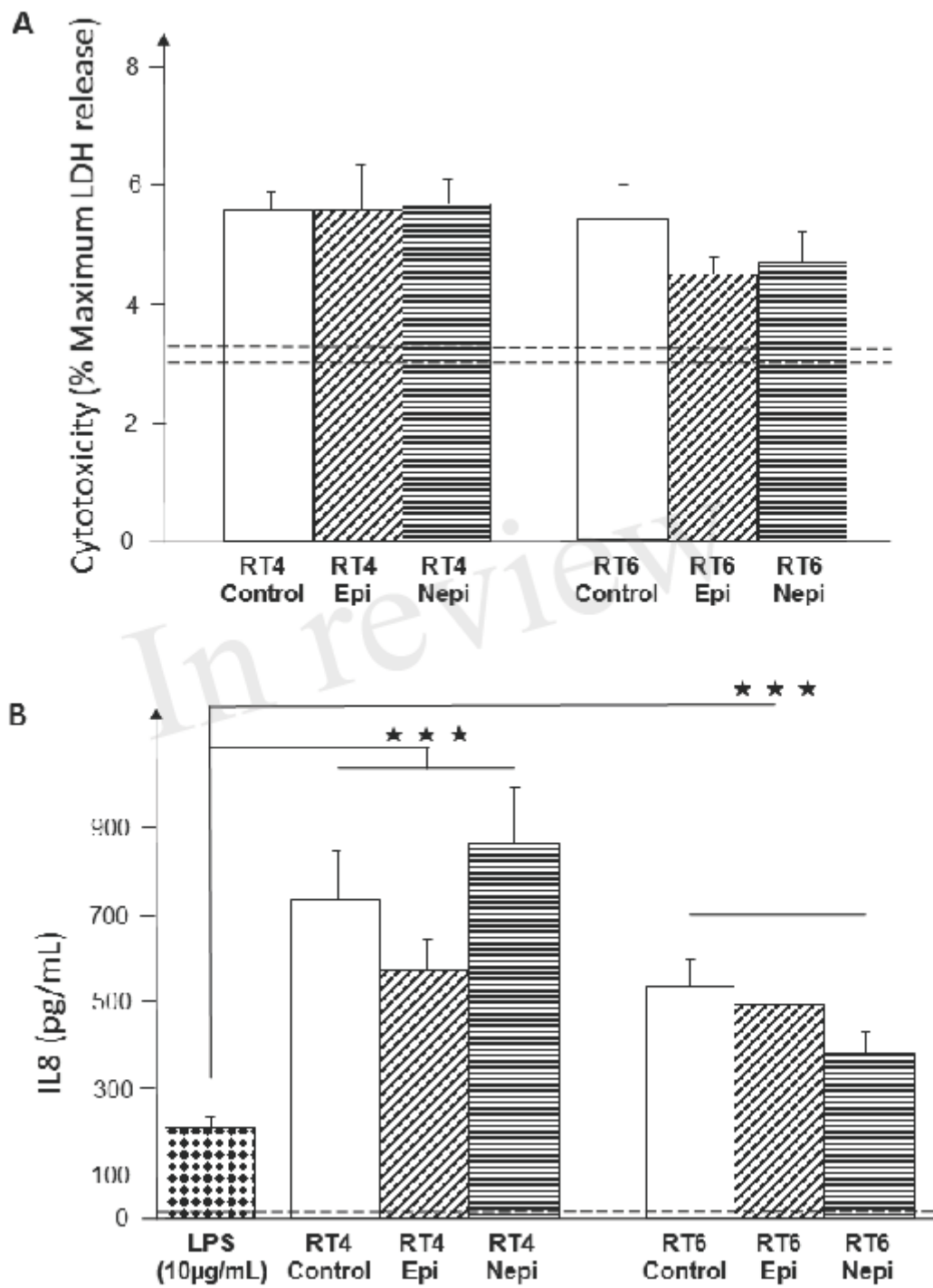


Figure 7.TIF

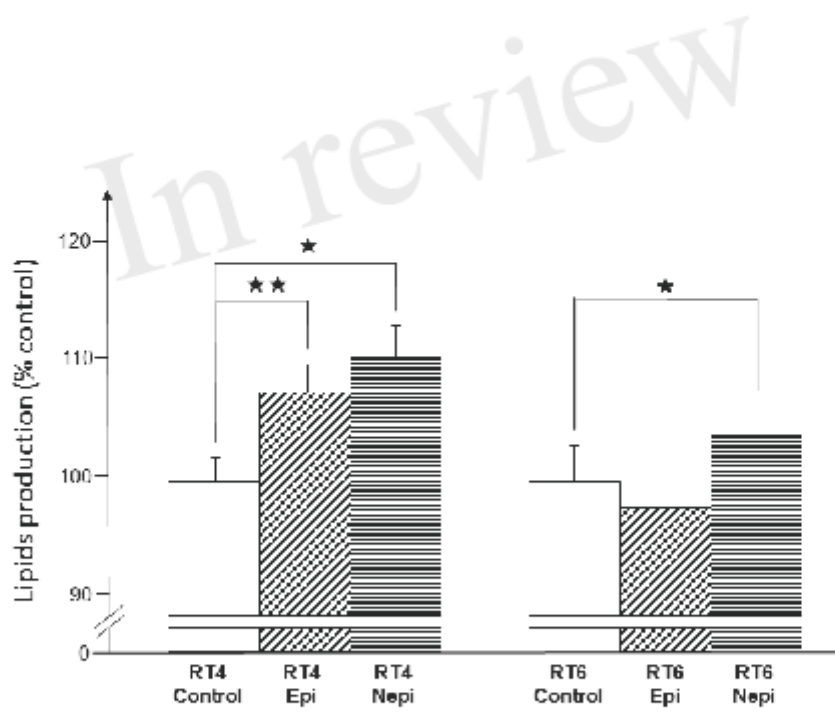


Figure 8.TIF

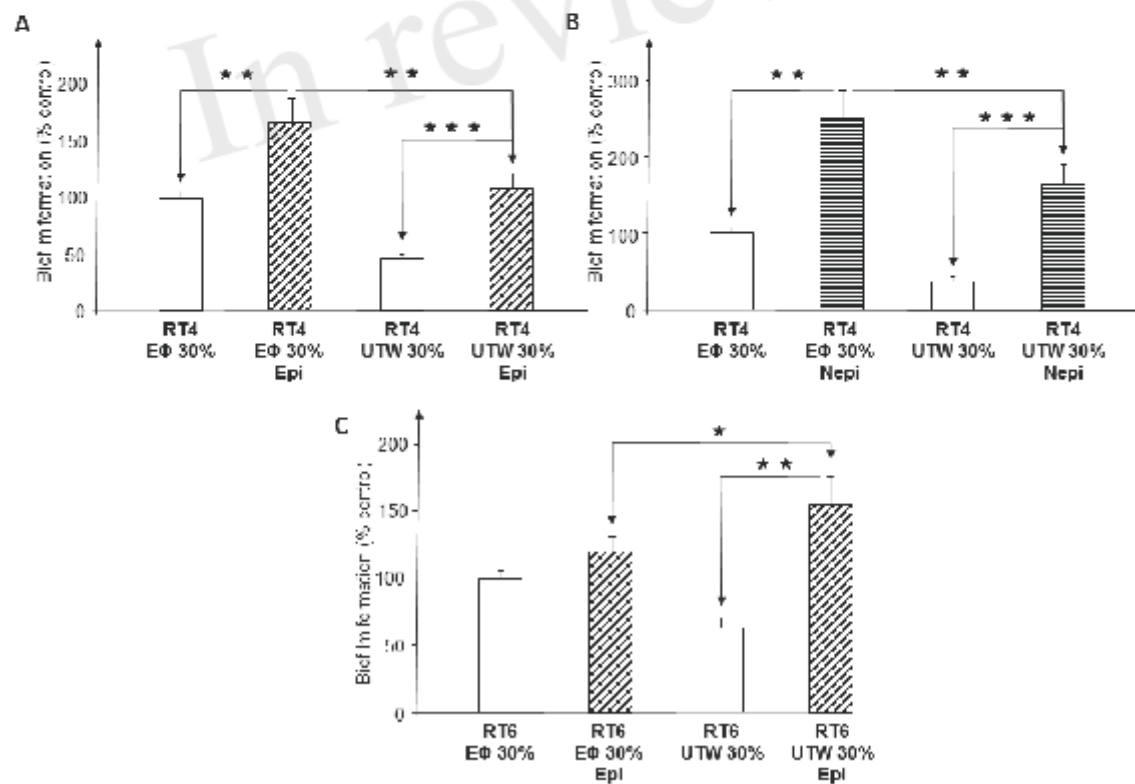


Figure 9.TIF

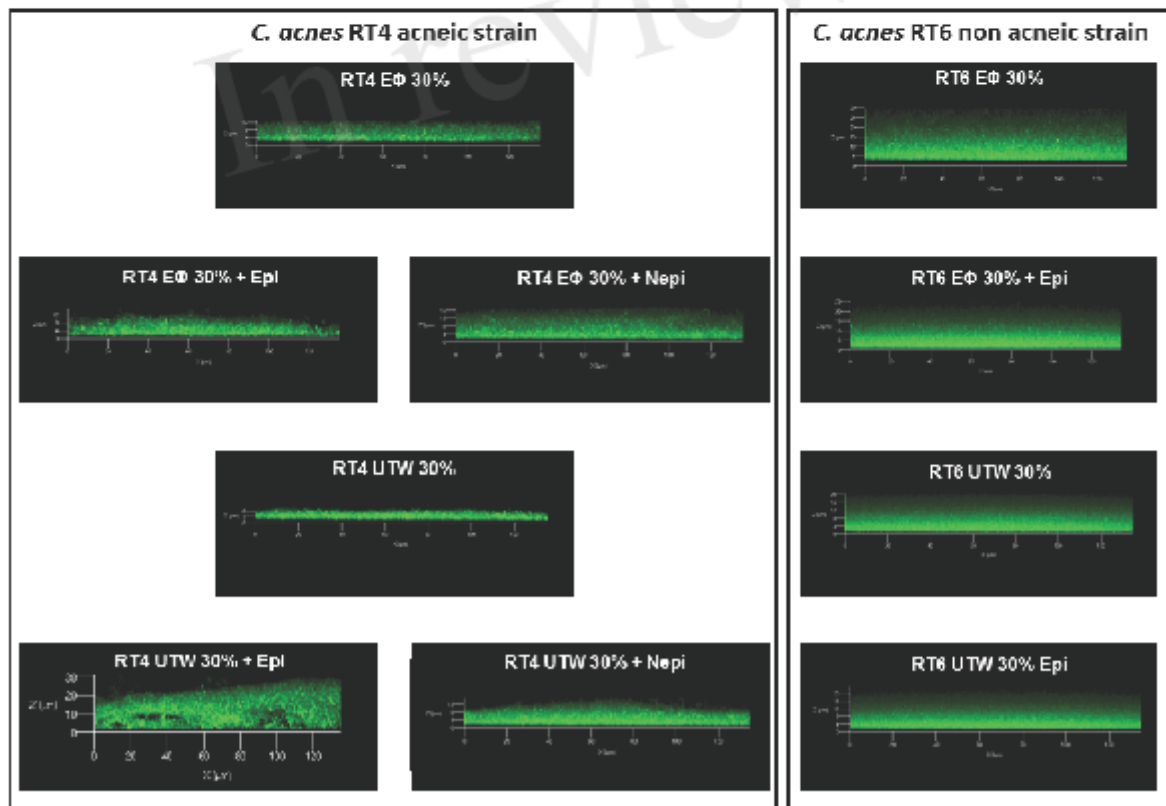
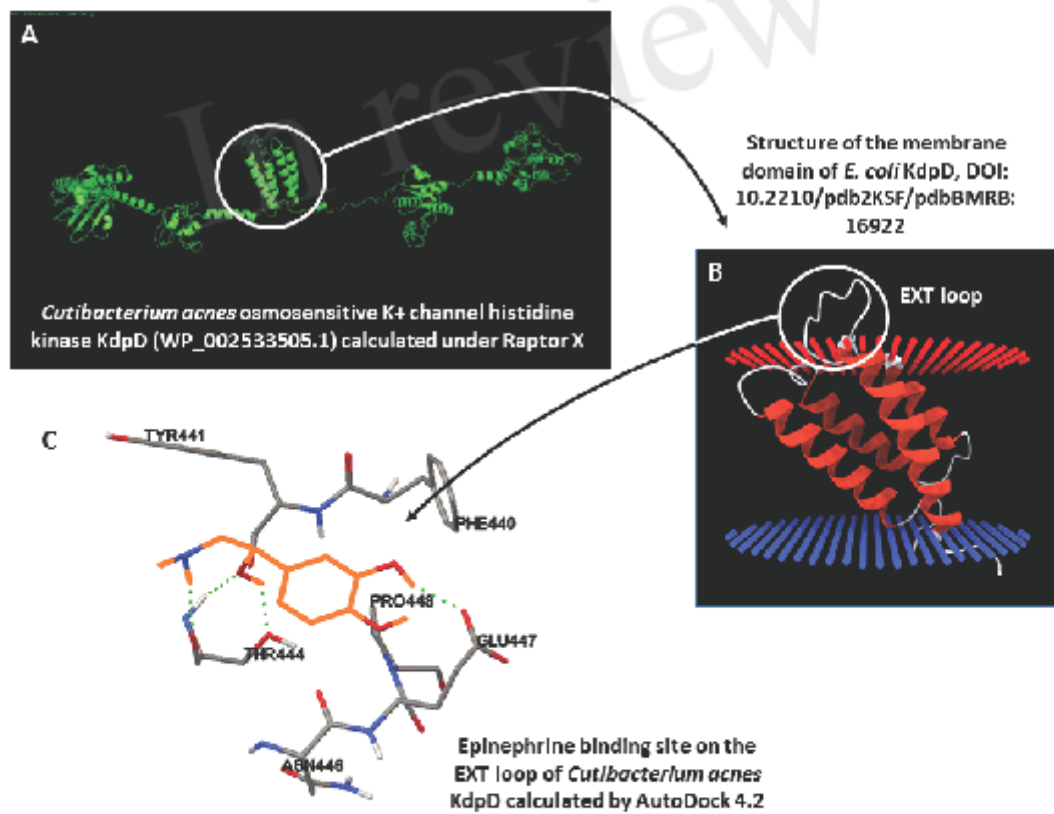


Figure 10.TIF



Discussion

La peau est l'organe le plus grand du corps humain (Marks *et al.*, 2019). Elle est colonisée par le microbiote cutané qui est, après le microbiote intestinal, le deuxième plus important du corps humain (Wilson *et al.*, 2002). Il a été caractérisé comme étant composé chez l'adulte de quatre phyla principaux : Actinobacteria, Firmicutes, Proteobacteria et Bacteroides, et trois genres prédominants : Corynebacteria, Cutibacteria et Staphylococci (Grice *et al.*, 2009).

Les propriétés physiologiques de la peau étant l'un des facteurs principaux affectant la croissance bactérienne, les microorganismes sont répartis dans les quatre types principaux d'environnements de la peau humaine : humide, sébacé, sec et autres (Grice *et al.*, 2009 ; Grice et Segre, 2011). Les régions humides sont principalement colonisées par des bactéries des genres *Staphylococcus* et *Corynebacteria* (Grice *et al.*, 2009). Les zones sébacées sont enrichies en espèces lipophiles telle que *Cutibacterium* qui sont adaptées à des environnements anaérobies et riches en lipides (Costello *et al.*, 2009 ; Belkaid et Segre, 2014 ; Findley *et al.*, 2013 ; Rosenthal *et al.*, 2011). Les sites secs sont prédominés par des espèces des genres *Staphylococcus*, *Cutibacterium*, *Micrococcus*, *Corynebacterium*, *Enhydrobacter* et *Streptococcus* (Zeeuwen *et al.*, 2012).

A une échelle microscopique, on retrouve des habitats encore plus petits et distincts comme les glandes sudoripares eccrines et apocrines, les glandes sébacées et les follicules pileux qui sont habituellement chacun associés à leur propre microbiote (Kong et Segre, 2012 ; James *et al.*, 2013). Les follicules pileux, environnement anaérobies et riches en lipides, sont particulièrement adaptés pour *Cutibacterium* (Bek-Thomsen *et al.*, 2008 ; Zouboulis, 2004).

Cutibacterium acnes (précédemment *Propionibacterium acnes*) (Scholz et Kilian, 2016) est l'un des membres principaux du microbiote cutané (Bruggemann, 2004). Cependant, même s'il a été décrit comme faisant partie des bactéries commensales, *C. acnes* est considéré comme l'un des facteurs pathogènes de l'acné, notamment sous forme de biofilm qui est l'un de ses principaux facteurs de virulence (Aubin *et al.*, 2014 ; Achermann *et al.*, 2014 ; Bruggemann, 2004 ; Fitz-Gibbon *et al.*, 2013 ; Coenye *et al.*, 2007).

L'acné vulgaris est une maladie inflammatoire chronique de l'unité pilosébacée (comprenant le follicule pileux, le poil et les glandes sébacées). Il s'agit d'une des affections dermatologiques les plus communes dans le monde (White, 1998 ; Cunliffe, 2002 ; Vos *et al.*, 2012). Sa pathogenèse n'est pas encore tout à fait élucidée, mais l'implication des bactéries est considérée comme l'un des mécanismes qui contribuent à son développement (Bojar et Holland, 2004 ; Scholz et Kilian, 2016).

De nombreuses études ont montré que les maladies liées aux microorganismes n'étaient pas dû à une espèce donnée mais plutôt à certaines souches de cette espèce qui seraient pathogènes (White, 1998). *C. acnes* est une espèce très hétérogène avec six phylotypes principaux : IA1, IA2, IB, IC, II et III (Dagnelie *et al.*, 2018 ; McDowell, 2017). Son génome possède un fort têt de GC (60%) et est caractérisé par une grande partie commune stable (>80% de l'ADN chromosomique) tandis que 7-11% des séquences codantes sont souches spécifiques (Brzuszkiewicz *et al.*, 2011). Un ilot génomique résultant probablement d'un transfert horizontal est aussi présent dans le génome de *C. acnes* et l'analyse de séquences CRISPR suggèrent que les sous-types IA et IB, qui semblent associés à des formes plus sévères d'acné, auraient évolués à partir des sous-types I et II via des événements de délétions successifs (Bruggemann *et al.*, 2012).

Une analyse métagénomique a mis en évidence que certains ribotypes de *C. acnes*, comme les ribotypes 4 (RT4) et 5 (RT5) étaient associées à l'acné tandis que d'autres étaient retrouvées dans les peaux saines, comme le ribotype 6 (RT6) (Fitz Gibbon *et al.*, 2013). Les souches RT4 et RT5 sont de phylotype IA et leur génome contient un locus spécifique d'origine plasmidique (locus 3) qui pourrait coder des facteurs de virulence (Fitz Gibbon *et al.*, 2013).

Cependant, en particulier dans le cas de *C. acnes*, l'association de l'organisation génomique à la virulence et à la physiopathologie devrait être envisagée avec prudence. En effet, l'analyse protéomique de sécrétomes des quatre sous-types de *C. acnes* a montré qu'ils avaient un nombre limité de protéines en commun, exceptés la lipase triacylglycérol (GheA) considérée comme l'un des principaux facteurs de virulence de *C. acnes*, les facteurs CAMPs impliqués dans la formation de pores et la glycéraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase (GAPDH) nécessaire à l'adhésion bactérienne (Holland *et al.*, 2010).

De plus, pour une même souche, l'expression de ces protéines dépend des conditions de culture, comme cela a été observé en comparant les protéomes de bactéries cultivées en milieu brain heart infusion (BHI), en BHI supplémenté avec du jaune d'œuf et en reinforced clostridial medium (RCM) (Yu *et al.*, 2015).

L'objectif de cette thèse était donc d'étudier la physiologie, notamment la capacité de formation de biofilm et la virulence, de souches de *C. acnes* de types distincts, en fonction de différents environnements.

I) Influence de produits cosmétiques sur *Cutibacterium acnes*

Le microbiote cutané agit comme un intégrateur des signaux locaux et environnementaux, contrôlant l'équilibre cutané. Il a été montré que des actifs cosmétiques sont capables de moduler cette réponse et d'agir, via la communication avec le microbiote, sur l'homéostasie de la peau (Holland and Bojar, 2002). Les effets d'actifs utilisés dans l'industrie cosmétique ont donc été étudiés dans de nombreux travaux. De plus, la tendance générale étant au développement de formules cosmétiques sans conservateurs, ceux-ci pouvant provoquer des allergies et des troubles cutanés, il devient important, lors du développement de nouveaux actifs cosmétiques, d'étudier leur impact sur le microbiote cutané (Feuilloley *et al.*, 2015; Varvaresou *et al.*, 2009).

Aujourd'hui, de nombreux cosmétiques et dermocosmétiques sont commercialisés dans le but de limiter l'acné (Poli *et al.*, 2015). De multiples travaux ont étudié le rôle de *C. acnes* dans le développement de l'acné et différents composés semblent capables d'empêcher sa croissance ou de supprimer sa virulence. Ainsi, des travaux montrent les effets inhibiteurs d'extrait d'écorce de cannelle sur la croissance de plusieurs microorganismes dont *C. acnes* (Nabavi *et al.*, 2015). D'autres études ont été menées sur les effets anti-inflammatoires et l'inhibition de *C. acnes* par des extraits de *Ginkgo biloba*, d'un méroterpène isolé de *Psoralea corylifolia* et du mannitol (Trompezinski *et al.*, 2016). D'autre part, le phosphate d'ascorbyle de magnésium, un précurseur de la vitamine D, est connu pour empêcher l'oxydation des peroxydes lipidiques induite par *C. acnes* (Lee *et al.*, 2016).

Au niveau des glandes sébacées, *C. acnes* se trouve sous forme de biofilms (Coenye et al., 2007), et ceux-ci offrent une résistance aux agents antimicrobiens et à l'action du système immunitaire de l'hôte (Achermann et al., 2014; Coenye et al., 2007), jouant ainsi un rôle important dans la pathogénicité de *C. acnes*. Les paramètres environnementaux, et en particulier des composés cosmétiques, peuvent moduler la capacité de formation de biofilm et la virulence des microorganismes (Enault et al., 2014) mais il n'y a, à ce jour, pas eu d'étude sur les effets de composés cosmétiques sur la formation de biofilm par des souches acnéiques de *C. acnes*.

Lors de cette thèse, l'impact de l'eau thermale d'Uriage (UTW) à 50% et d'un polysaccharide riche en rhamnose (PS291[®]) à 4% a été étudié sur deux souches dites « acnéiques » de *C. acnes* : la souche HL045PA1 /HM-516, de phylotype IA₁ et de ribotype 4 (RT4) et la souche HL043PA2 /HM-514, de phylotype IA₁ et de ribotype 5 (RT5).

L'UTW est une eau minérale naturelle et isotonique provenant d'une source dans les Alpes et reconnue par l'académie française de médecine en 1877 pour ses effets positifs sur les maladies inflammatoires et son utilisation pour traiter des maladies inflammatoires cutanée comme l'acné (Uriage, 2019). Le PS291[®], aussi appelé téflose[®], est un polysaccharide anionique riche en rhamnose (60%) et connu pour ses propriétés de revêtement (Solabia group, 2019). Ces deux composés entrent dans la formulation de produits cosmétiques conçus pour des peaux sensibles et des peaux avec une acné légère à modérée, et sont aussi utilisés dans des déodorants et anti-transpirants.

Le PS291[®] n'a pas eu d'effet sur les croissances des deux souches. Par contre, l'UTW a entraîné une diminution de la phase de latence et une DO finale plus faible reflétant une biomasse finale plus faible. Lorsque les deux composés ont été testés ensemble, les croissances étaient similaires à celles obtenue avec l'UTW seule. Il semble donc que ces souches de *C. acnes* ne métabolisent pas le PS291[®]. La diminution de la phase de croissance en présence d'UTW pourrait être due à une stimulation de leur métabolisme, peut-être par l'apport en sels et en minéraux de cette eau, tandis que la biomasse finale plus faible pourrait s'expliquer par la dilution du milieu entraînant une baisse de la quantité de nutriments et ainsi l'apparition d'un ou plusieurs facteurs limitants la croissance.

Les effets de l'UTW et du PS291[®] ont ensuite été testés sur la capacité de formation de biofilm de *C. acnes*, et étudiés par la technique de coloration au cristal violet ainsi que par observation avec un microscope confocale à balayage laser.

Comme cela fut déjà observé avec une souche non caractérisée (Enault et al., 2014), l'UTW et le PS291[®] ont montré des effets inhibiteurs de la formation de biofilm par les souches RT4 et RT5 de *C. acnes* avec la technique au CV. La PS entraînait également une diminution de la formation de biofilm, mais de façon moins importante. De plus, l'association de l'UTW et du PS291[®], même s'ils ne montraient pas d'effet additionnel, était plus efficace que celle de la PS et du PS291[®].

Les résultats obtenus par microscopie confocale étaient un peu différents. La PS n'avait pas d'effet sur la formation de biofilm de la souche RT4 mais l'UTW et le PS291[®] l'inhibaient. De plus, l'association des deux avait cette fois un effet additionnel avec la formation d'un biofilm encore plus petit que lorsque la bactérie était traitée par l'un ou l'autre

Discussion

indépendamment. Des résultats analogues ont été obtenus avec la souche RT5 mais l'effet inhibiteur était moins important que celui observé sur la souche RT4. Les mêmes expériences ont également été réalisées avec une concentration d'UTW (et de PS) de 30%. Comme l'on peut le voir sur la Figure 57 et la Figure 58, les résultats étaient similaires à ceux obtenus avec la concentration de 50% pour les deux souches (pas d'impact de la PS et une diminution du biofilm avec UTW et/ou PS291®).

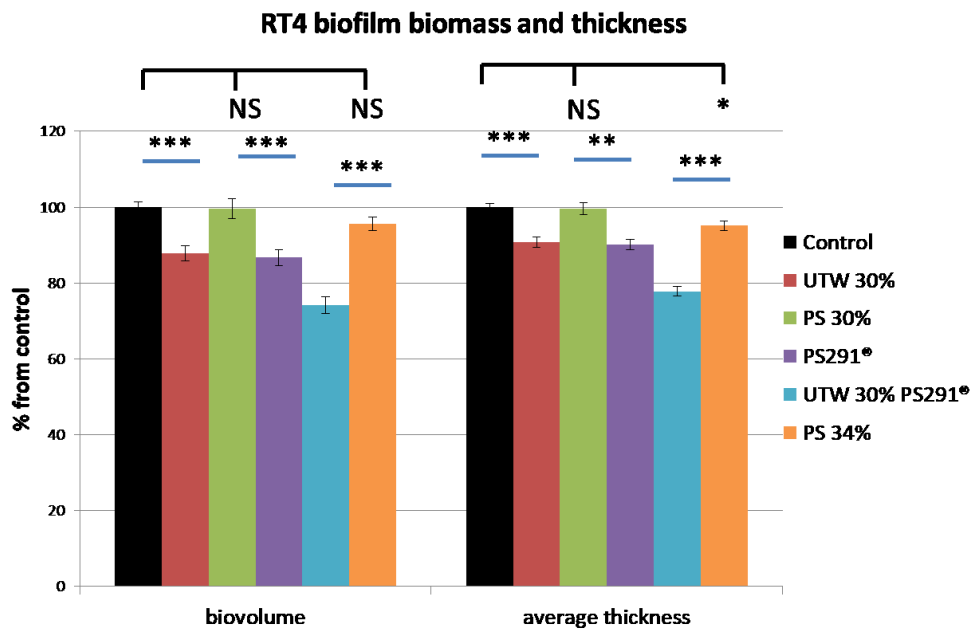


Figure 57: Effet d'un traitement avec 30% d'UTW, 4% de PS291® ou 30% d'UTW + 4% de PS291® sur la capacité de formation de biofilm de *C. acnes* RT4. (NS : non significatif, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$).

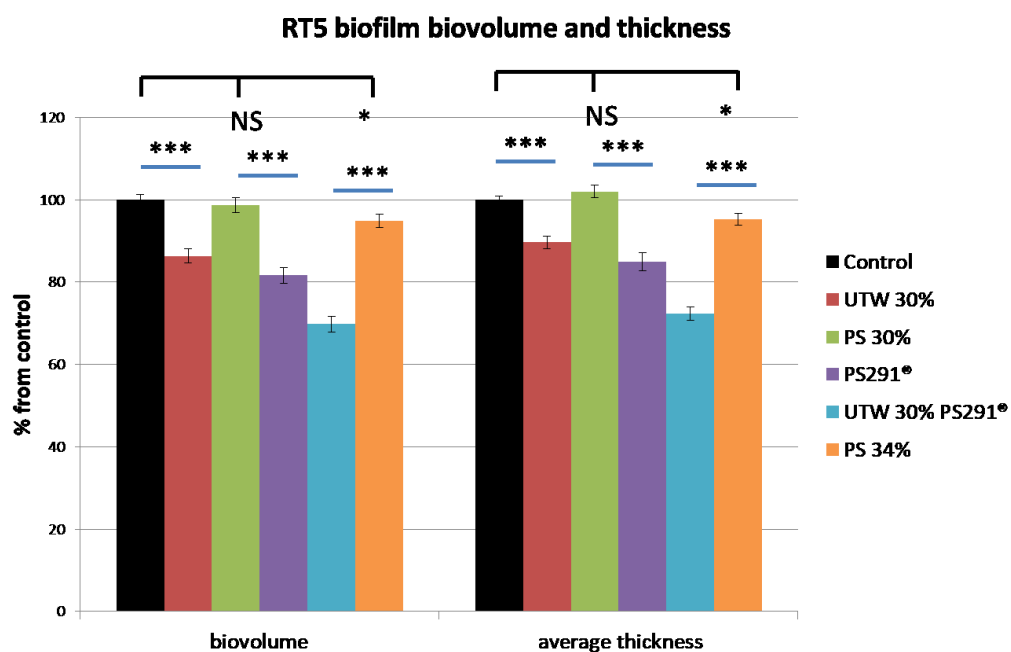


Figure 58: Effet d'un traitement avec 30% d'UTW, 4% de PS291® ou 30% d'UTW + 4% de PS291® sur la capacité de formation de biofilm de *C. acnes* RT5. (NS: non significatif, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$).

Les différences observées entre les deux techniques pourraient venir du fait que lors de ces deux types d'expérimentation, les plaques utilisées n'étaient pas les mêmes et leurs surfaces de revêtement n'avaient pas les mêmes propriétés physiques. En effet, pour la technique au CV, les plaques utilisées sont en polystyrène qui est considéré comme une surface hydrophobe, tandis que les plaques utilisées pour la microscopie confocale sont à fond de verre qui est une surface hydrophile (Dagorn et al., 2013). L'UTW et le PS291® affectaient l'architecture des biofilms de *C. acnes* de la même façon. En leur présence, les biofilms des deux souches étaient plus fins et plus lisses, leur structure en trois dimensions était donc simplifiée. De plus, en présence d'UTW et de PS291®, les biofilms se détachaient plus facilement, en accord avec les potentielles propriétés anti-adhésives du PS291® (Enault et al., 2014) et de l'UTW (Uriage, 2019).

Les colorations au cristal violet et au SYTO9 (pour la microscopie) étant indépendantes de la viabilité cellulaire, une coloration MTT a été effectuée afin de déterminer l'impact de l'UTW et du PS291® sur la quantité de bactéries métaboliquement actives dans les biofilms. Excepté pour le PS291® utilisé seul, et de façon très limitée, aucune augmentation significative de l'activité métabolique n'a été observée. Cette absence d'effet de l'UTW et du PS291® sur l'activité métabolique des deux souches de *C. acnes* indique que les deux composés testés ne sont pas toxiques pour ces bactéries et ne devraient pas provoquer de dysbiose du microbiote cutané, ce qui est une exigence de la Directive Européenne pour les produits cosmétiques 1223/2009 (Buzek et Ask, 2009).

Les résultats suggérant que l'UTW et le PS291® pourraient influencer l'adhésion initiale des bactéries sur une surface, la technique MATS, qui permet d'étudier les propriétés de surface des bactéries, a été utilisée. Les deux souches de *C. acnes* avaient une forte affinité pour les différents solvants testés ce qui traduit un caractère hydrophobe important. Une exposition à l'UTW, au PS291® ou à une association des deux n'induisait pas de variation significative de leur polarité de surface. Les propriétés de surfaces des bactéries sont essentielles, notamment pour l'étape d'adhésion nécessaire à la formation d'un biofilm. De plus, l'adhésion va également dépendre des propriétés propres à la surface en question. Un lien peut donc être fait entre la polarité de surface et la virulence des bactéries, comme cela a été montré chez d'autres groupes taxonomiques de bactéries comme *Listeria*. Cependant, la réponse métabolique des bactéries et son intensité est variable entre les espèces (Poncin-Epaillard et al., 2013).

L'impact de l'UTW et du PS291® sur la cytotoxicité des souches RT4 et RT5 de *C. acnes* a également été testé. Après culture en milieu contenant ou non 30% d'UTW et/ou 4% de PS291®, les bactéries ont été mises en contact avec des kératinocytes HaCaT (à une MOI de 50) et la lactate déshydrogénase a été mesurée dans les surnageants de culture après 18h. Les deux souches de *C. acnes* n'avaient aucune cytotoxicité intrinsèque dans nos conditions expérimentales et les deux composées n'avaient aucun impact (Figure 59, Figure 60). L'UTW et le PS291® permettent donc de limiter la formation de biofilm de *C. acnes* sans induire d'augmentation de sa virulence.

Cytotoxicity of *C. acnes* RT4

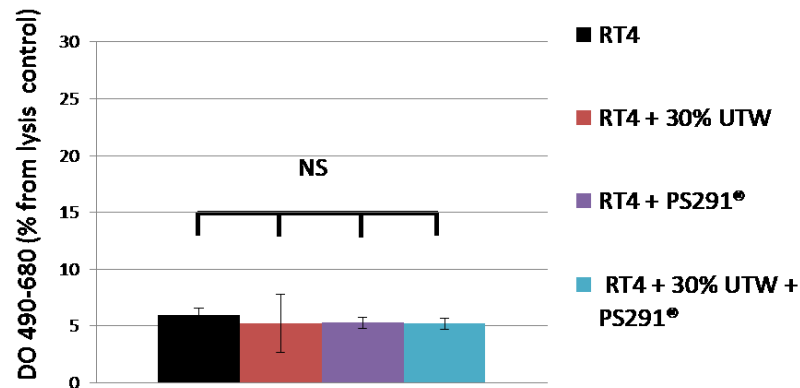


Figure 59: Effet d'un traitement avec 30% d'UTW, 4% de PS291® ou 30% d'UTW + 4% de PS291® sur la cytotoxicité de *C. acnes* RT4 envers des kératinocytes HaCaT (18h, MOI 50). (NS : non significatif).

Cytotoxicity of *C. acnes* RT5

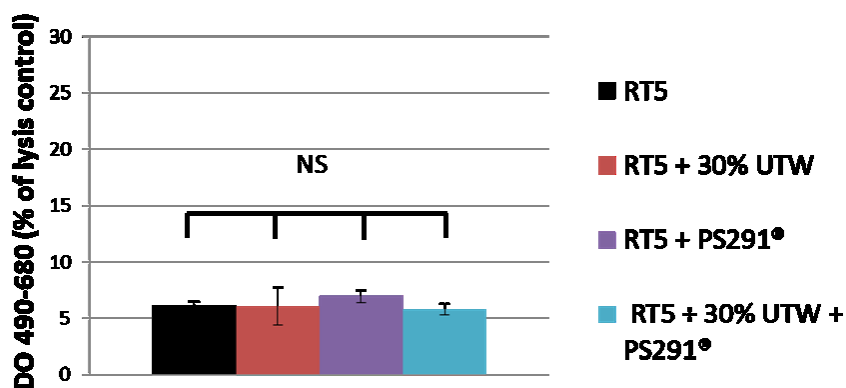


Figure 60: Effet d'un traitement avec 30% d'UTW, 4% de PS291® ou 30% d'UTW + 4% de PS291® sur la cytotoxicité de *C. acnes* RT5 envers des kératinocytes HaCaT (18h, MOI 50). (NS : non significatif).

Documenter l'innocuité des produits cosmétiques sur le microbiote cutané est devenu un challenge industriel majeur avec la pression économique des consommateurs pour le développement de produits sans conservateurs (Varvaresou et al., 2009). A cet égard, le règlement UE 1223/2009 (Buzek et Ask, 2009) exige que l'absence d'effet des produits cosmétiques sur le microbiote cutané, ou au moins sur les microorganismes ciblés, soit contrôlée afin d'éviter les réactions cutanées indésirables. Cela est particulièrement important avec des bactéries comme *C. acnes* qui peut être soit commensale soit pathogène, et peut voir sa capacité de formation de biofilm et sa virulence changer en réponse à des modifications de son microenvironnement (Feuilloy et al., 2015).

Ces travaux ont étudié pour la première fois la réponse physiologique de *C. acnes* à l'UTW et au PS291® et suggèrent que ces composés cosmétiques sont sans risques pour le développement de *C. acnes*, même si des tests cliniques devraient être effectués pour une démonstration complète.

II) Influence du microenvironnement sur la physiologie de *Cutibacterium acnes*

Des études génomiques et protéomiques ont montré que les types de *C. acnes* étaient différents à plusieurs niveaux (Brüggemann et al., 2012b; Fitz-Gibbon et al., 2013; Holland et al., 2010; Yu et al., 2015b). Cependant, la physiologie de cette bactérie n'a pas encore été étudiée dans un milieu mimant son environnement lipidique dans les glandes sébacées, qui est son environnement naturel et dans lequel elle peut passer d'un mode de développement planctonique à un mode biofilm (Coenye et al., 2015). En raison de sa densité, le sébum est incompatible avec des études expérimentales et plusieurs formulations de milieux sébum like (SLM) ont été proposées (Spittaels and Coenye, 2018; Stefaniak et al., 2010; Wertz, 2009) et même breveté (Catroux et al., 2005). Ainsi, il était intéressant de documenter l'adaptation de différentes souches de *C. acnes* à divers environnements.

Le premier travail de cette étude fut donc de développer un milieu SLM afin de pouvoir répondre à cette question. Une fois ce milieu mis au point, la souche HL045PA1 /HM-516, de phylotype IA₁ et de ribotype 4 (RT4) dite « acnéique », et la souche HL110PA3/HM-554, de phylotype II et de ribotype 6 (RT6) dite « non acnéique » ont été choisies afin d'étudier leurs comportements dans trois milieux de culture : le BHI et le RCM, des milieux utilisés classiquement pour la culture de *C. acnes*, et le SLM, développé pour mimer l'environnement naturel de *C. acnes* au niveau des glandes sébacées.

Les croissances de ces deux souches étaient très différentes dans ces trois milieux de culture. La souche RT4 avait une croissance optimale en SLM, une croissance moins importante en RCM et une croissance beaucoup plus lente en BHI. La souche acnéique semble donc plus adaptée à un milieu riche en lipides. A l'inverse la souche RT6 avait une croissance optimale en RCM, une croissance plus lente en BHI et semblait incapable de se multiplier en SLM. Cependant, ces résultats ont été obtenus en utilisant des précultures de trois jours, c'est-à-dire des bactéries se trouvant en phase stationnaire de croissance. Lorsque des précultures de seulement un jour, c'est-à-dire des bactéries en phase exponentielle de croissance, ont été utilisées, la souche RT6 réussissait à se développer en SLM. Cela suggère que des bactéries avec une activité métabolique plus importante ont une plus grande capacité d'adaptation que des bactéries en phase stationnaire. De plus, ces résultats mettent en avant que les souches acnéiques et non acnéiques de *C. acnes* semblent adaptées à des niches écologiques complètement différentes, même s'ils peuvent aussi refléter des variations souches spécifiques.

Les deux souches de *C. acnes* semblant être adaptées à différents environnements, la technique MATS a été utilisée afin d'étudier si cela pourrait être expliqué par leur polarité de surface. La souche RT4 avait une forte affinité pour les différents solvants testés et en particulier les solvants apolaires lorsqu'elle était cultivée en BHI, et cette caractéristique était encore renforcée quand elle était cultivée en RCM. Ces résultats indiquent que la surface de cette souche est très hydrophobe. D'autre part, lorsqu'elle était cultivée en BHI, sa surface montrait un caractère basique et un caractère très acide, et était donc chargée. Cependant, lorsqu'elle était cultivée en RCM, sa surface ne présentait ni de caractère basique ni acide, suggérant une absence de résidus ionisés à sa surface. Des polysaccharides acides de surface (Nagaoka et al., 1985), des peptidoglycanes (Kamisango et al., 1983), des lipoglycanes (Whale et al., 2004) et des protéines (Yu et al., 2015b) ont été identifiés chez *C.*

acnes, mais le lipidome de sa paroi reste assez peu documenté. Cette étude suggère que les résidus apolaires pourraient être majoritaires à la surface des souches acnéiques de *C. acnes* et que cela pourrait être régulé par le microenvironnement. De plus, le caractère très hydrophobe de la souche RT4 amène à s'interroger sur sa capacité à intégrer des lipides de son environnement, comme cela a déjà été observé chez d'autres espèces (Fozo and Rucks, 2016).

A l'opposé, la souche non acnéique RT6 montrait une affinité limitée pour les différents solvants. Cela était même très marqué lorsqu'elle était cultivée en BHI, où une absence d'affinité pour les solvants les plus apolaires a été observée. De ce fait, il apparaît que la paroi de la souche RT6 contiendrait essentiellement des molécules polaires. Cependant, comme cela a été observé avec la souche RT4, quand la souche RT6 était cultivée en RCM, celle-ci perdait ses caractéristiques acido-basiques suggérant une absence de résidus ionisés.

Les différences d'affinité pour des environnements lipidiques ou non lipidiques et de polarité de surface des souches acnéiques et non acnéiques de *C. acnes* sont cohérentes avec les résultats obtenus lors de l'étude de leurs capacités de formation de biofilm respectives. En effet, la capacité de formation de biofilm de la souche RT4 était favorisée en BHI, le milieu le plus polaire, moins importante en RCM et encore plus faible en SLM. A l'inverse, la souche RT6 produisait peu de biofilm en BHI et en RCM et la production maximale était observée en SLM. Il y a donc une complète opposition entre la polarité de surface des bactéries et leur capacité de formation de biofilm. La souche acnéique RT4 étant très hydrophobe forme plus de biofilm dans le milieu le plus hydrophile (le BHI), tandis que la souche non acnéique RT6 qui est hydrophile forme plus de biofilm dans le milieu le plus hydrophobe (le SLM).

De plus, ces résultats sont également en cohérence avec les observations faites sur leurs croissances dans les différents milieux. Le biofilm est un mécanisme de défense pour les bactéries et une stratégie pour résister aux environnements défavorables (Zhurina et al., 2014). Ainsi, la souche RT4 dont la croissance est optimale en SLM a une formation de biofilm la plus importante en BHI tandis que la souche RT6 qui croît le mieux en RCM forme plus de biofilm en SLM, un milieu riche en lipides et donc non adapté à son caractère polaire. La formation de biofilm par *C. acnes* paraît donc liée à ses propriétés de surface et conditionnée par son environnement. Le mécanisme contrôlant la balance entre le mode de développement planctonique et le mode biofilm est encore à déterminer chez *C. acnes*, particulièrement concernant le possible rôle du c-di-GMP et du cAMP, comme cela a été démontré chez d'autres espèces bactériennes (Bouffartigues et al., 2015).

La cytotoxicité des deux souches de *C. acnes* a ensuite été testée sur des kératinocytes HaCaT. Les deux souches ont montré des cytotoxicités très faibles, quels que soient la concentration testée ou le milieu de culture utilisé. De plus il n'y avait aucune différence entre la souche acnéique RT4 et la souche non acnéique RT6. Il ne semble donc pas y avoir de corrélation entre leur caractère clinique, leur affinité pour des milieux polaire ou apolaire et leur cytotoxicité. En parallèle, des études préliminaires ont été faites sur les potentiels cytotoxiques des surnageants de culture de la souche acnéique RT4 et de la souche non acnéique RT6 cultivées en BHI ou en RCM sur kératinocytes HaCaT. Comme cela peut être observé sur la Figure 61 et la Figure 62, les surnageants de culture dilués au 1/5^e ou au 1/10^e n'avaient pas non plus d'impact sur la mortalité des kératinocytes. Les souches acnéique et

Discussion

non acnéique de *C. acnes* ne semblent donc pas avoir de cytotoxicité intrinsèque, que ce soit par contact direct ou via des molécules sécrétées, dans les conditions testées.

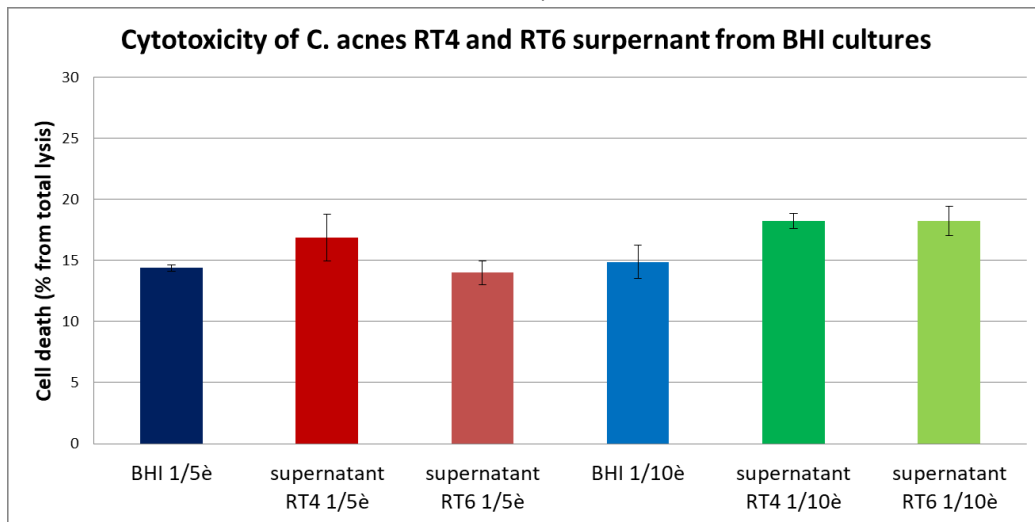


Figure 61: Mortalité cellulaire des kératinocytes HaCaT après infection avec les surnageants de culture de *C. acnes* RT4 et RT6 en BHI dilués au 1/5 ou au 1/10, pendant 18h.

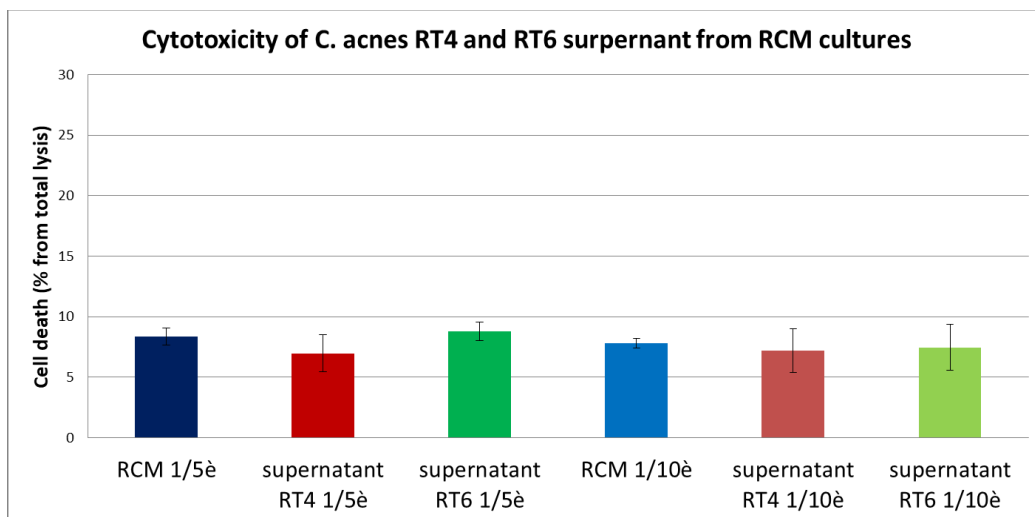


Figure 62: Mortalité cellulaire des kératinocytes HaCaT après infection avec les surnageants de culture de *C. acnes* RT4 et RT6 en RCM dilués au 1/5 ou au 1/10, pendant 18h.

Le rôle de *C. acnes* dans la pathogenèse de l'acné étant lié à sa capacité d'induire une inflammation des kératinocytes (Beylot et al., 2014; Cong et al., 2019; Holland et al., 2010; Nagy et al., 2005), la quantité d'IL8 présente dans les surnageants de cultures des kératinocytes HaCaT, après infection avec les deux souches de *C. acnes* cultivées dans les différents milieux de culture, a été mesurée. La présence de *C. acnes* était toujours associée à une importante sécrétion d'IL8, quelque fut le milieu de culture utilisé. Il semble donc que le milieu de culture n'ait pas d'influence sur le potentiel inflammatoire de *C. acnes*. Le potentiel inflammatoire de *C. acnes* semble donc être une propriété intrinsèque à la bactérie et ne pas être influencé par sa polarité de surface. Par contre, la souche RT4 entraînait une sécrétion d'IL8 par les kératinocytes plus importante que la souche RT6, et ce de manière

Discussion

significative lorsque la culture avait été effectuée en SLM. La souche acnéique RT4 semble donc avoir un potentiel inflammatoire supérieur à celui de la souche non acnéique RT6.

C. acnes stimulant la sécrétion d'IL-1 α par les kératinocytes et participant ainsi à la kératinisation et à la formation de comédons (Beylot et al., 2014; Ingham et al., 1992; Vowels et al., 1995), la quantité d'IL1 α , a aussi été mesurée. Cependant, les quantités sécrétées par les kératinocytes étaient très faibles et il n'y avait aucune différence entre les souches ni d'impact du milieu de culture utilisé (Figure 63). *C. acnes* pouvant induire l'expression de nombreuses cytokines (Akaza et al., 2010; Graham et al., 2004; Kim, 2005; Kim et al., 2002; Lyte et al., 2009; Nagy et al., 2005; Schaller et al., 2005; Shado et al., 2012; Sugisaki et al., 2009), une analyse par micropuce pourrait être envisagée pour avoir étude plus complète.

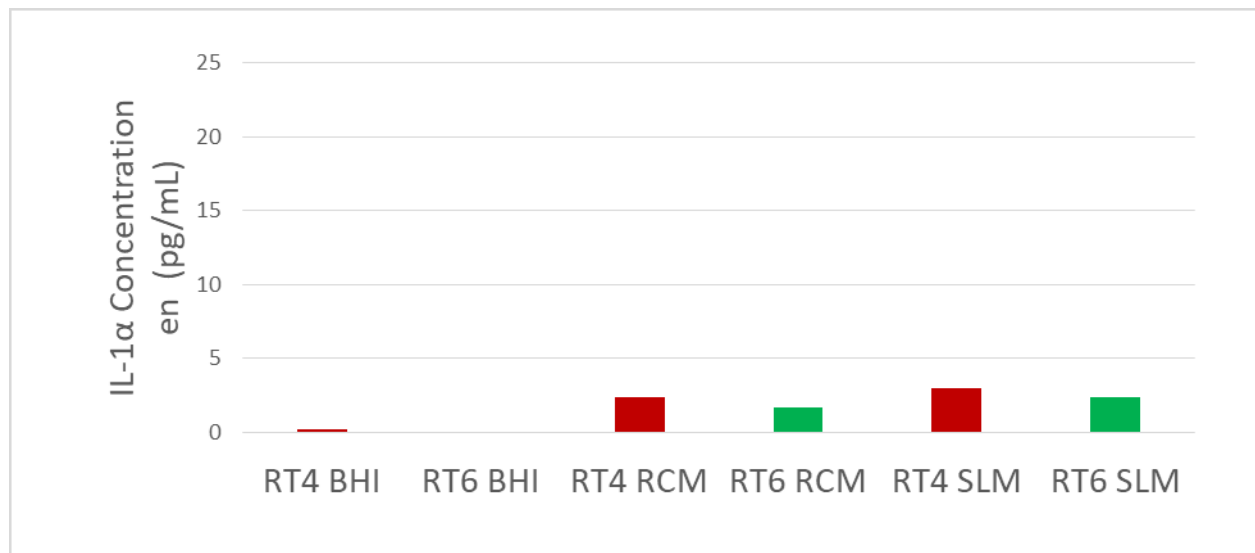


Figure 63: Concentration en IL-1 α mesurée dans les surnageant de culture de kératinocytes HaCaT, infectés par *C. acnes* RT4 ou RT6 (18h, MOI 50).

C. acnes ayant aussi été décrit comme un régulateur positif de la sécrétion d'HBD2 par les kératinocytes (Beylot et al., 2014; Nagy et al., 2005), la quantité présente dans les surnageants de cultures des kératinocytes HaCaT, après infection avec les deux souches de *C. acnes* cultivées dans les différents milieux de culture, a été mesurée. Comme pour l'IL8, la présence de *C. acnes* entraînait une importante sécrétion d'HBD2 de manière indépendante au milieu de culture utilisé. De plus, la quantité sécrétée en présence de la souche acnéique RT4 était plus importante que celle en présence de la souche non acnéique RT6, mais de manière non significative.

L'analyse protéomique des deux souches de *C. acnes* cultivées dans les différents milieux de culture a fourni quelques explications sur leurs comportements envers les kératinocytes. La souche acnéique RT4 présente un noyau central de protéines (74% - 80% de l'ensemble des protéines) exprimé indépendamment des conditions de cultures. Ces protéines sont impliquées dans le métabolisme intermédiaire et l'énergie, la synthèse des protéines et les ribosomes, la structure membranaire et l'export ainsi que dans la synthèse d'ADN et la transcription. Cependant, aucune molécule impliquée classiquement dans la

virulence de *C. acnes* n'a été trouvée dans le noyau central. L'expression de la triacylglycérol lipase, considérée comme l'un des principaux facteurs de virulence de *C. acnes* (Holland et al., 2010), a été détectée seulement dans le protéome de la souche acnéique RT4 lorsqu'elle était cultivée en SLM, ce qui conforte l'idée que cette souche a un tropisme particulier pour les environnements riches en lipides. L'absence de facteurs de virulence connus dans les protéomes de cette souche cultivée en BHI ou RCM est en accord avec l'observation de sa virulence très limitée. Cela suggère qu'*in vivo*, cette bactérie aurait besoin de se trouver dans l'environnement spécifique des glandes sébacées pour exprimer ses facteurs de virulence. Cependant, les résultats obtenus concernant la cytotoxicité de la souche acnéique RT4 cultivée en SLM semblent incohérents avec les données de protéomique. En effet, malgré l'expression de ce facteur de virulence majeur lorsqu'elle est cultivée en SLM, aucune cytotoxicité envers les kératinocytes n'a vraiment été observée. Cela pourrait être expliqué par le fait que *C. acnes* aurait besoin de molécules de l'hôte, comme la sphingomyélinase acide, pour exprimer sa virulence (Nakatsuji et al., 2011b). Ces molécules pourraient ne pas être exprimées en quantité suffisante par les kératinocytes dans les conditions expérimentales de cette étude. De plus, aucun autre facteur de virulence n'a été détecté dans le protéome de la souche acnéique RT4.

La souche non acnéique RT6 avait également un noyau central de protéines (65% - 84%) exprimées dans toutes les conditions mais qui semble plus influencé par les conditions de culture que ce n'était le cas pour la souche RT4. Les protéines étaient réparties dans les mêmes catégories fonctionnelles. Le seul facteur de virulence détecté chez cette souche était un facteur CAMP, et il est retrouvé dans les protéomes obtenus lors de cultures en BHI ou en RCM. Aucun facteur de virulence connu n'a été trouvé dans le protéome de la souche non acnéique RT6 cultivée en SLM. Ces résultats sont cohérents avec ceux obtenus lors de l'étude de la croissance dans les différents milieux et indiquent que cette souche n'est pas adaptée à un environnement lipidique. Les résultats de protéomique suggèrent donc que les souches RT4 et RT6 sont associées à des niches écologiques différentes même si celles-ci ont été présentées comme collectées de la même zone (l'unité pilosébacée du nez) (Fitz-Gibbon et al., 2013).

Grace à cette étude, il apparaît que pour une meilleure compréhension de l'interaction entre les bactéries et la peau, il s'avère nécessaire que la localisation des bactéries au moment du prélèvement soit renseignée de façon plus précise. D'après les besoins physiologiques de la souche non acnéique RT6, qui présente une tolérance à l'oxygène, cette souche devrait coloniser la surface du stratum corneum et la partie supérieure du follicule pileux tandis que la souche acnéique RT4, qui se comporte comme une bactérie anaérobie, serait plus adaptée à l'environnement des glandes sébacées. De plus, cette souche possède un potentiel inflammatoire plus important ce qui est en cohérence avec son implication dans l'étiologie de l'acné. Enfin, cette étude met en avant que l'étude du potentiel acnéique de *C. acnes* doit être fait dans des conditions de culture spécifiques afin qu'elle puisse exprimer son activité pathogène.

III) Influence de molécules eucaryotes sur *Cutibacterium acnes*

Les catécholamines (épinéphrine, norépinéphrine et dopamine), sont connues pour être des neurotransmetteurs et des hormones chez l'homme, mais elles peuvent aussi être détectées par les bactéries (Lyte and Ernst, 1992; Sperandio et al., 2002). La peau est l'organe neuroendocrinien le plus grand du corps humain (Roosterman et al., 2006), et les catécholamines sont les principaux neurotransmetteurs cutanés du système nerveux autonome (Donadio et al., 2006). La norépinéphrine est principalement libérée par les terminaisons nerveuses sympathiques (Donadio et al., 2006), tandis que l'épinéphrine est essentiellement synthétisée par la médulla surrénale et libérée dans la circulation, lui permettant ainsi d'atteindre de nombreuses cibles dont la peau, où elle va pouvoir agir comme la principale hormone du stress (Krizanova et al., 2016). De plus, les kératinocytes et les mélanocytes sont eux-mêmes capables de synthétiser et métaboliser ces molécules (Roosterman et al., 2006).

D'autre part, il a récemment été démontré que des bactéries du microbiote, dont *S. aureus*, *S. epidermidis*, *P. fluorescens*, *B. cereus* et *C. acnes* peuvent détecter des neuropeptides cutanés tels que la SP, le CGRP et les NP et y réagir par des modifications de leur virulence et de leurs capacités d'adhésion et de formation de biofilm (Gannesen et al., 2018; Lesouhaitier et al., 2018; Mijouin et al., 2013; N'Diaye et al., 2017, 2016a).

Plusieurs hormones et neurohormones cutanées peuvent diffuser dans la sueur (Cizza et al., 2008) et dans les couches supérieures de l'épiderme (Severini et al., 2002). *C. acnes*, qui se développe préférentiellement dans et autour des glandes sébacées et sudoripares (Aubin, 2014) est donc ainsi exposé en permanence à ces facteurs eucaryotes. Cependant, l'impact des catécholamines sur *C. acnes* n'a pas encore été très étudié à ce jour.

Cette étude a donc cherché à analyser pour la première fois l'influence de l'épinéphrine et de la norépinéphrine sur deux souche bien caractérisées de *C. acnes* : la souche HL045PA1/HM-516, de phylotype IA₁ et de ribotype 4 (RT4) dite « acnéique », et la souche HL110PA3/HM-554, de phylotype II et de ribotype 6 (RT6) dite « non acnéique ».

Tout d'abord, les effets de ces deux molécules sur les croissances de la souche acnéique RT4 et de la souche non acnéique RT6 de *C. acnes* ont été vérifiés. Ces molécules n'ayant aucun impact sur la croissance, ce qui pourrait expliquer pourquoi ces interactions entre l'hôte et cette bactérie sont restés ignorés pendant longtemps, leur influence sur leur capacité de formation de biofilm a ensuite été étudiée. Grâce à la technique de coloration au CV, il a été mis en évidence que l'épinéphrine et la norépinéphrine entraînent d'importantes augmentations de formation de biofilm chez la souche acnéique RT4. Concernant la souche non acnéique RT6, l'épinéphrine entraînait également une augmentation de formation de biofilm tandis que la norépinéphrine était sans effet.

L'étude de la structure des biofilms a ensuite été réalisée par microscopie confocale à balayage laser. Pour la souche acnéique RT4, les effets des molécules étaient les mêmes que ceux obtenus par coloration au CV. De plus, la microscopie a permis d'observer que le biofilm formé par cette souche était très hétérogène et comportait d'importantes variations d'épaisseur. Par contre, les résultats obtenus avec la souche non acnéique RT6 différaient de ceux obtenus par coloration au CV. L'épinéphrine et la norépinéphrine étaient toutes deux sans effet sur le biovolume du biofilm et engendraient même une baisse marginale mais

significative de l'épaisseur du biofilm. De plus, contrairement au biofilm de la souche acnéique RT4, le biofilm de la souche non acnéique RT6 apparaissait très homogène. Les différences d'influence des molécules observées avec cette souche entre les deux techniques pourraient venir des différences de matière des plaques utilisées pour étudier la formation de biofilm. En effet, comme signalé précédemment, les plaques utilisées pour la coloration au CV sont en polystyrène, qui est une surface hydrophobe, tandis que les plaques utilisées pour la microscopie sont en verre et donc hydrophiles, et il a été montré que les propriétés de surface ont un impact important sur la formation de biofilm, notamment concernant l'étape d'adhésion (Dagorn et al., 2013; Poncin-Epaillard et al., 2013).

Le fait que l'épinéphrine et la norépinéphrine proviennent de localisations différentes au niveau de la peau pourrait expliquer en partie les résultats obtenus. En effet, comme montré dans la partie « influence du microenvironnement sur la physiologie de *Cutibacterium acnes* », la souche acnéique RT4 est anaérobie et semble dépendante d'un environnement riche en lipides tandis que la souche non acnéique RT6 nécessite un environnement plus polaire et est aérotoleante. Ainsi, la souche RT4 apparaît plus adaptée à un développement dans les glandes sébacées tandis que la souche RT6 se trouverait plutôt au niveau de la surface cutanée. En raison de ces différentes niches écologiques, la souche RT4, qui se trouverait plus en profondeur de la peau, pourrait se retrouver directement en contact avec les catécholamines libérées par l'hôte tandis que la souche RT6 ne devrait être en contact qu'avec les facteurs de l'hôte transportés jusqu'à la surface de la peau par la sueur, et donc plus exposée à l'épinéphrine qu'à la norépinéphrine. Ainsi, la sensibilité importante de la souche RT4 aux deux catécholamines et la sensibilité plus faible et seulement pour l'épinéphrine de la souche RT6 pourraient être directement reliées à leurs différences d'adaptation à l'hôte.

De plus, cette hypothèse pourrait être supportée par les différences structurales observées entre les biofilms de la souche acnéique RT4 et de la souche non acnéique RT6. En effet, les bactéries peuvent former des biofilms plus hétérogènes et fragiles ou plus homogènes et résistants en fonction de leur environnement comme cela a été montré chez *Vibrio cholerae* (Yan et al., 2017). La souche RT4 qui devrait croître dans un environnement plus stable et protégé pourrait donc produire un biofilm moins résistant que la souche RT6 qui, à la surface de la peau, se trouverait dans un environnement beaucoup plus instable et défavorable.

En raison des variations de formation de biofilm des deux souches de *C. acnes* en fonction de la présence des catécholamines et de la matière des surfaces utilisées pour les deux techniques, leurs polarités de surface ont ensuite été étudiées par la technique MATS. La souche acnéique RT4 montrait une affinité élevée pour les différents solvants testés, ce qui indique que la surface de cette souche est très hydrophobe. Cependant, malgré l'impact important des catécholamines sur la formation de biofilm, celles-ci n'avaient pas d'influence sur sa polarité de surface, excepté la norépinéphrine qui engendrait une petite baisse de l'affinité de cette souche pour le décane, traduisant probablement une baisse du caractère basique de Lewis de sa surface.

Les propriétés de surface de la souche non acnéique RT6 étaient quant à elles très différentes. Cette souche était plus polaire que la souche RT4 et avait des affinités très

faibles pour les différents solvants, montrant ainsi un caractère hydrophile. L'épinéphrine qui engendrait une augmentation de la formation de biofilm mesuré par coloration au CV n'avait pas d'impact sur les affinités pour les solvants tandis que la norépinéphrine, qui n'avait pas ou peu d'impact sur la formation de biofilm, entraînait une diminution des affinités pour trois des solvants testés, indiquant un renforcement du caractère polaire et hydrophile de sa surface.

L'ensemble de ces résultats semblent indiquer qu'il n'y a pas de corrélation entre les effets des catécholamines sur la formation de biofilm et les propriétés de surface des bactéries. Les variations de formation de biofilm observées en présence de ces molécules pourraient plutôt être médiées par l'expression d'adhésines spécifiques, comme celles identifiées par Holland *et al.* (Holland *et al.*, 2010).

Ensuite, la granularité de surface, la taille, l'intégrité membranaire et la viabilité cellulaire des souches de *C. acnes* ont été testés par cytométrie de flux. Contrairement à ce qui a été observé chez d'autres espèces à Gram positif, c'est-à-dire l'association de variations d'énergie et de rugosité de surface avec des changements de viabilité cellulaire chez des staphylococoques (Allion *et al.*, 2006), aucun des paramètres testés n'était impacté par l'épinéphrine ou la norépinéphrine, ce qui indique que les effets des catécholamines sur les bactéries étaient dans le registre d'une adaptation physiologique normale. Cependant, il peut être noté que même si pour ce test les bactéries ont été récupérées en début de phase stationnaire, environ 40% et 50% des bactéries avaient une membrane en état intermédiaire ou compromise (souches RT4 et RT6, respectivement).

C. acnes se trouvant au niveau des glandes sébacées au contact de sébocytes, sa cytotoxicité et son potentiel inflammatoire ont été testés sur la lignée de sébocytes SZ95. Alors que chez *E. coli* ou *Citrobacter rotentium*, la présence de catécholamines entraînait une augmentation de leur virulence (Moreira *et al.*, 2016), la souche acnéique RT4 et la souche non acnéique RT6 avaient des cytotoxicités très faibles (très proches de la valeur de mortalité basale des sébocytes en culture) et les catécholamines n'avaient aucun impact sur celles-ci. Cependant, comme cela a été précisé dans la partie « influence du microenvironnement sur la physiologie de *Cutibacterium acnes* », l'expression des facteurs de virulence de *C. acnes* peut nécessiter la présence de molécules de l'hôte comme la sphingomyélinase acide (Nakatsuji *et al.*, 2011b) et être dépendante du microenvironnement.

Concernant leur potentiel inflammatoire, les deux souches de *C. acnes* engendraient une sécrétion importante d'IL8 par les sébocytes, comme ce fut également le cas dans l'étude précédente sur des kératinocytes et confirmant ainsi son rôle dans l'inflammation (Holland *et al.*, 2010). De plus, la souche acnéique RT4 montrait encore une fois un potentiel inflammatoire plus important que la souche non acnéique RT6. Néanmoins, une exposition à l'épinéphrine ou à la norépinéphrine n'était pas associée à une augmentation de la sécrétion d'IL8.

De plus, *C. acnes* ayant été décrite comme responsable d'une acidification (Holland *et al.*, 2010), le pH dans les surnageants de culture a aussi été mesuré après infection. Cependant, aucune variation du pH n'a été observée que ce soit en présence de la souche acnéique RT4 ou de la souche non acnéique RT6, et que celles-ci aient été traitées ou non à l'épinéphrine ou à la norépinéphrine. Ces résultats sont toutefois à pondérer car le milieu de culture pour les sébocytes est tamponné et pourrait masquer la production accrue d'H⁺.

D'autre part, la quantité de lipides produits par les sébocytes SZ95 en réponse à la présence des souches de *C. acnes* traitées ou non aux catécholamines a été mesurée. Dans nos conditions de culture, ni la souche acnéique RT4 ni la souche non acnéique RT6 n'avaient d'impact sur la production de lipides. Par contre, la souche RT4 traitée à l'épinéphrine ou à la norépinéphrine et la souche RT6 traitée à l'épinéphrine engendrait une augmentation, petite mais significative, de la production de lipides par les sébocytes SZ95. Dans l'acné, l'hyperséborrhée joue un rôle central dans l'occlusion des pores, formant ainsi un environnement anaérobie favorable au développement de *C. acnes* (Tuchayi et al., 2015). Ce résultat est donc intéressant, au regard du court temps d'exposition des sébocytes aux bactéries comparé à la réalité, et montre pour la première fois *in vitro* la capacité de *C. acnes* à stimuler la lipogenèse lorsqu'elle a été en contact avec des catécholamines.

L'effet de l'UTW sur la formation de biofilm des deux souches de *C. acnes* en présence ou non d'épinéphrine ou de norépinéphrine a été testé par coloration au CV et par microscopie confocale à balayage laser. L'UTW a été testée à une concentration de 30% et afin de limiter les effets potentiels dus à la dilution du milieu, le contrôle était effectué avec du milieu contenant 30% de PS. Par coloration au CV, l'épinéphrine entraînait une augmentation de la formation de biofilm par la souche acnéique RT4, que ce soit en présence de PS ou d'UTW. Cependant le biofilm formé dans la condition UTW et épinéphrine était plus petit que celui formé en présence de PS et épinéphrine. Des effets similaires ont été obtenus lors du traitement à la norépinéphrine, même si cette molécule entraînait une augmentation de la formation de biofilm plus importante que l'épinéphrine, comme montré précédemment. Concernant la souche non acnéique RT6, seule l'épinéphrine a été testée, la norépinéphrine ayant été sans effet dans les expériences précédentes. L'épinéphrine n'avait pas d'impact sur la formation de biofilm lorsqu'elle était associée à la PS mais engendrait une augmentation du biofilm en présence d'UTW, alors même que le biofilm formé dans la condition UTW sans épinéphrine était plus petit que celui formé dans la condition PS seule.

Les résultats obtenus par microscopie confocale étaient en partie différents. Concernant la souche acnéique RT4, l'effet stimulant de l'épinéphrine n'était pas observé en présence de PS et était amplifié en présence d'UTW. La norépinéphrine entraînait une augmentation de la formation de biofilm en présence de PS mais pas en présence d'UTW. Pour la souche non acnéique RT6, la PS et l'UTW n'avaient pas d'impact sur la formation de biofilm et comme dans l'expérience précédente, la présence d'épinéphrine n'induisait aucune variation.

Dans tous les cas, exceptée la condition UTW et épinéphrine en microscopie confocale, l'UTW entraînait une baisse significative de la formation de biofilm par la souche acnéique RT4, en accord avec les résultats présentés dans la partie « influence de produits cosmétiques sur *Cutibacterium acnes* » sur les souches acnéiques RT4 et RT5. Cependant, les baisses de biofilm observées dans les conditions UTW et catécholamines étaient du même ordre de grandeur que la diminution induite par l'UTW seule, et semblent donc essentiellement dues à un effet direct de l'UTW et non à un effet inhibiteur sur l'action des catécholamines sur les bactéries. D'autre part, pour la souche non acnéique RT6, l'effet inhibiteur de biofilm de l'UTW était seulement observé sur la surface en polystyrène et non sur la surface en verre.

Le mécanisme d'action des catécholamines n'a pas été examiné lors de cette étude, mais les génomes des souches utilisées ayant été séquencés, il fut possible de rechercher par des

approches bioinformatiques la présence de séquences codant des protéines homologues à QseC, un récepteur bactérien pour les catécholamines (Clarke et al., 2006; Sperandio et al., 2002). Une séquence orthologue à QseC a ainsi été trouvée dans les génomes des souches RT4 et RT6 de *C. acnes*. Il a été trouvé que la protéine KdpD de *C. acnes* (référence séquence NCBI : WP_002533505.1), une histidine kinase sensible à la pression osmotique, présente une homologie de séquence avec QseC. De plus, cette protéine présente une structure particulière puisque sa taille correspond au double de celle de QseC chez *E. coli*, et son organisation suggère que sa séquence résulte de la duplication et de l'inversion d'un gène. Sur la base de la séquence UNIPROT Q6ABI9 de *C. acnes* (souche DSM 16379 / KPA171202), un modèle 3D a été généré sous RaptorX Structure Prediction par alignement avec la structure cristallisée de QseC d'*E. coli*. L'association de l'épinéphrine, de la norépinéphrine et de la phentolamine (un antagoniste α -adrénergique non sélectif et réversible, US National Library of Medicine) à KdpD a été étudiée avec AutoDock 4.2. La liaison de ces molécules semblerait se faire dans la région de la boucle externe de KdpD, comprise entre les amino acides 426 et 462. Les valeurs de liaison calculées sont pour l'épinéphrine, la norépinéphrine et la phentolamine respectivement de -4,47, -4,97 et 5,6 Kcal/mol, indiquent la possibilité d'une réelle interaction entre ces molécules et KdpD. De manière intéressante, les principaux amino acides impliqués dans la liaison des catécholamines à KdpD (Phe 440, Tyr441, Thr444, Asn446, Glu 447 et Pro448 pour l'épinephrine et Phe440, Tyr441, Thr444, Glu447 et Pro448 pour la norépinephrine) étaient presque les mêmes que ceux décrits précédemment pour la liaison des catécholamines dans le modèle eucaryote (RCSB-PDB 2QEO).

Cette étude a donc permis de mettre en évidence que la capacité de formation de biofilm de *C. acnes* ainsi que sa capacité à induire la production de lipides sont directement régulées par les catécholamines, et donc par le niveau de stress de l'hôte. Bien qu'actuellement la responsabilité de *C. acnes* dans la formation de l'acné reste une question ouverte, cette étude pointe un mécanisme potentiel par lequel il serait possible de contrôler l'implantation de *C. acnes* dans les glandes sébacées et le déclenchement de l'acné. Comme observé avec l'utilisation de l'UTW, il s'agit probablement de la voie par laquelle des traitements naturels employés depuis des siècles agissent sur l'acné et cela pourrait mener au développement de nouvelles stratégies ciblées.

Conclusion et perspectives

Conclusion et perspectives

En conclusion, il a été montré lors de cette thèse que des souches de *C. acnes* caractérisées comme différentes par analyse génomique, comme la souche HLO45PA1 /HM-516, de phylotype IA₁ et de ribotype 4 (RT4) dite « acnéique », et la souche HL110PA3/HM-554, de phylotype II et de ribotype 6 (RT6) dite « non acnéique » (Fitz-Gibbon et al., 2013) ont également des physiologies très différentes. En effet, la souche acnéique RT4 se comporte comme une bactérie anaérobie et serait plus adaptée à l'environnement des glandes sébacées. A l'inverse, la souche non acnéique RT6 qui présente une tolérance à l'oxygène, devrait coloniser préférentiellement la surface de la peau et la partie supérieure du follicule pileux (Figure 64).

Il apparaît évident que pour pouvoir conclure que les variations observées entre la souche acnéique RT4 et la souche non acnéique RT6 sont corrélées à leur différence clinique et pas seulement à une variabilité souche dépendante, les mêmes expérimentations devraient être réalisées avec d'autres souches caractérisées comme acnéiques ou non acnéiques. De plus, cette étude ayant mis en lumière que pour une meilleure compréhension de l'interaction entre les bactéries et la peau, il s'avère nécessaire que la localisation des bactéries au moment du prélèvement soit renseignée de façon plus précise, les souches utilisées devront donc être bien caractérisées.

La souche acnéique RT4 semblant avoir un potentiel inflammatoire plus important, il pourrait être intéressant d'effectuer une analyse par micropuce afin de mieux comprendre les différents rôles de ces deux souches dans l'inflammation. En effet, cette approche permettrait une étude globale en étudiant l'ensemble des molécules connues pour être sécrétées par les kératinocytes en réponse à la présence de *C. acnes* [e.g. IL-1 α , IL1 β , IL6, IL8, MMPs (1, -2, -3 -9 et -13), TNF α , GM-CSF, IL10, LL37 et HBD2]. De plus, cette analyse pourrait également être effectuée pour étudier l'impact des différentes souches de *C. acnes* sur des monocytes (e.g. U937), en mesurant par exemple les taux d'IL1 β , IL6, IL8, IL12 et TGF- β ou sur des sébocytes (e.g. SZ95) en mesurant les taux d'IL12, LTB4, IL1, IL6, IL8, MMPs et TNF α .

Ce travail met aussi en avant que l'étude du potentiel acnéique de *C. acnes* doit être faite dans des conditions de culture spécifiques afin que la bactérie puisse exprimer son activité pathogène, ce qui devra être pris en compte lors de futures analyses.

De plus, en accord avec l'importance de se rapprocher des conditions naturelles dans lesquelles se trouve *C. acnes* lors de sa potentielle implication dans la formation de l'acné, il a été montré que les différents environnements testés ont impacté sa capacité de formation de biofilm. *C. acnes* se trouvant dans la peau en contact avec d'autres bactéries du microbiote cutané, il pourrait être intéressant d'étudier sa capacité de formation de biofilm en présence d'autres microorganismes. Dans cette optique, l'étude de biofilms mixtes avec par exemple *S. epidermidis* ou *S. aureus* pourrait être envisagée.

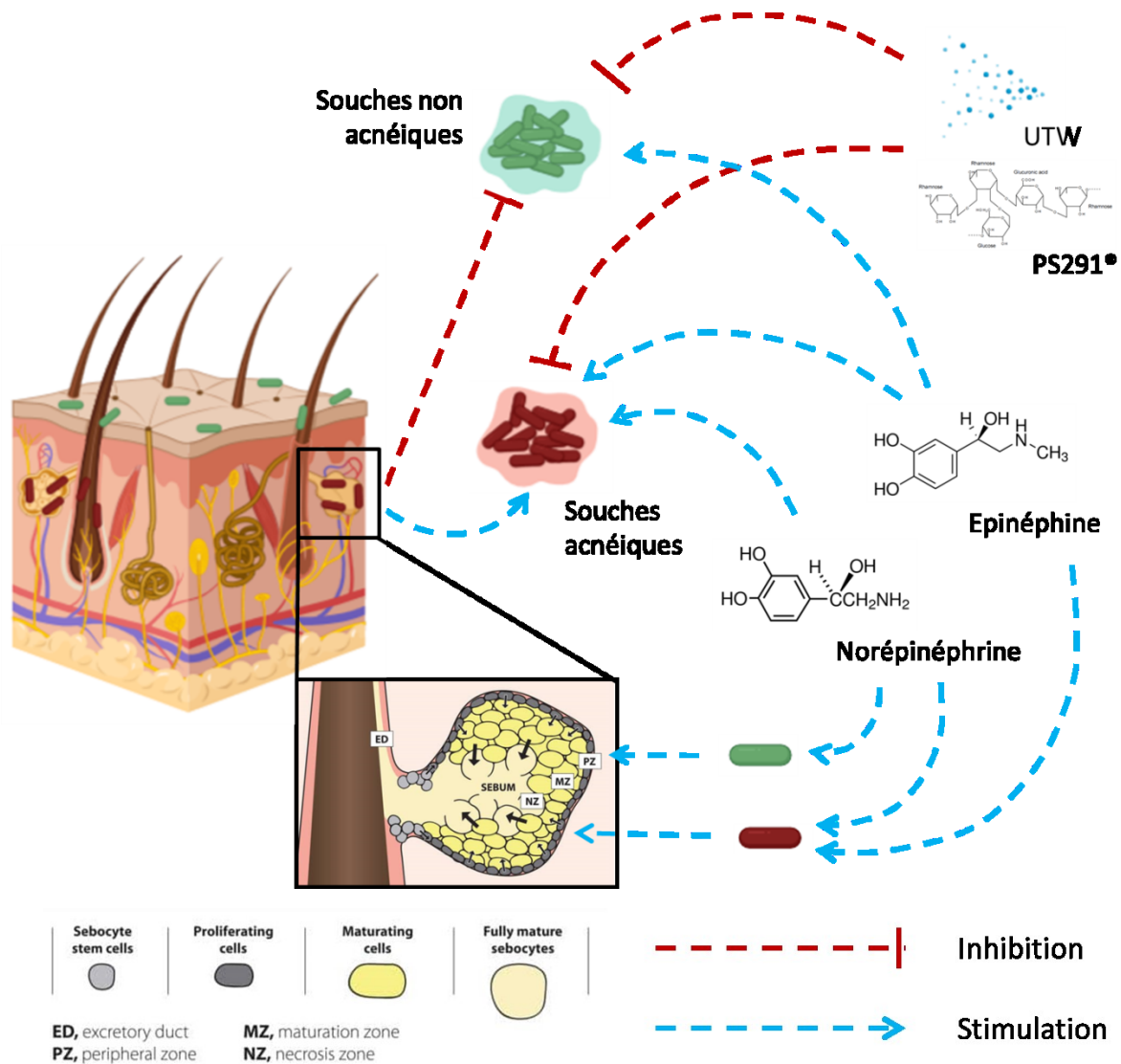


Figure 64: Impact du microenvironnement sur *C. acnes*. Les souches acnéiques et non acnéiques de *C. acnes* sont adaptées à des niches écologiques différentes. Les souches acnéiques semblent adaptées à un développement dans les glandes sébacées tandis que les souches commensales se trouveraient plutôt en surface et en haut du follicule pileux. Les catécholamines (épinéphrine et norépinephrine) peuvent stimuler leur capacité de formation de biofilm et *C. acnes* traité avec ces molécules peut stimuler la lipogenèse des sébocytes. Un lien pourrait donc être fait entre le stress et le rôle potentiel de *C. acnes* dans l'acné. D'autre part, le biofilm de *C. acnes* peut être diminué en présence d'eau thermale d'Uriage (UTW) et/ou d'un polysaccharide riche en rhamnose (PS291®). (Schéma adapté de <https://www.bioalternatives.com/glande-sebacee-physiologie-fonctions/>)

D'autre part, une analyse globale pourrait être faite en couplant la comparaison des génomes des différentes souches de *C. acnes* à l'analyse protéomique ainsi qu'à une analyse transcriptomique.

Au cours de cette thèse il a aussi été mis en évidence que la capacité de formation de biofilm de *C. acnes* et sa capacité à induire la production de lipides sont directement régulées par les catécholamines (Figure 64). Ainsi, un lien direct entre le niveau de stress de l'hôte et les rôles de *C. acnes* dans la formation de l'acné a été observé pour la première fois.

Conclusion et perspectives

Seule une analyse *in silico* ayant été effectuée, la recherche d'un ligand potentiel à l'épinéphrine et/ ou à la norépinéphrine chez *C. acnes* devrait être effectuée.

Comme vu dans le chapitre V de l'introduction, *C. acnes* peut au niveau des sébocytes se retrouver en présence de nombreuses molécules de l'hôte (*e.g.* SP, CRH, α -MSH, VIP, neuropeptide Y, β -endorphine, testostérone, DHEA, prostaglandines) (Figure 46). Il pourrait donc être intéressant d'étudier si *C. acnes* peut détecter ces molécules et si celles-ci pourraient, comme cela a été montré avec les catécholamines, modifier son comportement.

Des études préliminaires ont été effectuées sur l'impact de la testostérone, de la PGE₂, de la CRH et de la SP sur la cytotoxicité des souches RT4 et RT6 de *C. acnes* envers des kératinocytes après culture en RCM (Figure 65, Figure 66, Figure 67, Figure 68) et en SLM (Figure 69, Figure 70). Cependant, comme cela avait été le cas avec l'épinéphrine et la norépinéphrine, aucune de ces molécules n'a eu d'impact sur la cytotoxicité de la souche acnéique RT4 ni sur celle de la souche non acnéique RT6.

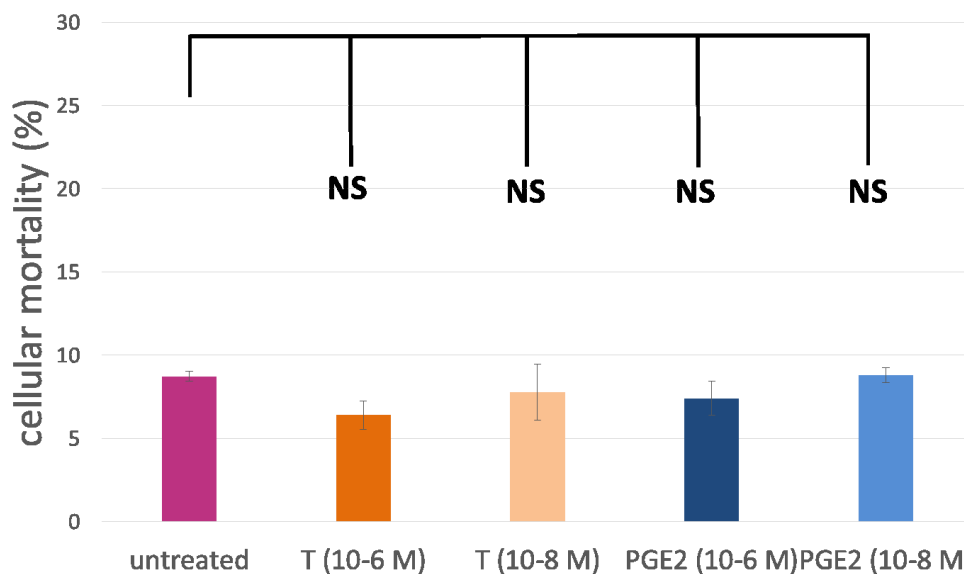


Figure 65: Effet d'un traitement avec de la testostérone (T) ou de la prostaglandine E₂ (PGE₂) (à 10⁻⁶ et 10⁻⁸ M) en RCM sur la cytotoxicité de *C. acnes* RT4 envers des kératinocytes HaCaT (18h, MOI 50). (NS: non significatif).

Conclusion et perspectives

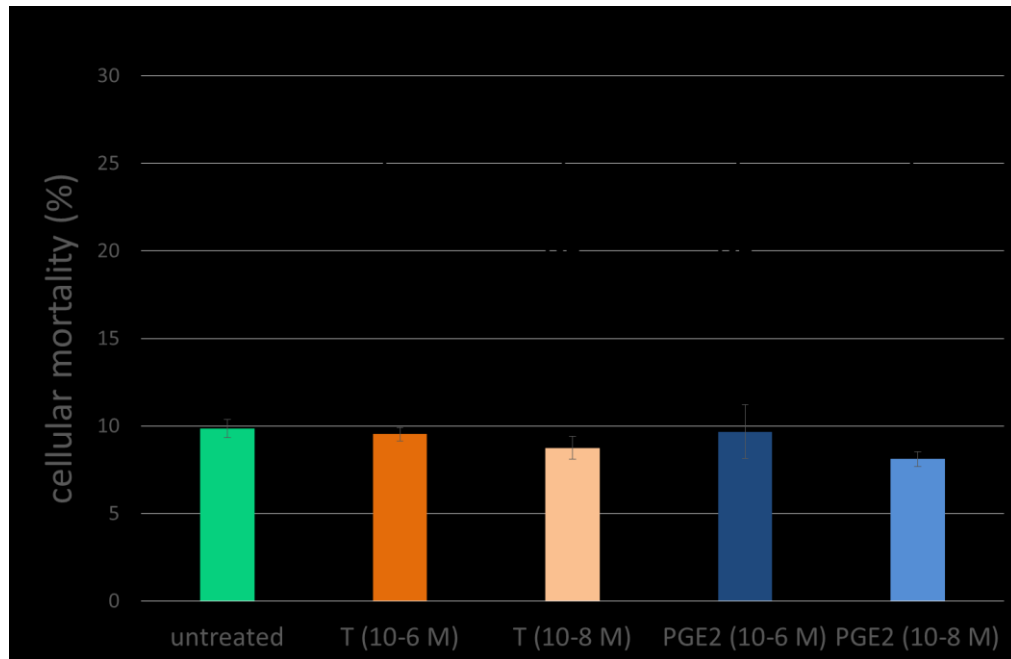


Figure 66: Effet d'un traitement avec de la testostérone (T) ou de la prostaglandine E₂ (PGE₂) (à 10-6 et 10-8M) en RCM sur la cytotoxicité de *C. acnes* RT6 envers des kératinocytes HaCaT (18h, MOI 50). (NS: non significatif, *P<0.05).

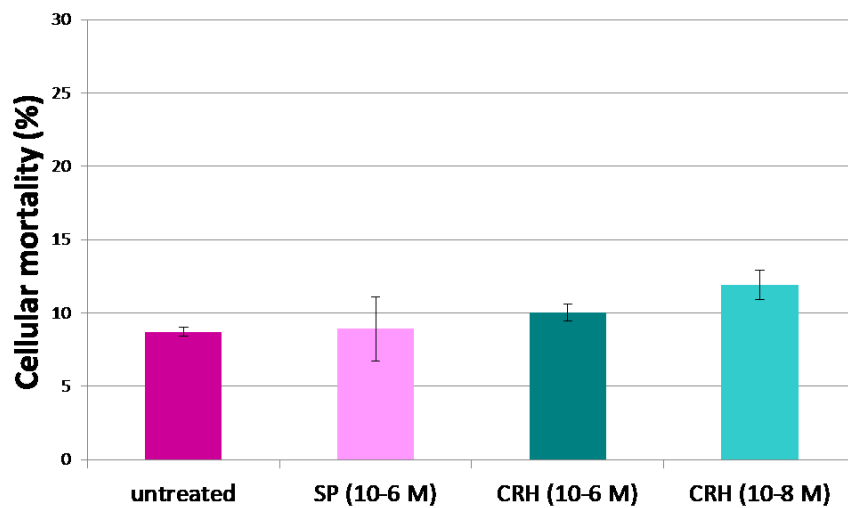


Figure 67: Effet d'un traitement avec de la Substance P (SP) (à 10-6M) et de la Corticotropin Releasing Hormone (CRH) (à 10-6M et à 10-8M) en RCM sur la cytotoxicité de *C. acnes* RT4 envers des kératinocytes HaCaT (18h, MOI 50).

Conclusion et perspectives

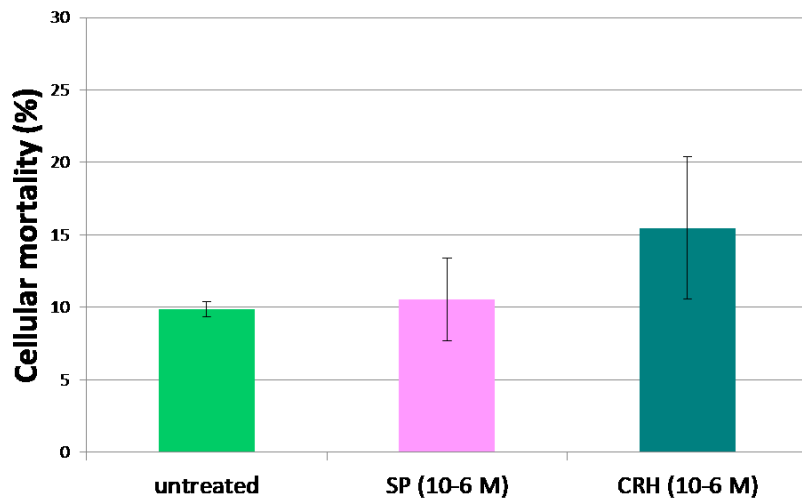


Figure 68: Effet d'un traitement avec de la Substance P (SP) (à 10-6M) et de la Corticotropin Releasing Hormone (CRH) (à 10-6M) en RCM sur la cytotoxicité de *C. acnes* RT6 envers des kératinocytes HaCaT (18h, MOI 50).

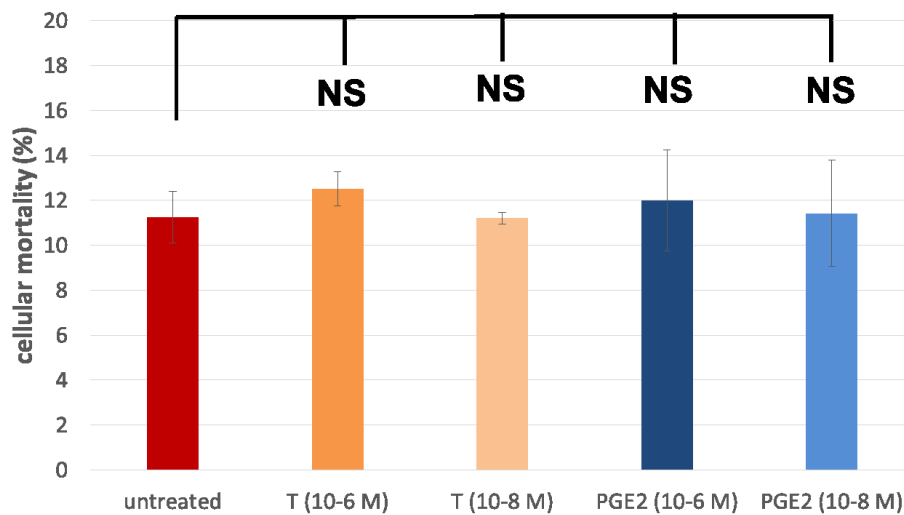


Figure 69: Effet d'un traitement avec de la testostérone (T) ou de la prostaglandine E₂ (PGE₂) (à 10-6 et 10-8M) en SLM sur la cytotoxicité de *C. acnes* RT4 envers des kératinocytes HaCaT (18h, MOI 50). (NS: non significatif).

Conclusion et perspectives

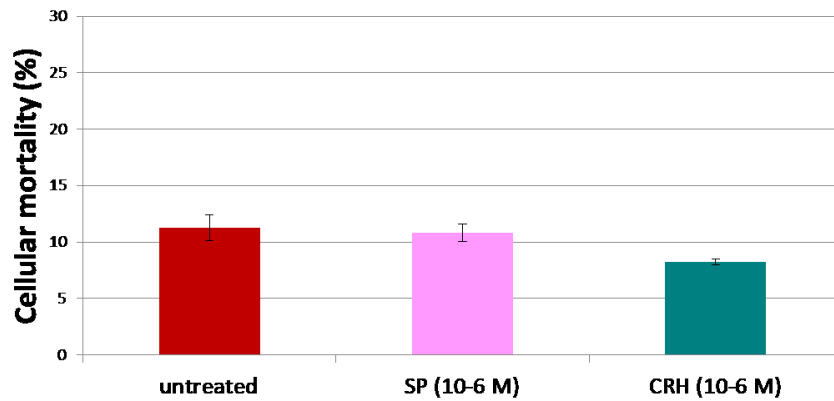


Figure 70: Effet d'un traitement avec de la Substance P (SP) (à 10-6M) et de la Corticotropin Releasing Hormone (CRH) (à 10-6M et à 10-8M) en SLM sur la cytotoxicité de *C. acnes* RT4 envers des kératinocytes HaCaT (18h, MOI 50).

En parallèle, l'impact de ces molécules sur le potentiel inflammatoire des souches RT4 et RT6, après culture en milieu RCM (Figure 71, Figure 72) ou SLM (Figure 73) a également été étudié par dosage de l'IL8. Encore une fois, les différentes molécules testées n'ont pas modifié le potentiel inflammatoire propre à chaque souche, et la sécrétion d'IL8 était plus importante en présence de la souche acnéique RT4 que de la souche non acnéique RT6.

Ces résultats peuvent, comme précisé dans la discussion, être dus à l'absence de certains facteurs de l'hôte qui sont nécessaires à l'expression de la virulence de *C. acnes* (e.g. la sphingomyélinase acide). Ils mettent aussi en lumière que la cytotoxicité et le potentiel inflammatoire de *C. acnes* pourraient être étudiés dans des modèles plus complexes, comme les modèles de peau reconstituée (e.g. RHE). En effet, ces modèles pourraient permettre de s'affranchir des problèmes dus à l'utilisation de modèles d'étude simplifiés, qui sont assez loin des conditions rencontrées dans la réalité, et ainsi permettre de mieux appréhender la cytotoxicité et le potentiel inflammatoire de *C. acnes*.

Conclusion et perspectives

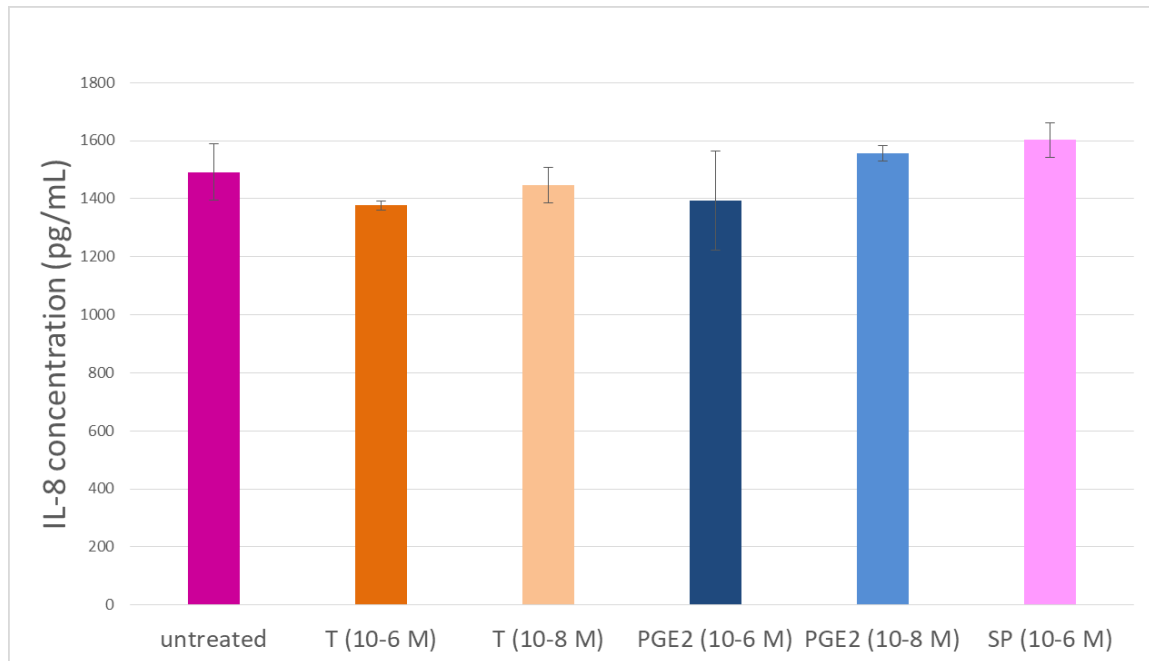


Figure 71: Effet d'un traitement avec de la testostérone (T), de la prostaglandine E_2 (PGE_2) ou de la substance P (SP) (à 10^{-6} et 10^{-8} M) en RCM sur le potentiel inflammatoire de *C. acnes* RT4, mesuré par dosage de l'IL-8 libérée par les kératinocytes HaCaT (18h, MOI 50).

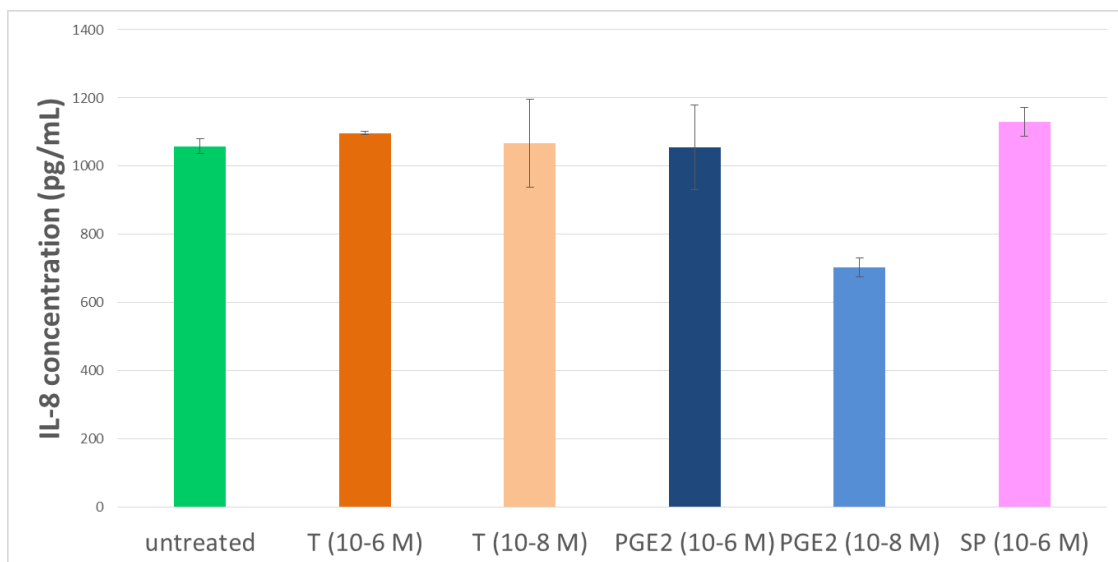


Figure 72: Effet d'un traitement avec de la testostérone (T), de la prostaglandine E_2 (PGE_2) ou de la substance P (SP) (à 10^{-6} et 10^{-8} M) en RCM sur le potentiel inflammatoire de *C. acnes* RT6, mesuré par dosage de l'IL-8 libérée par les kératinocytes HaCaT (18h, MOI 50).

Conclusion et perspectives

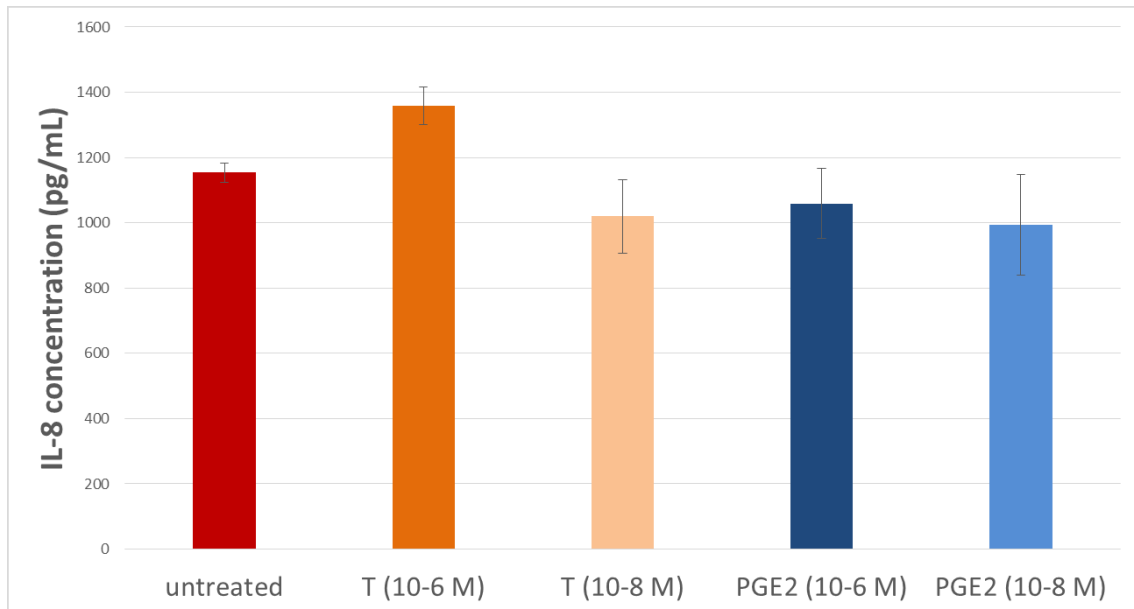


Figure 73: Effet d'un traitement avec de la testostérone (T), de la prostaglandine E₂ (PGE₂) ou de la substance P (SP) (à 10⁻⁶ et 10⁻⁸M) en SLM sur le potentiel inflammatoire de *C. acnes* RT4, mesuré par dosage de l'IL-8 libérée par les kératinocytes HaCaT (18h, MOI 50).

De plus, comme vu dans l'étude sur l'impact des catécholamines, les effets de molécules de l'hôte semblent plutôt être appréciables par l'étude de la capacité de formation de biofilm des différentes souches de *C. acnes*. L'étude des effets des différentes molécules citées plus haut sur la capacité de formation de biofilm de souches acnéiques et non acnéiques pourrait donc être intéressante.

Dans des études préliminaires, l'effet de la SP sur la capacité de formation de biofilm de la souche acnéique RT4 et de la souche non acnéique RT6 cultivées en RCM a été étudié (Figure 74). De manière surprenante, l'effet observé était cette fois une baisse de la formation de biofilm par la souche acnéique RT4. Par contre, la SP ne semble pas avoir d'impact sur la capacité de formation de biofilm de la souche non acnéique RT6. Cette étude ayant été effectuée par la technique de coloration au CV, elle pourra être complétée par des observations au microscope confocale à balayage laser.

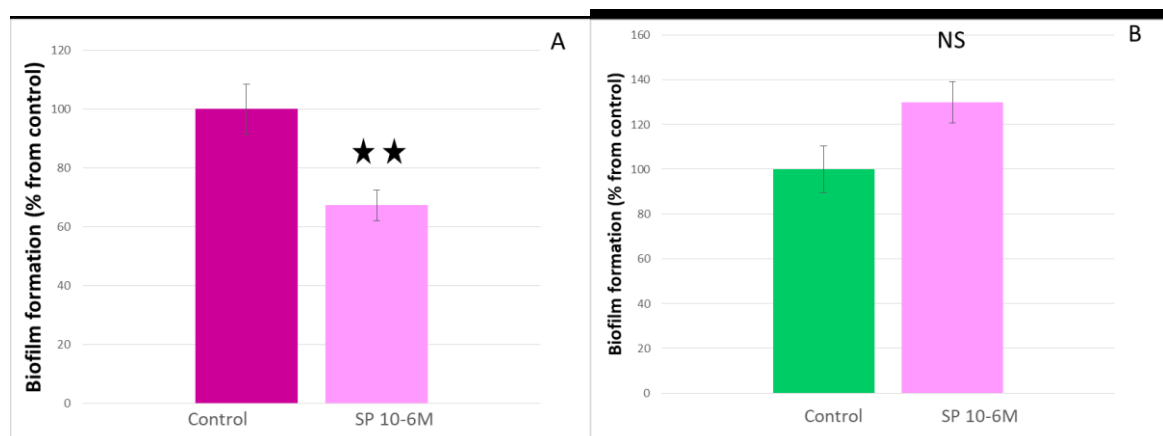


Figure 74: Effet d'un traitement à la substance P (SP) sur la capacité de formation de biofilm de *C. acnes* RT4 (A) et RT6 (B) cultivées en RCM (NS: non significatif, **P<0.01).

Conclusion et perspectives

La SP ayant des effets sur *C. acnes*, celle-ci possède peut-être un senseur afin de détecter sa présence dans son environnement. La protéine EfTu a été proposée comme senseur de la SP chez *B. cereus*, une autre bactérie à Gram positif (N'Diaye et al., 2017). Les mêmes analyses que celles effectuées chez *B. cereus* pourraient donc être effectuées chez *C. acnes* afin de savoir si cette protéine pourrait également être le senseur de la SP.

Enfin, ces travaux ont abordé pour la première fois la réponse physiologique de *C. acnes* à l'UTW et au PS291[®]. Ces composés cosmétiques permettent une baisse de la formation de biofilm de *C. acnes* (Figure 64) et semblent sans risques pour le développement de cette bactérie. De plus, il a été montré que l'utilisation de l'UTW pourrait permettre de limiter l'implantation de *C. acnes* dans les glandes sébacées et ainsi son potentiel rôle dans la formation de l'acné. Bien qu'actuellement la responsabilité de *C. acnes* dans la formation de l'acné reste une question ouverte, cette étude propose que l'UTW et le PS291[®] puissent être utilisés sans risques, même si des tests cliniques devraient être effectués pour une démonstration complète. De plus, elle indique une nouvelle voie à cibler pour le traitement de l'acné et permet ainsi d'envisager le développement de potentielles nouvelles stratégies anti-acné.

Bibliographie

Bibliographie

- Abdallah, F., Mijouin, L., Pichon, C., 2017. Review Article Skin Immune Landscape : Inside and Outside the Organism. *Mediat. Inflammatio* 2017. doi:10.1155/2017/5095293
- Achermann, Y., Goldstein, E.J.C., Coenye, T., Shirliff, M.E., 2014. Propionibacterium acnes : from Commensal to Opportunistic Biofilm- Associated Implant Pathogen. *Clin. Microbiol. Rev.* p. 27, 419–440. doi:10.1128/CMR.00092-13
- Akaza, N., Akamatsu, H., Kishi, M., Mizutani, H., Ishii, I., Nakata, S., Matsunaga, K., 2009. Effects of Propionibacterium acnes on various mRNA expression levels in normal human epidermal keratinocytes in vitro. *J. Dermatol.* 213–223. doi:10.1111/j.1346-8138.2009.00626.x
- Akaza, N., Akamatsu, H., Sasaki, Y., Takeoka, S., Kishi, M., Mizutani, H., Sano, A., Hirokawa, K., Nakata, S., Matsunaga, K., 2010. Cutaneous Malassezia microbiota of healthy subjects differ by sex , body part and season. *Japanese Dermatological Assoc.* 786–792. doi:10.1111/j.1346-8138.2010.00913.x
- Albuquerque, R.G.R., Rocha, M.A.D., Bagatin, E., Tufik, S., Andersen, M.L., 2014. Could adult female acne be associated with modern life ? *Arch Dermatol Res* 683–688. doi:10.1007/s00403-014-1482-6
- Alexeyev, O.A., Lundskog, B., Ganceviciene, R., Palmer, R.H., McDowell, A., Patrick, S., Zouboulis, C., Golovleva, I., 2012. Pattern of tissue invasion by Propionibacterium acnes in acne vulgaris., *Journal of dermatological science.* Netherlands. doi:10.1016/j.jdermsci.2012.03.004
- Alexeyev, O.A., Zouboulis, C.C., 2013. Shooting at Skin Propionibacterium acnes : To Be or Not to Be on Target. *J. Invest. Dermatol.* 133, 2292–2294. doi:10.1038/jid.2013.116
- Alexopoulos, A., Chrousos, G.P., 2016. Stress-related skin disorders. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 295–304. doi:10.1007/s11154-016-9367-y
- Allaker, R.P., Greenman, J., Osborne, R.H., 1987. The production of inflammatory compounds by Propionibacterium acnes and other skin organisms. *Br. J. Dermatolog* 175–183.
- Allion, A., Baron, J.-P., Boulange-Petermann, L., 2006. Impact of surface energy and roughness on cell distribution and viability. *Biofouling* 22, 269–278. doi:10.1080/08927010600902789
- Alvarez, F.J., Fyffe, R.E., 2000. Nociceptors for the 21st century. *Curr. Rev. Pain* 4, 451–458.
- Alverdy, J., Holbrook, C., Rocha, F., Seiden, L., Wu, R.L., Musch, M., Chang, E., Ohman, D., Suh, S., 2000. Gut-derived sepsis occurs when the right pathogen with the right virulence genes meets the right host: evidence for in vivo virulence expression in Pseudomonas aeruginosa. *Ann. Surg.* 232, 480–489.
- Amblee, V., Jeffery, C.J., 2015. Physical Features of Intracellular Proteins that Moonlight on the Cell Surface. *PLoS One* 1–16. doi:10.1371/journal.pone.0130575
- Amr, K., Abdel-Hameed, M., Sayed, K., Nour-Edin, F., Abdel Hay, R., 2014. The Pro12Ala polymorphism of the gene for peroxisome proliferator activated receptor-gamma is associated with a lower Global Acne Grading System score in patients with acne vulgaris. *Clin. Exp. Dermatol* 39, 741–745.
- Ando, I., Chen, W.C., Clark, S.M., Cunliffe, W.J., Dreno, B., Eady, E.A., Gloor, M., Gollnick, H.P.M., Herane, M.I., Holland, D.B., Krauthem, A., Kaminsky, A., Leyden, J.J., Morohashi, M., Piquero-Martin, J., Poli, F., Stables, G.I., Strauss, J.S., Thiboutot, D., Toyoda, M., Zouboulis, C.C., 2002. Acne. *Dermatolog.* ed.
- Ando, T., Endo, Y., Abel, M., Kumagai, K., 1994. Stimulation of the Synthesis of Histamine and Putrescine in Mice by a Peptidoglycan of Bacteria. *Microbiol. Immunol.*, 38, 209–215.
- Andrès, E., Molinari, J., Péterszegi, G., Mariko, B., Ruzsova, E., Velebny, V., 2006. Pharmacological properties of rhamnase-rich polysaccharides , potential interest in age-dependent alterations of connectives tissues Propriétés pharmacologiques des polysaccharides riches en rhamnase et intérêt potentiel dans les altérations des tissus co. *Pathol. Biol.* 54, 420–425. doi:10.1016/j.patbio.2006.07.004
- Antonopoulos, D.A., Huse, S.M., Morrison, H.G., Schmidt, T.M., Sogin, M.L., Young, V.B., 2009. Reproducible Community Dynamics of the Gastrointestinal Microbiota following Antibiotic Perturbation. *Infect. Immun.* 77, 2367–2375. doi:10.1128/IAI.01520-08
- Arora, M.K., Seth, S., Dayal, S., Trehan, A.S., Seth, M., 2014. Serum lipid profile in female patients with severe acne vulgaris. *Clin Lab* 60, 1201–1205.
- Aryee, A., Edgeworth, J.D., 2017. Carriage, Clinical Microbiology and Transmission of Staphylococcus aureus. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 409, 1–19. doi:10.1007/82_2016_5
- Aubin, G.G., 2014. Propionibacterium acnes , an emerging pathogen : From acne to implant-infections , from phylotype to resistance. *Médecine Mal. Infect.* 44, 241–250.
- Baensch, M., Frank, R., Kohl, J., 1998. Conservation of the amino-terminal epitope of elongation factor T u in eubacteria and archaea. *Microbiology* 2241–2246.
- Barbieri, J.S., Wanat, K., Seykora, J., 2014. *Dermatopathology Skin : Basic Structure and Function, Pathobiology of Human Disease.* Published by Elsevier Inc. doi:10.1016/B978-0-12-386456-7.03501-2
- Bastos, M.C.F., Ceotto, H., Coelho, M.L. V., Nascimento, J.S., 2009. Staphylococcal Antimicrobial Peptides : Relevant Properties and Potential Biotechnological Applications. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 38–61.
- Basu, A., Shields, K.E., Eickhoff, C.S., Hoft, D.F., Yap, M.N., 2018. Thermal and Nutritional Regulation of Ribosome Hibernation in Staphylococcus aureus. *J. Bacteriol.* 200. doi:10.1128/JB.00426-18

Bibliographie

- Baviera, G., Leoni, M.C., Capra, L., Cipriani, F., Longo, G., Maiello, N., Ricci, G., Galli, E., 2014. Microbiota in Healthy Skin and in Atopic Eczema. *Biomed Res. Int.* 2014. doi:10.1155/2014/436921
- Beauvais, F., Joly, F., 1998. In vitro effects of Uriage spring water on the apoptosis 446–450.
- Beck, B.D., 1979. Polymerization of the Bacterial Elongation Factor for Protein Synthesis , EF-Tu. *Eur. J. Biochem* 502, 495–502.
- Beiras-fernández, A., Gallego, R., García-caballero, T., Diéguez, C., Beiras, A., 2004. Merkel cells , a new localization of prepro-rexin and orexin receptors. *J. Anat.* 117–122.
- Bek-Thomsen, M., Lomholt, H.B., Scavenius, C., Enghild, J.J., Bruggemann, H., 2014. Proteome analysis of human sebaceous follicle infundibula extracted from healthy and acne-affected skin. *PLoS One* 9, e107908. doi:10.1371/journal.pone.0107908
- Belkaid, Y., Hand, T., 2014. Role of the Microbiota in Immunity and inflammation Yasmine. *Cell* 157, 121–141. doi:10.1016/j.cell.2014.03.011.Role
- Belkaid, Y., Segre, J.A., 2014. Dialogue between skin microbiota and immunity. *Science* (80-.). 346, 954–960.
- Bellon-Fontaine, M.-N., Rault, J., van Oss, C.J., 1996. Microbial adhesion to solvents: a novel method to determine the electron-donor/electron-acceptor or Lewis acid-base properties of microbial cells. *Colloids Surfaces B Biointerfaces* 7, 47–53. doi:https://doi.org/10.1016/0927-7765(96)01272-6
- Bensadoun, R., Humbert, P., Krutman, J., Luger, T., Seite, S., Dreno, B., 2013. Daily baseline skin care in the prevention , treatment , and supportive care of skin toxicity in oncology patients : recommendations from a multinational expert panel. *Cancer Manag. Res.* 401–408.
- Bergey, D.H., Harrison, F.C., Breed, R.S., Hammer, B.W., Huntoon, F.M., 1923. *Manual of Determinative Bacteriology.*
- Bermúdez, R., Lorenzo, J.M., Fonseca, S., Franco, I., Carballo, J., 2012. Strains of *Staphylococcus* and *Bacillus* isolated from traditional sausages as producers of biogenic amines. *Front. Microbiol.* 3, 1–6. doi:10.3389/fmicb.2012.00151
- Berridge, M. V, Tan, A.S., 1993. Characterization of the cellular reduction of 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT): subcellular localization, substrate dependence, and involvement of mitochondrial electron transport in MTT reduction. *Arch. Biochem. Biophys.* 303, 474–482. doi:10.1006/abbi.1993.1311
- Berrier, C., Garrigues, A., Richarme, G., Ghazi, A., 2000. Elongation factor Tu and DnaK are transferred from the cytoplasm to the periplasm of *Escherichia coli* during osmotic downshock presumably via the mechanosensitive channel mscl. *J. Bacteriol.* 182, 248–251.
- Beylot, C., Auffret, N., Poli, F., Claudel, J., Leccia, M., Giudice, P. Del, Dreno, B., 2014. *Propionibacterium acnes* : an update on its role in the pathogenesis of acne. *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.* 271–278. doi:10.1111/jdv.12224
- Bhambri, S., Rosso, J.Q. Del, Bhambri, A., 2009. Pathogenesis of acne vulgaris : recent advances. *J. Drugs Dermatology.*
- Biagini, K., Barbey, C., Borrel, V., Feuilloley, M., Dechelotte, P., Connil, N., 2015. The pathogenic potential of *Pseudomonas fluorescens* MFN1032 on enterocytes can be modulated by serotonin, substance P and epinephrine. *Arch. Microbiol.* 197, 983–990. doi:10.1007/s00203-015-1135-y
- Bissonnette, R., Risch, J.E., McElwee, K.J., Marchessault, P., Bolduc, C., Nigen, S., Maari, C., 2015. Changes in serum free testosterone, sleep patterns, and 5-alpha-reductase type I activity influence changes in sebum excretion in female subjects. *Skin Res. Technol.* 21, 47–53. doi:10.1111/srt.12155
- Björklund, S., Engblom, J., Thuresson, K., Sparr, E., 2013. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* Glycerol and urea can be used to increase skin permeability in reduced hydration conditions. *Eur. J. Pharm. Sci.* 50, 638–645. doi:10.1016/j.ejps.2013.04.022
- Blanchard, P., Festuccia, W.T., Houde, V.P., St-pierre, P., Brûlé, S., Turcotte, V., Côté, M., Bellmann, K., Marette, A., Deshaies, Y., 2012. Major involvement of mTOR in the PPAR α -induced stimulation of adipose tissue lipid uptake and fat accretion. *ASBMB* 53, 1117–1125. doi:10.1194/jlr.M021485
- Bojar, R.A., Holland, K.T., 2004. Acne and *Propionibacterium Acnes*. *Clin. Dermatol.* doi:10.1016/j.clindermatol.2004.03.005
- Bordat, P., Tarroux, R., Guerrero, D., 2006. Eaux thermales. In *Actifs et additifs en cosmétologie*, 3ème édition, Editions T. ed.
- Borrel, V., Gannesen, A. V, Barreau, M., Gaviard, C., Duclairioir, C., Julie, P., Yoan, H., Ghiorgi, K., Lefeuvre, L., Feuilloley, M.G.J., 2019. Adaptation of acneic and non acneic strains of *Cutibacterium acnes* to sebum - like environment. *microbiologyo* 1–10. doi:10.1002/mbo3.841
- Bouffartigues, E., Moscoso, J.A., Duchesne, R., Rosay, T., Fito-Boncompte, L., Gicquel, G., Maillot, O., Benard, M., Bazire, A., Brenner-Weiss, G., Lesouhaitier, O., Lerouge, P., Dufour, A., Orange, N., Feuilloley, M.G.J., Overhage, J., Filloux, A., Chevalier, S., 2015. The absence of the *Pseudomonas aeruginosa* OprF protein leads to increased biofilm formation through variation in c-di-GMP level. *Front. Microbiol.* 6, 630. doi:10.3389/fmicb.2015.00630
- Bouslimani, A., Porto, C., Rath, C.M., Wang, M., Guo, Y., Gonzalez, A., 2015. Molecular cartography of the human skin surface in 3D. *PNAS.* doi:10.1073/pnas.1424409112
- Boxman, I.L.A., Ruwhof, C., 1996. Role of fibroblasts in the regulation of proinflammatory interleukin IL-1 , IL-6 and IL-8 levels induced by keratinocyte-derived IL-1. *Arch Dermatol Res.*
- Boyanova, L., 2017. Anaerobe Stress hormone epinephrine (adrenaline) and norepinephrine (noradrenaline) effects on the anaerobic bacteria. *Anaerobe* 44, 13–19. doi:10.1016/j.anaerobe.2017.01.003
- Boyce, J.M., 2016. Modern technologies for improving cleaning and disinfection of environmental surfaces in hospitals. *Antimicrob. Resist. Infect. Control* 1–10. doi:10.1186/s13756-016-0111-x

Bibliographie

- Brogden, K.A., 2005. Antimicrobial peptides: Pore formers or metabolic inhibitors in bacteria? *Nature* 3, 238–250. doi:10.1038/nrmicro1098
- Brüggemann, H., Henne, A., Hoster, F., Liesegang, H., Wiezer, A., Strittmatter, A., Hujer, S., Du, P., 2004. The Complete Genome Sequence of *Propionibacterium acnes*, a Commensal of Human Skin. *Science* (80-.). 671. doi:10.1126/science.1100330
- Brüggemann, H., Lomholt, H.B., Kilian, M., 2012a. The flexible gene pool of *Propionibacterium acnes*. *Mob. Genet. Elements* 2, 145–148. doi:10.4161/mge.21204
- Brüggemann, H., Lomholt, H.B., Tettelin, H., Kilian, M., 2012b. CRISPR/cas Loci of Type II *Propionibacterium acnes* Confer Immunity against Acquisition of Mobile Elements Present in Type I *P. acnes*. *PLoS One* 7, e34171.
- Brzuskiewicz, E., Weiner, J., Wollherr, A., Thurmer, A., Hupedon, J., Lomholt, H.B., Kilian, M., Gottschalk, G., Daniel, R., Mollenkopf, H.-J., Meyer, T.F., Brüggemann, H., 2011. Comparative Genomics and Transcriptomics of *Propionibacterium acnes*. *PLoS One* 6. doi:10.1371/journal.pone.0021581
- Buck Louis, G.M., Sundaram, R., 2012. Exposome: time for transformative research. *Stat. Med.* 31, 2569–2575. doi:10.1002/sim.5496
- Burkhart, C.G., Burkhart, C.N., 2007. Expanding the microcomedone theory and acne therapeutics: *Propionibacterium acnes* biofilm produces biological glue that holds corneocytes together to form plug. *J AM ACAD DERMATOL* 722–724. doi:10.1016/j.jaad.2007.05.013
- Burton, J.L., Cunliffe, W.J., Stafford, I., Shuster, S., 1971. The prevalence of acne vulgaris in adolescence. *Br. J. Dermatol* 85.
- Busek, J., Ash, B., 2009. Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council of 30. Off. J. Eur. Union.
- Byrd, A.L., Belkaid, Y., Segre, J.A., 2018. The human skin microbiome. *Nat. Publ. Gr.* 16, 143–155. doi:10.1038/nrmicro.2017.157
- Callewaert, C., Hutapea, P., Van de Wiele, T., Boon, N., 2014. Deodorants and antiperspirants affect the axillary bacterial community. *Arch. Dermatol. Res.* 306, 701–710. doi:10.1007/s00403-014-1487-1
- Camera, E., Dahlhoff, M., Ludovici, M., Zouboulis, C.C., Schneider, M.R., 2014. Letter to the Editor Perilipin 3 modulates specific lipogenic pathways in SZ95 sebocytes TGs. *Exp. Dermatol.* 901–903. doi:10.1111/exd.12507
- Capone, K.A., Dowd, S.E., Stamatias, G.N., Nikolovski, J., 2011. Diversity of the Human Skin Microbiome Early in Life. *J. Invest. Dermatol.* 131, 2026–2032. doi:10.1038/jid.2011.168
- Caporaso, J.G., Kuczynski, J., Stombaugh, J., Bittinger, K., Bushman, F.D., Costello, E.K., Fierer, N., Peña, A.G., Goodrich, J.K., Gordon, J.I., Huttley, G.A., Kelley, S.T., Knights, D., Koenig, J.E., Ley, R.E., Lozupone, C.A., McDonald, D., Muegge, B.D., Pirrung, M., Reeder, J., Sevinsky, J.R., Turnbaugh, P.J., Walters, W.A., Widmann, J., Yatsunenkov, T., Zaneveld, J., Knight, R., 2010. QIIME allows analysis of high-throughput community sequencing data. *Nat. Methods* 7, 335–336. doi:10.1038/nmeth.f.303
- Cappel, M., Mauger, D., Thiboutot, D., 2005. Correlation Between Serum Levels of Insulin-like Growth Factor 1, Dehydroepiandrosterone Sulfate, and Dihydrotestosterone and Acne Lesion Counts in Adult Women. *ARCH DERMATOL* 141.
- Carion, T.W., McWhirter, C.R., Grewal, D.K., Berger, E.A., 2015. Efficacy of VIP as Treatment for Bacteria-Induced Keratitis Against Multiple *Pseudomonas aeruginosa* Strains. *Immunol. Microbiol. Effic.* doi:10.1167/iivs.15-17315
- Catroux, P., Billoni, N., Cotovio, J., Buan, B., Rubinstenn, G., 2005. Cosmetic composition that mimics sebum and the use thereof. United States Pat. Appl. Publ. US.
- Cengiz, F.P., Cevirgen Cemil, B., Emiroglu, N., Gulsel Bahali, A., Onsun, N., 2017. Acne located on the trunk, whey protein supplementation: Is there any association? *Heal. Promot. Perspect.* 7, 106–108. doi:10.15171/hpp.2017.19
- Centers for Disease Control and Prevention, 2010. Annual number and percent distribution of ambulatory care visits by setting type according to diagnosis group: United States, 2009–2010. CDC [online] [WWW Document]. www.cdc.gov/nchs/data/ahcd/combined_tables/.
- Cerdan, D., Monsigny, M., I, G.R.C.K., 1991. Human keratinocyte membrane lectins: characterization and modulation of their expression by cytokines. *Biol Cell* 35–42.
- Chai, O. hee, Han, E., Ho, Y., Hee, S., Tae, H., Galli, S.J., Ho, C., 2011. Regulatory Peptides The role of mast cells in atrial natriuretic peptide-induced cutaneous inflammation. *Regul. Pept.* 167, 79–85. doi:10.1016/j.regpep.2010.11.005
- Chandrasekharan, B., Nezami, B.G., Srinivasan, S., 2013. Emerging neuropeptide targets in inflammation: NPY and VIP. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 30322. doi:10.1152/ajpgi.00493.2012
- Chehoud, C., Rafail, S., Tyldsley, A.S., Seykora, J.T., Lambris, J.D., Grice, E.A., 2013. Complement modulates the cutaneous microbiome and in inflammatory milieu. *pnas* 110. doi:10.1073/pnas.1307855110
- Chen, W., Yang, C., Sheu, H., Seltmann, H., Zouboulis, C.C., 2003. Expression of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor and CCAAT/Enhancer Binding Protein Transcription Factors in Cultured Human Sebocytes. *J. Invest. Dermatol.* 121, 441–447. doi:10.1046/j.1523-1747.2003.12411.x
- Chiller, K., Selkin, B.A., Murakawa, G.J., 2001. Skin Microbiota and Bacterial Infections of the Skin. *J. Investig. Dermatology Symp. Proc.* 6, 170–174. doi:10.1046/j.0022-202x.2001.00043.x
- Chiou, Y.B., Blume-Peytavi, U., 2004. Stratum Corneum Maturation. *Ski. Pharmacol Physiol.* doi:10.1159/000076015
- Choi, C.W., Choi, J.W., Park, K.C., Youn, S.W., 2013. Facial sebum affects the development of acne, especially the distribution of inflammatory acne. *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.* 301–306. doi:10.1111/j.1468-3083.2011.04384.x
- Choi, E., Demerjian, M., Crumrine, D., Brown, B.E., Mauro, T., Elias, P.M., Feingold, K.R., Demerjian, M., Crumrine, D., Brown, E.,

Bibliographie

- Mauro, T., Elias, P.M., Kenneth, R., 2019. Glucocorticoid blockade reverses psychological stress-induced abnormalities in epidermal structure and function. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 94121, 1657–1662. doi:10.1152/ajpregu.00010.2006.
- Choi, J., Piao, M.S., Lee, J., Oh, J.S., Kim, I., Lee, S., 2008. Propionibacterium acnes Stimulates Pro-Matrix Metalloproteinase-2 Expression through Tumor Necrosis Factor- α in Human Dermal Fibroblasts. *J. Invest. Dermatol.* 128, 846–854. doi:10.1038/sj.jid.5701188
- Choudhry, M.A., Chaudry, I.H., 2006. Alcohol intoxication and post-burn complications. *Front. Biosci.* 998–1005.
- Christensen, G.J.M., Brüggemann, H., 2014. Bacterial skin commensals and their role as host guardians. *Benef. Microbes* 5, 201–215. doi:10.3920/BM2012.0062
- Chronnell, C.M.T., Ghali, L.R., Ali, R.S., Quinn, A.G., Holland, D.B., Bull, J.J., Cunliffe, W.J., McKay, I.A., Philpott, M.P., Mu, S., 2001. Human β Defensin-1 and -2 Expression in Human Pilosebaceous Units: Upregulation in Acne Vulgaris Lesions. *Soc. Investig. Dermatology* 1, 1120–1125. doi:10.1046/j.0022-202x.2001.01569.x
- Chung, M., Tonry, J.H., Narayanan, A., Manes, N.P., Mackie, R.S., Gutting, B., Mukherjee, D. V., Popova, T.G., Kashanchi, F., Bailey, C.L., Popov, S.G., 2011. Bacillus anthracis Interacts with Plasmin (ogen) to Evade C3b-Dependent Innate Immunity. *PLoS One* 6, 1–10. doi:10.1371/journal.pone.0018119
- Cizza, G., Marques, A.H., Eskandari, F., Christie, I.C., Torvik, S., Silverman, M.N., 2008. Elevated neuroimmune biomarkers in sweat patches and plasma of premenopausal women with major depressive disorder in remission: the POWER study. *Biol Psychiatry* 64, 907–911.
- Clark, A.K., Haas, K.N., Sivamani, R.K., 2017. Edible Plants and Their Influence on the Gut Microbiome and Acne. *Int. J. Mol. Sci.* 18. doi:10.3390/ijms18051070
- Clarke, M.B., Hughes, D.T., Zhu, C., Boedeker, E.C., Sperandio, V., 2006. The QseC sensor kinase : A bacterial adrenergic receptor. *PNAS*.
- Clavaud, C., Jourdain, R., Bar-Hen, A., Tichit, M., Bouchier, C., Pouradier, F., Rawadi, C. El, Guillot, J., Me´nard-Szczebara, F., Breton, L., Latgé, J.-P., Mouyna, I., 2013. Dandruff Is Associated with Disequilibrium in the Proportion of the Major Bacterial and Fungal Populations Colonizing the Scalp. *PLoS One* 8. doi:10.1371/journal.pone.0058203
- Clifford, J.C., Rapicavoli, J.N., Roper, M.C., 2013. A Rhamnose-Rich O-Antigen Mediates Adhesion , Virulence , and Host Colonization for the Xylem-Limited Phytopathogen Xylella fastidiosa. *Mol. Plant-Microbe Interact.* 26, 676–685.
- Coenye, T., Honraet, K., Rossel, B., Nelis, H.J., 2015. Biofilms in Skin Infections : Propionibacterium acnes and Acne Vulgaris. *Infect. Disord. - Drug Targets.* doi:10.2174/1871526510808030156
- Coenye, T., Peeters, E., Nelis, H.J., 2007. Biofilm formation by Propionibacterium acnes is associated with increased resistance to antimicrobial agents and increased production of putative virulence factors. *Res. Microbiol.* 158, 386–392. doi:10.1016/j.resmic.2007.02.001
- Cogen, A.L., Nizet, V., Gallo, R.L., 2008. Skin microbiota: a source of disease or defence? *Br J Dermatol* 158, 442–455. doi:10.1111/j.1365-2133.2008.08437.x.Skin
- Cogen, A.L., Yamasaki, K., Sanchez, K.M., Dorschner, R.A., Lai, Y., Macleod, D.T., Torpey, J.W., Otto, M., Nizet, V., Kim, J.E., Gallo, R.L., 2009. Selective Antimicrobial Action Is Provided by Phenol-Soluble Modulins Derived from Staphylococcus epidermidis , a Normal Resident of the Skin. *J. Invest. Dermatol.* 130, 192–200. doi:10.1038/jid.2009.243
- Cohen, E.B., Rossen, N.N., 2003. Acne vulgaris in connection with the use of progestagens in a hormonal IUD or a subcutaneous implant. *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 147, 2137–2139.
- Cohen, R.J., Shannon, B.A., McNeal, J.E., Shannon, T., Garrett, K.L., 2005. Propionibacterium acnes associated with inflammation in radical prostatectomy specimens: a possible link to cancer evolution? *J. Urol.* 173, 1969–1974. doi:10.1097/01.ju.0000158161.15277.78
- Colina, M., Khodeir, M., Trotta, F., 2007. Propionibacterium acnes and SAPHO syndrome : A case report and literature review and SAPHO syndrome : a case report and literature review. *Clin. Exp. Rheumatol.*
- Conen, A., Walti, L., Merlo, A., Fluckiger, U., Battegay, M., Trampuz, A., 2008. Characteristics and treatment outcome of cerebrospinal fluid shunt-associated infections in adults: a retrospective analysis over an 11-year period. *Clin Infect Dis* 47, 73–82.
- Cong, T.-X., Hao, D., Wen, X., Li, X.-H., He, G., Jiang, X., 2019. From pathogenesis of acne vulgaris to anti-acne agents. *Arch. Dermatol. Res.* 0, 0. doi:10.1007/s00403-019-01908-x
- Consortium HMP, 2012. Structure , function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 486, 207–214. doi:10.1038/nature11234
- Cordain, L., Lindeberg, S., Hurtado, M., Hill, K., Eaton, S.B., Brand-Miller, J., 2002. Acne vulgaris: a disease of Western civilization. *Arch. Dermatol.* 138, 1584–1590.
- Corvec, S., Dagnelie, M.-A., Khammari, A., Dréno, B., 2019. Taxonomy and phylogeny of Cutibacterium (formerly Propionibacterium) acnes in. *Ann. Dermatol. Venereol.* 146, 26–30. doi:10.1016/j.annder.2018.11.002
- Costello, E.K., Lauber, C.L., Hamady, M., Fierer, N., Gordon, J.I., Knight, R., 2009. Bacterial community variation in human body habitats across space and time. *Science* 326, 1694–1697. doi:10.1126/science.1177486
- Coughlin, C.C., Yan, A.C., Swink, S.M., Joseph, M.S., Bs, H., Sfyroera, G., Bugayev, J., Grice, E.A., 2017. The preadolescent acne microbiome : A prospective , randomized , pilot study investigating characterization and effects of acne therapy. *Pediatr.*

Bibliographie

- Dermatol. 661–664. doi:10.1111/pde.13261
- Csukas, Z., Banizs, B., Rozgonyi, F., 2004. Studies on the cytotoxic effects of *Propionibacterium acnes* strains isolated from cornea. *Microb. Pathog.* 36, 171–174.
- Cunliffe, H.R.A.S.R.M.W.J., Ingham, E., 1997. IgG subclasses specific to *Staphylococcus epidermidis* and *Propionibacterium acnes* in patients with acne vulgaris. *Br. J. Dermatol.* 137, 730–733.
- Curry, F.E., Clark, J.F., Jiang, Y., Kim, M., Adamson, R.H., Simon, S.I., 2016. The role of atrial natriuretic peptide to attenuate inflammation in a mouse skin wound and individually perfused rat mesenteric microvessels. *Physiol. Rep.* 4, 1–11. doi:10.14814/phy2.12968
- Cussotto, S., Sandhu, K. V., Dinan, T.G., Cryan, J.F., 2018. The Neuroendocrinology of the Microbiota-Gut-Brain Axis: A Behavioural Perspective. *Front. Neuroendocrinol.* 51, 80–101. doi:10.1016/j.yfrne.2018.04.002
- Dagnelie, M.-A., Khammari, A., Dreno, B., Corvec, S., 2018. *Cutibacterium acnes* molecular typing: time to standardize the method. *Clin. Microbiol. Infect.* 24, 1149–1155. doi:10.1016/j.cmi.2018.03.010
- Dagorn, A., Chapalain, A., Mijouin, L., Hillion, M., Duclairoir-Poc, C., Chevalier, S., Taupin, L., Orange, N., Feuilloley, M.G.J., 2013. Effect of GABA, a bacterial metabolite, on *Pseudomonas fluorescens* surface properties and cytotoxicity. *Int. J. Mol. Sci.* 14, 12186–12204. doi:10.3390/ijms140612186
- Dahlhoff, M., Angelis, M.H. De, Wolf, E., Schneider, M.R., 2013a. Letter to the Editor Ligand-independent epidermal growth factor receptor hyperactivation increases sebaceous gland size and sebum secretion in mice. *Exp. Dermatol.* 22, 667–669. doi:10.1111/exd.12219
- Dahlhoff, M., Camera, E., Picardo, M., Zouboulis, C.C., Chan, L., Chang, B.H., Schneider, M.R., 2013b. Biochimica et Biophysica Acta PLIN2, the major perilipin regulated during sebocyte differentiation, controls sebaceous lipid accumulation in vitro and sebaceous gland size in vivo. *BBA - Gen. Subj.* 1830, 4642–4649. doi:10.1016/j.bbagen.2013.05.016
- Dambuza, I.M., Brown, G.D., 2015. C-type lectins in immunity: recent developments. *Curr. Opin. Immunol.* 32, 21–27. doi:10.1016/j.coi.2014.12.002
- de la Fuente-Núñez, C., Mertens, J., Smit, J., Hancock, R.E.W., 2012. The bacterial surface layer provides protection against antimicrobial peptides. *Appl. Environ. Microbiol.* 78, 5452–5456. doi:10.1128/AEM.01493-12
- De Young, L.M., Young, J.M., Ballaron, S.J., Doreen, B.S., Spires, A., Pui-ivel, M., 1984. Intradermal Injection of *Propionibacterium acnes*: A Model of Inflammation Relevant to Acne. *J. Invest. Dermatol.* 1, 394–398. doi:10.1111/1523-1747.ep12264715
- Defeu Soufo, J.H., Reimold, C., Linne, U., Knust, T., Gescher, J., Graumann, P.L., 2010. Bacterial translation elongation factor EF-Tu interacts and colocalizes with actin-like MreB protein. *pnas* 107. doi:10.1073/pnas.0911979107
- Dekio, I., Rajendram, D., Morita, E., Gharbia, S., Shah, H.N., 2012. Genetic diversity of *Propionibacterium acnes* strains isolated from human skin in Japan and comparison with their distribution in Europe. *J. Med. Microbiol.* 61, 622–630. doi:10.1099/jmm.0.040949-0
- Delahaye, F., Fol, S., Celard, M., Vandenesch, F., Beaune, J., Bozio, A., de Gevigney, G., 2005. [*Propionibacterium acnes* infective endocarditis. Study of 11 cases and review of literature]. *Arch. Mal. Coeur Vaiss.* 98, 1212–1218.
- Delgado, S., Suarez, A., Mayo, B., 2011. Identification, typing and characterisation of *Propionibacterium* strains from healthy mucosa of the human stomach. *Int. J. Food Microbiol.* 149, 65–72. doi:10.1016/j.jfoodmicro.2011.01.028
- Deplewski, D., Rosenfield, R.L., 1999. Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factors Have Different Effects on Sebaceous Cell Growth and Differentiation. *Endocrinology* 140, 4089–4094.
- Deramo, V., Ting, T., 2001. Treatment of *Propionibacterium acnes* endophthalmitis. *Curr Opin Ophthalmol* 12, 255–259.
- Dethlefsen, L., Huse, S., Sogin, M.L., Relman, D.A., 2008. The Pervasive Effects of an Antibiotic on the Human Gut Microbiota, as Revealed by Deep 16S rRNA Sequencing. *PLoS Biol.* 6. doi:10.1371/journal.pgen.1000255
- Di Landro, A., Cazzaniga, S., Parazzini, F., Ingordo, V., Cusano, F., Atzori, L., Cutri, F.T., Musumeci, M.L., Zinetti, C., Pezzarossa, E., Bettoli, V., Caproni, M., Lo Socco, G., Bonci, A., Bencini, P., Naldi, L., 2012. Family history, body mass index, selected dietary factors, menstrual history, and risk of moderate to severe acne in adolescents and young adults. *J. Am. Acad. Dermatol.* 67, 1129–1135. doi:10.1016/j.jaad.2012.02.018
- Dominguez-bello, M.G., Costello, E.K., Contreras, M., Magris, M., Hidalgo, G., 2010. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *PNAS* 107, 11971–11975. doi:10.1073/pnas.1002601107
- Dominguez-bello, M.G., Jesus-laboy, K.M. De, Shen, N., Cox, L.M., Amir, A., Gonzalez, A., Bokulich, N.A., Song, S.J., Rivera-vina, J.I., Mendez, K., Knight, R., Clemente, J.C., 2015. Partial restoration of the microbiota of cesarean-born infants via vaginal microbial transfer. *Nat Med.* 22, 250–253. doi:10.1038/nm.4039.Partial
- Donadio, V., Nolano, M., Provitera, V., Stancanelli, A., Lullo, F., Liguori, R., Santoro, L., 2006. Skin sympathetic adrenergic innervation: an immunofluorescence confocal study. *Ann. Neurol.* 59, 376–381. doi:10.1002/ana.20769
- Donlan, R.M., 2001. Biofilm Formation: A Clinically Relevant Microbiological Process. *Healthc. Epidemiol.* 33.
- Dorrestein, P.C., Gallo, R.L., Knight, R., 2016. Previews Microbial Skin Inhabitants: Friends Forever. *Cell* 165, 771–772. doi:10.1016/j.cell.2016.04.035
- Douglas, H.C., Gunter, S.E., 1946. addition, 27. *Jb.asm* 15–23.
- Doutre, M., 2009. Le système immunitaire cutané Cutaneous immune system. *Ann. dermatologie* 257–262.
- Downing, D.T., Ph, D., Stewart, M.E., Ph, D., Wertz, P.W., Ph, D., Strauss, J.S., City, M.D.I., 1986. Essential fatty acids and acne. *J.*

Bibliographie

- Am. Acad. Dermatol. 14, 221–225. doi:10.1016/S0190-9622(86)70025-X
- Drake, D.R., Brogden, K.A., Dawson, D. V., Wertz, P.W., 2008. Thematic review series: skin lipids. Antimicrobial lipids at the skin surface. *J. Lipid Res.* 49, 4–11. doi:10.1194/jlr.R700016-JLR200
- Dréno, B., 2010. Données récentes sur l' épidémiologie de l' acné Recent data on epidemiology of acne. *Ann. dermatologie* 49–51.
- Dréno, B., 2008. Anatomie , immunologie de la peau et de ses annexes Anatomie , immunologie de la peau et de ses annexes. *Ann Dermatol Venereol* 149–152.
- Dréno, B., Martin, R., Moyal, D., Henley, J.B., Khammari, A., Seité, S., 2016. Skin microbiome and acne vulgaris : Staphylococcus , a new actor in acne. *Exp. Dermatol.* 798–803. doi:10.1111/exd.13296
- Dreno, B., Poli, F., 2003. . Epidemiology of acne. *Dermatology* 206, 7–10.
- Egelseer, E.V.A., Schocher, I., Sa, M., Sleytr, U.W.E.B., 1995. The S-Layer from *Bacillus stearothermophilus* DSM 2358 Functions as an Adhesion Site for a High-Molecular-Weight Amylase. *J. Bacteriol.* 177, 1444–1451.
- El Karim, I.A., Linden, G.J., Orr, D.F., Lundy, F.T., 2008. Antimicrobial activity of neuropeptides against a range of microorganisms from skin, oral, respiratory and gastrointestinal tract sites. *J. Neuroimmunol.* 200, 11–16. doi:10.1016/j.jneuroim.2008.05.014
- Enault, J., Saguet, T., Yvergnaux, F., Feuilloley, M.G.J., 2014. PS291 ® , a rhamnose - rich polysaccharide obtained by fermentation , is reducing *Propionibacterium acnes* adhesion and biofilm formation activity .
- Engin, C., 1998. Effects of calcitonin gene-related peptide on wound contraction in denervated and normal rat skin: a preliminary report. *Plast Reconstr Surg* 101, 1887–1890.
- Evans, B.N., Rosenblatt, M.I., Mnayer, L.O., Oliver, K.R., Dickerson, I.M., 2000. CGRP-RCP , a Novel Protein Required for Signal Transduction at Calcitonin Gene-related Peptide and Adrenomedullin Receptors. *J. Biol. Chem.* 275, 31438–31443. doi:10.1074/jbc.M005604200
- Evans, D.M., Kirk, K.M., Nyholt, D.R., Novac, C., Martin, N.G., 2005. Teenage acne is influenced by genetic factors. *Br. J. Dermatol* 152, 579–581.
- Fabbrocini, G., Bertona, M., Picazo, O., Pareja-Galeano, H., Monfrecola, G., Emanuele, E., 2016. Supplementation with *Lactobacillus rhamnosus* SP1 normalises skin expression of genes implicated in insulin signalling and improves adult acne. *Benef. Microbes* 7, 625–630. doi:10.3920/BM2016.0089
- Faith, J.J., Faith, J.J., Guruge, J.L., Charbonneau, M., Subramanian, S., Seedorf, H., Goodman, A.L., Clemente, J.C., Knight, R., Heath, A.C., Leibel, R.L., Gordon, J.I., 2013. The Long-Term Stability of the Human Gut Microbiota. *Science* (80-). doi:10.1126/science.1237439
- Fassi Fehri, L., Mak, T.N., Laube, B., Brinkmann, V., Ogilvie, L.A., Mollenkopf, H., Lein, M., Schmidt, T., Meyer, T.F., Bruggemann, H., 2011. Prevalence of *Propionibacterium acnes* in diseased prostates and its inflammatory and transforming activity on prostate epithelial cells. *Int. J. Med. Microbiol.* 301, 69–78. doi:10.1016/j.ijmm.2010.08.014
- Faure, M., Drapier-Faure, E., 2019. Acné et contraception hormonale Acne and hormonal contraceptives. *Ann. Dermatol.* 746–749. doi:10.1016/j.annder.2010.09.003
- Ferdowsian, H.R., Levin, S., 2010. Does diet really affect acne? *Skin Therapy Lett.* 15, 1–2,5.
- Ferrari, S. martina, Ruffilli, I., Colaci, M., Antonelli, A., Ferri, C., Fallahi, P., 2015. Advances in Medical Sciences CXCL10 in psoriasis. *Adv. Med. Sci.* 60, 349–354. doi:10.1016/j.advms.2015.07.011
- Feuilloley, C., Pecastaings, S., Le Gac, C., Fiorini-Puybaret, C., Luc, J., Joulia, P., Roques, C., 2016. A *Myrtus communis* extract enriched in myrtucummulones and ursolic acid reduces resistance of *Propionibacterium acnes* biofilms to antibiotics used in acne vulgaris. *Phytomedicine* 23, 307–315. doi:10.1016/j.phymed.2015.11.016
- Feuilloley, M.G.J., 2018. Antidromic neurogenic activity and cutaneous bacterial flora. *Semin Immunopathol.*
- Feuilloley, M.G.J., Doléans-Jordheim, A., Freney, J., 2015. Précis de Bactériologie Clinique, in: P. Riegel, Favennec, L., Paugam, A., Pozzetto, B. (Eds.), Précis de Bactériologie Clinique 3rd Edn. ESKA Press, Paris, pp. 1–15.
- Fierer, N., Hamady, M., Lauber, C.L., Knight, R., 2008. The influence of sex , handedness , and washing on the diversity of hand surface bacteria. *pnas* 105, 17994–17999.
- Findley, K., Grice, E.A., 2014. The Skin Microbiome : A Focus on Pathogens and Their Association with Skin Disease. *PLoS One* 10, 10–12. doi:10.1371/journal.ppat.1004436
- Fitz-Gibbon, S., Tomida, S., Chiu, B.-H., Nguyen, L., Du, C., Liu, M., Elashoff, D., Erfe, M.C., Loncaric, A., Kim, J., Modlin, R.L., Miller, J.F., Sodergren, E., Craft, N., Weinstock, G.M., Li, H., 2013. *Propionibacterium acnes* strain populations in the human skin microbiome associated with acne. *J. Invest. Dermatol.* 133, 2152–2160. doi:10.1038/jid.2013.21
- Fleming, A., 1909. On the etiology of acne vulgaris and its treatments. *Lancet* 173, 1035–1038. doi:10.1016/S0140-6736(01)72096-X
- Foulongne, V., Sauvage, V., Hebert, C., Dereure, O., Cheval, J., Gouilh, M.A., Pariente, K., Segondy, M., Burguiere, A., Manuguerra, J.-C., Caro, V., Eloit, M., 2012. Human skin microbiota: high diversity of DNA viruses identified on the human skin by high throughput sequencing. *PLoS One* 7, e38499. doi:10.1371/journal.pone.0038499
- Fozo, E.M., Rucks, E.A., 2016. The Making and Taking of Lipids: The Role of Bacterial Lipid Synthesis and the Harnessing of Host Lipids in Bacterial Pathogenesis. *Adv. Microb. Physiol.* 69, 51–155. doi:10.1016/bs.ampbs.2016.07.001
- Freedberg, I.M., Tomic-canic, M., Komine, M., Blumenberg, M., 2001. Keratins and the Keratinocyte Activation Cycle. *J. Invest.*

Bibliographie

- Dermatol. 116, 633–640. doi:10.1046/j.1523-1747.2001.01327.x
- Frenard, C., Dagnelie, M.-A., Khammari, A., Saint-Jean, M., Boisrobert, A., Corvec, S., Dreno, B., 2018. Do *Cutibacterium acnes* and *Staphylococcus aureus* define two different types of folliculitis?: Bacteriological study of scalp folliculitis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* doi:10.1111/jdv.14793
- Gallo, R.L., Hooper, L. V., 2012. Epithelial antimicrobial defence of the skin and intestine. *Nat Rev Immunol.* 12, 503–516. doi:10.1038/nri3228.Epithelial
- Gallo, R.L., Nakatsuji, T., 2011. Microbial Symbiosis with the Innate Immune Defense System of the Skin. *J. Invest. Dermatol.* 131, 1974–1980. doi:10.1038/jid.2011.182
- Ganceviciene, R., Böhm, M., Fimmel, S., Zouboulis, C.C., Ganceviciene, R., Böhm, M., Fimmel, S., Zouboulis, C.C., Ganceviciene, R., Böhm, M., Fimmel, S., Zouboulis, C.C., 2009a. The role of neuropeptides in the multifactorial pathogenesis of acne vulgaris The role of neuropeptides in the multifactorial pathogenesis of acne vulgaris. *Dermatoendocrinol.* 1980. doi:10.4161/derm.1.3.8496
- Ganceviciene, R., Graziene, V., Fimmel, S., Zouboulis, C.C., 2009b. Involvement of the corticotropin-releasing hormone system in the pathogenesis of acne vulgaris R. Br. J. Dermatol. 345–352. doi:10.1111/j.1365-2133.2008.08959.x
- Gannesen, A. V., Borrel, V., Lefeuvre, L., Netrusov, A.I., Plakunov, V.K., Feuilleley, M.G.J., 2018. Effect of two cosmetic compounds on the growth , biofilm formation activity , and surface properties of acneic strains of *Cutibacterium acnes* and *Staphylococcus aureus*. *Microbiol. Open* 1–12. doi:10.1002/mbo3.659
- Gao, Z., Perez-Perez, G.I., Chen, Y., Blaser, M.J., 2010. Quantitation of major human cutaneous bacterial and fungal populations. *J. Clin. Microbiol.* 48, 3575–3581. doi:10.1128/JCM.00597-10
- Garcia-Caballero, A., Gallego, R., Garcia-Caballero, T., Fraga, M., Blanco, M., Fernandez-Redondo, V., Beiras, A., 1997. Cellular and subcellular distribution of 7B2 in porcine Merkel cells. *Anat. Rec.* 248, 159–163. doi:10.1002/(SICI)1097-0185(199706)248:2<159::AID-AR2>3.0.CO;2-O
- Ghods, S.Z., Orawa, H., Zouboulis, C.C., 2009. Prevalence , Severity , and Severity Risk Factors of Acne in High School Pupils : A Community-Based Study. *J. Invest. Dermatol.* 129, 2136–2141. doi:10.1038/jid.2009.47
- Giacomoni, P.U., Mammone, T., Teri, M., 2009. Gender-linked differences in human skin. *J. Dermatol. Sci.* 55, 144–149. doi:10.1016/j.jdermsci.2009.06.001
- Gilchrist, T.C., 1903. The etiology of acne vulgaris. *J. Cutan. Dis.* 21, 107–120.
- Gilchrist, T.C., 1900. A bacteriological and microscopical study of over 300 vesicular and pustular lesions of the skin, with a research upon the etiology of acne vulgaris. *Johns Hopkins Hosp. Rept* 9, 409–430.
- Giltay, E.J., Gooren, L.J.G., 2000. Effects of Sex Steroid Deprivation / Administration on Hair Growth and Skin Sebum Production in Transsexual. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 85.
- Goldberg, J.L., Dabade, T.S., Davis, S.A., Feldman, S.R., Ph, D., Krowchuk, D.P., Fleischer, A.B., 2011. Changing Age of Acne Vulgaris Visits : Another Sign of Earlier Puberty? *Pediatr. Dermatology* Vol. 28, 645–648. doi:10.1111/j.1525-1470.2011.01643.x
- Gollnick, H.P., Finlay, A.Y., Shear, N., 2008. Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. Can we define acne as a chronic disease? If so, how and when? *Am. J. Clin. Dermatol* 9, 279–284.
- Gouin, O., Lebonvallet, N., Herondelle, K.L., Gall-ianotto, C. Le, Buh, V., Lefeuvre, L., Misery, L., Carr, J., 2015. Self-maintenance of neurogenic inflammation contributes to a vicious cycle in skin. *Exp. Dermatol.* 723–726. doi:10.1111/exd.12798
- Goulden, V., McGeown, C.H., Cunliffe, W.J., 1999. The familial risk of adult acne: a comparison between first-degree relatives of affected and unaffected individuals. *Br. J. Dermatol* 141, 297–300.
- Graham, G.M., Farrar, M.D., Holland, K.T., Ingham, E., 2004. Cutaneous Biology Proinflammatory cytokine production by human keratinocytes stimulated with *Propionibacterium acnes* and *P. acnes* GroEL. *Br. J. Dermatol.* 421–428.
- Grange, P.A., Raingeaud, J., Calvez, V., Dupin, N., 2009. Nicotinamide inhibits *Propionibacterium acnes*-induced IL-8 production in keratinocytes through the NF- κ B and MAPK pathways. *J. Dermatol. Sci.* 56, 106–112. doi:10.1016/j.jdermsci.2009.08.001
- Grice, E.A., 2015. The skin microbiome: potential for novel diagnostic and therapeutic approaches to cutaneous disease. *Semin Cutan Med Surg.* 2014 33, 98–103.
- Grice, E.A., Kong, H.H., Conlan, S., Deming, C.B., Davis, J., Young, C., Comparative, N., Program, S., Bouffard, G.G., Robert, W., Murray, P.R., Green, E.D., Turner, M.L., Segre, J.A., 2009. Topographical and Temporal Diversity of the Human Skin Microbiome. *Science* (80-.). 324, 1190–1192. doi:10.1126/science.1171700.Topographical
- Grice, E.A., Kong, H.H., Renaud, G., Young, A.C., Program, C.S., Bouffard, G.G., Blakesley, R.W., Wolfsberg, T.G., Turner, M.L., Segre, J.A., 2008. A diversity profile of the human skin microbiota. *Genome Res.* 1043–1050. doi:10.1101/gr.075549.107.
- Grice, E.A., Segre, J.A., 2011. The skin microbiome. *Nat. Rev. Microbiol.* 9, 244–253. doi:10.1038/nrmicro2537
- Guo, S., Dipietro, L.A., 2010. Factors Affecting Wound Healing. *J Dent Res* 219–229. doi:10.1177/0022034509359125
- Guyard-Nicodeme, M., Bazire, A., Hemery, G., Meylheuc, T., Molle, D., Orange, N., Fito-Boncompagni, L., Feuilleley, M., Haras, D., Dufour, A., Chevalier, S., 2008. Outer membrane modifications of *Pseudomonas fluorescens* MF37 in response to hyperosmolarity. *J. Proteome Res.* 7, 1218–1225. doi:10.1021/pr070539x
- Haeberle, H., Fujiwara, M., Chuang, J., Medina, M.M., Panditrao, M. V., Bechstedt, S., Howard, J., Lumpkin, E.A., 2004. Molecular profiling reveals synaptic release machinery in Merkel cells. *PNAS* 101.

Bibliographie

- Hall, J., Civatte, A., 1907. Contribution à la bacteriologie des glandes sébacees. *Bost. Med. Surg. J* 4, 184–188.
- Hancock, R.E.W., Scott, M.G., 2000. The role of antimicrobial peptides in animal defenses. *PNAS* 97.
- Hannigan, G.D., Meisel, J.S., Tyldsley, A.S., Zheng, Q., Hodkinson, B.P., SanMiguel, A.J., Minot, S., Bushman, F.D., Grice, E.A., 2015. The human skin double-stranded DNA virome: topographical and temporal diversity, genetic enrichment, and dynamic associations with the host microbiome. *MBio* 6, e01578-15. doi:10.1128/mBio.01578-15
- Hansen, C.J., Burnell, K.K., Brogden, K.A., 2006. Antimicrobial activity of Substance P and Neuropeptide Y against laboratory strains of bacteria and oral microorganisms. *J. Neuroimmunol.* 177, 215–218. doi:10.1016/j.jneuroim.2006.05.011
- Hartschuh, W., Weihe, E., Egner, U., 1989a. Chromogranin A in the mammalian Merkel cell: cellular and subcellular distribution. *J. Invest. Dermatol.* 93, 641–648.
- Hartschuh, W., Weihe, E., Yanaihara, N., 1989b. Immunohistochemical analysis of chromogranin A and multiple peptides in the mammalian Merkel cell: further evidence for its paraneuronal function? *Arch. Histol. Cytol.* 52 Suppl, 423–431.
- Hartwell, H.F., Streeter, E.C., 1909. Bacillus of Acne — B. Acnes. *Bost. Med. Surg. J.* 161, 882. doi:10.1056/NEJM190912161612502
- He, L., Wu, W.-J., Yang, J.-K., Cheng, H., Zuo, X.-B., Lai, W., Gao, T.-W., Ma, C.-L., Luo, N., Huang, J.-Q., Lu, F.-Y., Liu, Y.-Q., Huang, Y.-J., Lu, Q.-J., Zhang, H.-L., Wang, L., Wang, W.-Z., Wang, M.-M., Xiao, S.-X., Sun, Q., Li, C.-Y., Bai, Y.-P., Li, H., Zhou, Z.-C., Zhou, F.-S., Chen, G., Liang, B., Qi, J., Yang, X.-Y., Yang, T., Zheng, X., Sun, L.-D., Zhang, X.-J., Zhang, Y.-P., 2014. Two new susceptibility loci 1q24.2 and 11p11.2 confer risk to severe acne. *Nat. Commun.* 5, 2870. doi:10.1038/ncomms3870
- Healy, M., Huong, J., Bittner, T., Lising, M., Frye, S., Raza, S., Schrock, R., Manry, J., Renwick, A., Nieto, R., Woods, C., Versalovic, J., Lupski, J.R., 2005. Microbial DNA typing by automated repetitive-sequence-based PCR. *J. Clin. Microbiol.* 43, 199–207. doi:10.1128/JCM.43.1.199-207.2005
- Heidt, M., Marks, F., Mu, K., Neufang, G., Fu, G., 2001. Abnormal differentiation of epidermis in transgenic mice constitutively expressing cyclooxygenase-2 in skin. *PNAS* 98.
- Herane, M.I., Ando, I., 2003. Acne in infancy and acne genetics. *Dermatology* 206, 24–28.
- Hess, D.J., Henry-Stanley, M.J., Wells, C.L., 2014. Antibacterial Activity of the Natural Surfactant Glycerol Monolaurate in Preventing Development of Staphylococcus aureus Biofilms. *J. Surg. Res.* 186, 688. doi:10.1016/j.jss.2013.11.1019
- Higaki, S., Kitagawa, T., Kagoura, M., Morohashi, M., Yamagishi, T., 2000. Correlation between Propionibacterium acnes biotypes, lipase activity and rash degree in acne patients. *J. Dermatol.* 27, 519–522.
- Higaki, S., Nakamura, M., Morohashi, M., Yamagishi, T., 2004. Propionibacterium acnes biotypes and susceptibility to minocycline and Keigai-rengyo-to. *Int. J. Dermatol.* 43, 103–107.
- Hillion, M., Mijouin, L., Jaouen, T., Barreau, M., Meunier, P., Lefeuvre, L., Lati, E., Chevalier, S., Feuilloy, M.G.J., 2013. Comparative study of normal and sensitive skin aerobic bacterial populations. *Microbiologyopen* 2, 953–961. doi:10.1002/mbo3.138
- Hirschhausen, N., Schlesier, T., Schmidt, M.A., Götz, F., Peters, G., Heilmann, C., 2010. A novel staphylococcal internalization mechanism involves the major autolysin Atl and heat shock cognate protein Hsc70 as host cell receptor. *Cell. Microbiol.* 12, 1746–1764. doi:10.1111/j.1462-5822.2010.01506.x
- Hoffler, U., 1979. Production of hyaluronidase by propionibacteria from different origins. *Zentralbl. Bakteriol. Orig. A.* 245, 123–129.
- Holland, C., Mak, T.N., Zimny-arndt, U., Schmid, M., Meyer, T.F., Jungblut, P.R., 2010. Proteomic identification of secreted proteins of Propionibacterium acnes. *BMC Microbiol.*
- Holland, K.T., Bojar, R.A., 2002. What is Their Influence on the Skin Microflora ? *Am J Clin Dermatol* 3, 445–449.
- Holmberg, A., Lood, R., Morgelin, M., Soderquist, B., Holst, E., Collin, M., Christensson, B., Rasmussen, M., 2009. Biofilm formation by Propionibacterium acnes is a characteristic of invasive isolates. *Clin Microbiol Infect.*
- Holmberg, K., Forsum, U., 1973. Identification of Actinomyces, Arachnia, Bacterionema, Rothia, and Propionibacterium species by defined immunofluorescence. *Appl. Microbiol.* 25, 834–843.
- Holmes, C.J., Plichta, J.K., Gamelli, R.L., Radek, K.A., 2014. Dynamic Role of Host Stress Responses in Modulating the Cutaneous Microbiome : Implications for Wound Healing and Infection. *Adv. WOUND CARE* 4, 24–37. doi:10.1089/wound.2014.0546
- Hug, D.H., Dunkerson, D.D., Hunter, J.K., 1999. The degradation of L-histidine and trans- and cis-urocanic acid by bacteria from skin and the role of bacterial cis-urocanic acid isomerase. *J. Photochem. Photobiol. B.* 50, 66–73. doi:10.1016/S1011-1344(99)00072-X
- Hunyadkurti, J., Feltoti, Z., Horvath, B., Nagymihaly, M., Voros, A., McDowell, A., Patrick, S., Urban, E., Nagy, I., 2011. Complete genome sequence of Propionibacterium acnes type IB strain 6609. *J. Bacteriol.* 193, 4561–4562. doi:10.1128/JB.05372-11
- Hussey, S.J.K., Purves, J., Allcock, N., Fernandes, V.E., Monks, P.S., Ketley, J.M., Andrew, P.W., Morrissey, J.A., 2017. Air pollution alters Staphylococcus aureus and Streptococcus pneumoniae biofilms, antibiotic tolerance and colonisation. *Environ. Microbiol.* 19, 1868–1880. doi:10.1111/1462-2920.13686
- Ichikawa, H., Kataoka, M., Hiramatsu, J., Ohmori, M., Tanimoto, Y., Kanehiro, A., Nakata, Y., 2008. Quantitative analysis of propionibacterial DNA in bronchoalveolar lavage cells from patients with sarcoidosis. *SARCOIDOSIS Vasc. Diffus. LUNG Dis.* 15–20.
- Iinuma, K., Sato, T., Akimoto, N., Noguchi, N., Sasatsu, M., 2009. Involvement of Propionibacterium acnes in the Augmentation of Lipogenesis in Hamster Sebaceous Glands In Vivo and In Vitro. *J. Invest. Dermatol.* 129, 2113–2119.

Bibliographie

doi:10.1038/jid.2009.46

- Ilse, J.R., Greenberg, H.L., Bennett, D.D., 2008. Levonorgestrel-releasing intrauterine system and new-onset acne. *Cutis*.
- Ingham, E., Eady, A., Goodwin, C.E., Cove, J., Cunliffe, 1992. Pro-inflammatory levels of interleukin-1 alpha-like bioactivity are present in the majority of open comedones in acne vulgaris. *Soc. Investig. Dermatology*.
- Inoue, T., Miki, Y., Kakuo, S., Hachiya, A., Kitahara, T., 2014. Expression of steroidogenic enzymes in human sebaceous glands. *J. Endocrinol.* doi:10.1530/JOE-14-0323
- Isard, O., Knol, A., Castex-rizzi, N., Khammari, A., Charveron, M., Dréno, B., 2009. Cutaneous induction of corticotropin releasing hormone by Propionibacterium acnes extracts. *Dermatoendocrinol.* 1, 96–99.
- Isard, O., Nguyen, J.M., Khammari, A., Castex-rizzi, N., Knol, A.C., Arie, M.F., Dre, B., 2011. Propionibacterium acnes Activates the IGF-1 / IGF-1R System in the Epidermis and Induces Keratinocyte Proliferation. *Soc. Investig. Dermatology.* doi:10.1038/jid.2010.281
- Iwase, T., Uehara, Y., Shinji, H., Tajima, A., Seo, H., Takada, K., Agata, T., Mizunoe, Y., 2010. Staphylococcus epidermidis Esp inhibits Staphylococcus aureus biofilm formation and nasal colonization. *Nature* 465, 346–349. doi:10.1038/nature09074
- Jahns, A.C., Eilers, H., Alexeyev, O.A., 2016. Anaerobe Transcriptomic analysis of Propionibacterium acnes biofilms in vitro. *Anaerobe* 42, 111–118. doi:10.1016/j.anaerobe.2016.10.001
- Jahns, A.C., Lundskog, B., Dahlberg, I., Tamayo, N.C., McDowell, A., Patrick, S., Alexeyev, O.A., 2012a. No link between rosacea and Propionibacterium acnes. *APMIS* 120, 922–925. doi:10.1111/j.1600-0463.2012.02920.x
- Jahns, A.C., Lundskog, B., Ganceviciene, R., Palmer, R.H., Golovleva, I., Zouboulis, C.C., McDowell, A., Patrick, S., Alexeyev, O.A., 2012b. An increased incidence of Propionibacterium acnes biofilms in acne vulgaris: a case – control study. *Br. J. Dermatol.* 50–58. doi:10.1111/j.1365-2133.2012.10897.x
- Jahns, A.C., Oprica, C., Vassilaki, I., Golovleva, I., Palmer, R.H., Alexeyev, O.A., 2013. Simultaneous visualization of Propionibacterium acnes and Propionibacterium granulosum with immunofluorescence and fluorescence in situ hybridization. *Anaerobe* 23, 48–54. doi:10.1016/j.anaerobe.2013.07.002
- James, A.G., Austin, C.J., Cox, D.S., Taylor, D., Calvert, R., 2013. Microbiological and biochemical origins of human axillary odour. *FEMS Microbiol Eco* 83, 527–540. doi:10.1111/1574-6941.12054
- Jappe, U., Ingham, E., Henwood, J., Holland, K.T., 2002. Cutaneous Biology Propionibacterium acnes and inflammation in acne; P. acnes has T-cell mitogenic activity. *Br. Assoc. Dermatologists* 202–209.
- Jarrousse, V., Khammari, A., Castex-rizzi, N., Charveron, M., Dréno, B., 2007. Modulation of integrins and W laggrin expression by Propionibacterium acnes extracts on keratinocytes. *Arch. Dermatol. Res* 441–447. doi:10.1007/s00403-007-0774-5
- Jeffery, C.J., 1999. Moonlighting proteins. *TIBS* 0004, 8–11.
- Jeong, J., Kim, D., 2015. Effects of cosmetics and their preservatives on the growth and composition of human skin microbiota. *J Soc Cosmet. Sci Korea*.
- Jeremy, A.H.T., Holland, D.B., Roberts, S.G., Thomson, K.F., Cunli, W.J., 2003. Inflammatory Events Are Involved in Acne Lesion Initiation. *Soc. Investig. Dermatology* 1996, 20–27. doi:10.1046/j.1523-1747.2003.12321.x
- Jiang, H., Li, C.Y., Zhou, L., Lu, B., Lin, Y., Huang, X., Wei, B., Wang, Q., Wang, L., Lu, J., 2015. Acne patients frequently associated with abnormal plasma lipid profile. *J. Dermatol.* 296–299. doi:10.1111/1346-8138.12761
- Johnson, J.L., Cummins, C.S., 1972. Cell wall composition and deoxyribonucleic acid similarities among the anaerobic coryneforms, classical propionibacteria, and strains of Arachnia propionica. *J. Bacteriol.* 109, 1047–1066.
- Jović, A., Marinović, B., Kostović, K., Čević, R., 2017. The Impact of Psychological Stress on Acne. *Acta Dermatovenerol Croat* 25, 133–141.
- Joyce, G.H., White, D.C., 1971. Effect of benzo(a) pyrene and piperonyl butoxide on formation of respiratory system, phospholipids, and carotenoids of Staphylococcus aureus. *J. Bacteriol.* 106, 403–411.
- Ju, Q., Fimmel, S., Hinz, N., Stahlmann, R., Xia, L., Zouboulis, C.C., 2011a. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin alters sebaceous gland cell differentiation in vitro. *Exp. Dermatol.* 20, 320–325. doi:10.1111/j.1600-0625.2010.01204.x
- Ju, Q., Fimmel, S., Hinz, N., Stahlmann, R., Xia, L., Zouboulis, C.C., 2011b. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin alters sebaceous gland cell differentiation in vitro. *Exp. Dermatol.* 20, 320–325. doi:10.1111/j.1600-0625.2010.01204.x
- Jugeau, S., Tenaud, I., Knol, A.C., Jarrousse, V., Quereux, G., Khammari, A., Dre, B., 2005. Induction of toll-like receptors by Propionibacterium acnes. *Cutan. Biol.* 1105–1113. doi:10.1111/j.1365-2133.2005.06933.x
- Juhlin, L., Michaëlsson, G., 1983. Fibrin microclot formation in patients with acne. *Acta Derm Venerol* 63, 538–540.
- Jung, G.W., Tse, J.E., Guiha, I., Rao, J., 2013. Prospective, randomized, open-label trial comparing the safety, efficacy, and tolerability of an acne treatment regimen with and without a probiotic supplement and minocycline in subjects with mild to moderate acne. *J. Cutan. Med. Surg.* 17, 114–122. doi:10.2310/7750.2012.12026
- Kahler, C.M., Herold, M., Wiedermann, C.J., 1993. Substance P: a competence factor for human fibroblast proliferation that induces the release of growth-regulatory arachidonic acid metabolites. *J. Cell. Physiol.* 156, 579–587. doi:10.1002/jcp.1041560318
- Kaisho, T., Akira, S., 2006. Toll-like receptor function and signaling. *J. Allergy Clin. Immunol.* 117, 979–87; quiz 988. doi:10.1016/j.jaci.2006.02.023
- Kamisango, K., Fujii, H., Yanagihara, Y., Mifuchi, I., Azuma, I., 1983. Structures of peptidoglycans of Propionibacterium. *Microbiol. Immunol.* 27, 635–640.

Bibliographie

- Kang, S., Cho, S., Chung, J.H., Hammerberg, C., Fisher, G.J., Voorhees, J.J., 2005. Inflammation and Extracellular Matrix Degradation Mediated by Activated Transcription Factors Nuclear Factor- κ B and Activator Protein-1 in Inflammatory Acne Lesions in Vivo. *Am. J. Pathol.* 166, 1691–1699. doi:10.1016/S0002-9440(10)62479-0
- Karavolos, M.H., Winzer, K., Williams, P., Khan, C.M.A., 2013. Pathogen espionage: multiple bacterial adrenergic sensors eavesdrop on host communication systems. *Mol. Microbiol.* 87, 455–465. doi:10.1111/mmi.12110
- Kasimatis, G., Fitz-gibbon, S., Tomida, S., Wong, M., Li, H., 2013. Analysis of Complete Genomes of *Propionibacterium acnes* Reveals a Novel Plasmid and Increased Pseudogenes in an Acne Associated Strain. *Biomed Res. Int.* 2013.
- Keire, D.A., Fletcher, T.G., 1996. The Conformation of Substance P in Lipid Environments. *Biophys. J.* 70.
- Kelhala, H.-L., Palatsi, R., Fyhrquist, N., Lehtimäki, S., Vayrynen, J.P., Kallioinen, M., Kubin, M.E., Greco, D., Tasanen, K., Alenius, H., Bertino, B., Carlavan, I., Mehul, B., Deret, S., Reiniche, P., Martel, P., Marty, C., Blume-Peytavi, U., Voegel, J.J., Lauerma, A., 2014. IL-17/Th17 pathway is activated in acne lesions. *PLoS One* 9, e105238. doi:10.1371/journal.pone.0105238
- Kilian, M., Scholz, C.F.P., Lomholt, H.B., 2012. Multilocus sequence typing and phylogenetic analysis of *Propionibacterium acnes*. *J. Clin. Microbiol.* 50, 1158–1165. doi:10.1128/JCM.r06129-11
- Kim, J., 2005. Review of the innate immune response in acne vulgaris: activation of Toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. *Dermatology* 211, 193–198.
- Kim, J., Ochoa, M., Krutzik, S.R., Uematsu, S., Legaspi, A.J., Hans, D., Holland, D., Cunliffe, W.J., Akira, S., Sieling, P.A., Godowski, P.J., Modlin, R.L., 2002. Activation of Toll-Like Receptor 2 in Acne Triggers Inflammatory Cytokine Responses. *J. Immunol.* doi:10.4049/jimmunol.169.3.1535
- Kishishita, M., Ushijima, T., Ozaki, Y., Ito, Y., 1979. Biotyping of *Propionibacterium acnes* isolated from normal human facial skin. *Appl. Environ. Microbiol.* 38, 585–589.
- Kistowska, M., Gehrke, S., Jankovic, D., Kerl, K., Fettelschoss, A., Feldmeyer, L., Fenini, G., Kolios, A., Navarini, A., Ganceviciene, R., 2014. IL-1 b Drives Inflammatory Responses to *Propionibacterium acnes* In Vitro and In Vivo. *J. Invest. Dermatol.* 134. doi:10.1038/jid.2013.438
- Komatsu, H., Enjouji, S., Ito, A., Ohama, T., Sato, K., 2012. Prostaglandin E 2 Inhibits Proteinase-Activated Receptor 2-Signal Transduction through Regulation of Receptor Internalization. *Pharmacology* 1–7. doi:10.1292/jvms.12-0365
- Kong, H.H., Segre, J.A., 2012. Skin Microbiome: Looking Back to Move Forward. *J. Invest. Dermatol.* 132, 933–939. doi:10.1038/jid.2011.417
- Kostic, A.D., Howitt, M.R., Garrett, W.S., 2013. Exploring host – microbiota interactions in animal models and humans. *GENES Dev.* 701–718. doi:10.1101/gad.212522.112.of
- Krizanova, O., Babula, P., Pacak, K., 2016. Stress, catecholaminergic system and cancer. *Stress* 19, 419–428. doi:10.1080/10253890.2016.1203415
- Kurokawa, I., Gollnick, H., 1988. Monoclonal Antibody Labeling for Cytokeratins and Filaggrin in the Human Pilosebaceous Unit of Normal, Seborrheic and Acne Skin. *Soc. Investig. Dermatology* 566–571. doi:10.1111/1523-1747.ep12477026
- Kutlar, A., 2013. GLEE-ful for sickle cell pain ? “ P Attack of the T-cell clones. *Blood* 122, 2019–2021.
- Kwon, H.H., Suh, D.H., 2016. Recent progress in the research about *Propionibacterium acnes* strain diversity and acne : pathogen or bystander ? *Int. J. Dermatol.* 1196–1204.
- Lacey, N., Ní, S., Frank, R., 2011. Demodex Mites – Commensals , Parasites or Mutualistic Organisms ? *Dermatology* 7, 128–130. doi:10.1159/000323009
- Ladizinski, B., Mclean, R., Lee, K.C., Elpern, D.J., 2014. The human skin microbiome. *Int. J. Dermatol.* 1177–1179.
- Lai-cheong, J.E., McGrath, J.A., 2017. Structure and function of skin , hair and nails Key points. *Medicine (Baltimore)*. 45, 347–351. doi:10.1016/j.mpmed.2017.03.004
- Lai, Y., Cogen, A.L., Radek, K.A., Park, H.J., Daniel, T., Leichtle, A., Ryan, A.F., Nardo, A. Di, Gallo, R.L., 2010a. Activation of TLR2 by a Small Molecule Produced by *Staphylococcus epidermidis* Increases Antimicrobial Defense against Bacterial Skin Infections. *J Invest Dermatol.* 130, 2211–2221. doi:10.1038/jid.2010.123.Activation
- Lai, Y., Gallo, R.L., 2009. AMPed Up immunity: how antimicrobial peptides have multiple roles in immune defense. *Trends Immunol.* 30, 131–141. doi:10.1016/j.it.2008.12.003.AMPed
- Lai, Y., Nardo, A. Di, Nakatsuji, T., Leichtle, A., Yang, Y., Anna, L., Wu, Z., Hooper, L. V, Aulock, S. Von, Radek, K.A., Huang, M., Ryan, A.F., Gallo, R.L., 2010b. Commensal bacteria regulate TLR3-dependent inflammation following skin injury. *Nat Med.* 2009 15, 1377–1382. doi:10.1038/nm.2062.Commensal
- Landis, E.T., BA, S., Davis, A., MA, A.T., MD, S., Feldman, R., 2014. Top dermatologic diagnoses by age. *Dermatology*.
- Langdon, A., Crook, N., Dantas, G., 2016. The effects of antibiotics on the microbiome throughout development and alternative approaches for therapeutic modulation. *Genome Med.* doi:10.1186/s13073-016-0294-z
- Lange-Asschenfeldt, B., Marenbach, D., Lang, C., Patzelt, A., Ulrich, M., Maltusch, A., Terhorst, D., Lademann, E.S. b W.S. a-c J., 2011. Distribution of Bacteria in the Epidermal Layers and Hair Follicles of the Human Skin. *Ski. Pharmacol Physiol* 305–311. doi:10.1159/000328728
- Larkin, E.A., Carman, R.J., Krakauer, T., Stiles, B.G., 2009. *Staphylococcus aureus* : The Toxic Presence of a Pathogen Extraordinaire. *Curr. Med. Chem.* 4003–4019.
- Latuga, M.S., Stuebe, A., Seed, P.C., 2014. A Review of the Source and Function of Microbiota in Breast Milk. *Source Funct.*

Bibliographie

- Microbiota Breast Milk 68–73.
- Lawson, S.N., 2002. Phenotype and function of somatic primary afferent nociceptive neurones with C-, Delta- or Alpha/beta-fibres. *Exp Physiol* 87, 239–244.
- Le, K.Y., Otto, M., 2015. Quorum-sensing regulation in staphylococci — an overview. *Front. Microbiol.* 6, 1–8. doi:10.3389/fmicb.2015.01174
- Lee, D., Yamasaki, K., Rudsil, J., Zouboulis, C.C., Tae, G., Yang, J., Gallo, R.L., 2009. Sebocytes Express Functional Cathelicidin Antimicrobial Peptides and Can Act to Kill Propionibacterium Acnes. *J Invest Dermatol.* 2008 128, 1863–1866. doi:10.1038/sj.jid.5701235.Sebocytes
- Lee, H.J., Jeong, S.E., Lee, S., Kim, S., Han, H., Jeon, C.O., 2017. Effects of cosmetics on the skin microbiome of facial cheeks with different hydration levels. *Microbiologyopen* 7, e00557–e00557. doi:10.1002/mbo3.557
- Lee, S.E., Kim, L.J., Kyoo, S., Eun, J., Yoon, J.H., 2010. 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* 745–756. doi:10.1007/s00403-010-1074-z
- Lee, W.J., Kim, S.L., Lee, K.C., Sohn, M.Y., Jang, Y.H., Lee, S.-J., Kim, D.W., 2016. Effects of Magnesium Ascorbyl Phosphate on the Expression of Inflammatory Biomarkers after Treatment of Cultured Sebocytes with Propionibacterium acnes or Ultraviolet B Radiation. *Ann. Dermatol.* 28, 129–132. doi:10.5021/ad.2016.28.1.129
- Lesouhaitier, O., Clamens, T., Rosay, T., Desriac, F., Louis, M., Rodrigues, S., Gannesen, A., Plakunov, V.K., Bouffartigues, E., Tahrioui, A., Bazire, A., Dufour, A., Cornelis, P., Chevalier, S., Feuilloley, M.G.J., 2018. Host Peptidic Hormones Affecting Bacterial Biofilm Formation and Virulence. *J. Innate Immun.* 1–15. doi:10.1159/000493926
- Lesouhaitier, O., Veron, W., Chapalain, A., Madi, A., Blier, A., Dagorn, A., Connil, N., Chevalier, S., Orange, N., Feuilloley, M., 2009. Gram-Negative Bacterial Sensors for Eukaryotic Signal Molecules. *Sensors* 6967–6990. doi:10.3390/s90906967
- Leyden, J.J., McGinley, K.J., Mills, O.H., Kligman, A.M., 1975. Age-related changes in the resident bacterial flora of the human face. *J. Invest. Dermatol.* 65, 379–381. doi:10.1111/1523-1747.ep12607630
- Lin, Y., A, D.R., Guan, S., Mamanova, L., McDowall, K.J., 2013. A combination of improved differential and global RNA-seq reveals pervasive transcription initiation and events in all stages of the life-cycle of functional RNAs in Propionibacterium acnes, a major contributor to wide-spread human disease. *BMC Genomics* 14, 620. doi:10.1186/1471-2164-14-620
- Linnes, J.C., Ma, H., Bryers, J.D., 2013. Giant extracellular matrix binding protein expression in Staphylococcus epidermidis is regulated by biofilm formation and osmotic pressure. *Curr. Microbiol.* 66, 627–633. doi:10.1007/s00284-013-0316-7
- Liu, A., Archer, A.M., Biggs, M.B., Papin, J.A., 2017. Growth-altering microbial interactions are responsive to chemical context. *PLoS One* 12, e0164919.
- Lloyd, D.H., Viac, J., Werling, D., Rème, C.A., Gatto, H., 2007. Role of sugars in surface microbe – host interactions and. *ESVD ACVD* 197–204.
- Lombardo, L., Foti, M., Ruggia, O., Chiecchio, A., 2010. Increased Incidence of Small Intestinal Bacterial Overgrowth During Proton Pump Inhibitor Therapy. *YJCGH* 8, 504–508. doi:10.1016/j.cgh.2009.12.022
- Lomholt, H.B., Kilian, M., 2010. Population Genetic Analysis of Propionibacterium acnes Identifies a Subpopulation and Epidemic Clones Associated with Acne. *PLoS One* 5, e12277.
- Lortscher, D., Admani, S., Satur, N., Eichenfield, L.F., 2016. Hormonal Contraceptives and Acne: A Retrospective Analysis of 2147 Patients. *J. Drugs Dermatol.* 15, 670–674.
- Loveman, D., Noojin, R., Winkler, C., 1955. Comparative studies of the enteric bacterial flora in acne vulgaris. *J. invest Dermatol* 25, 135–7.
- Lu, J., Li, M., Huang, J., Gao, L., Pan, Y., Fu, Z., Dou, J., Huang, J., Xiang, Y., 2018. [Effect of ozone on Staphylococcus aureus colonization in patients with atopic dermatitis]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao. Yi Xue Ban* 43, 157–162. doi:10.11817/j.issn.1672-7347.2018.02.009
- Lu, P.H., Hsu, C.H., 2014. Body mass index is negatively associated with acne lesion counts in Taiwanese women with post-adolescent acne. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.*
- Luk, N.-M.T., Hui, M., Lee, H.-C.S., Fu, L.H., Liu, Z.H., Lam, L.Y., Eastel, M., Chan, Y.-K.A., Tang, L.-S.N., Cheng, T.-S., Siu, F.-Y.C., Ng, S.-C., Lai, Y.-K.D., Ho, K.-M., 2013. Antibiotic-resistant Propionibacterium acnes among acne patients in a regional skin centre in Hong Kong. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 27, 31–36. doi:10.1111/j.1468-3083.2011.04351.x
- Lyte, M., 2004. Microbial endocrinology and infectious disease in the 21st century. *TRENDS Microbiol.* 12, 14–20. doi:10.1016/j.tim.2003.11.004
- Lyte, M., Ernst, S., 1992. Catecholamine induced growth of gram negative bacteria. *Life Sci.* 50, 203–212.
- Lyte, P., Sur, R., Nigam, A., Southall, M.D., 2009. Heat-killed Propionibacterium acnes is capable of inducing inflammatory responses in skin. *Exp. Dermatol.* 1070–1072. doi:10.1111/j.1600-0625.2009.00891.x
- Mahmood, S.N., Bowe, W.P., 2014. Diet and acne update: carbohydrates emerge as the main culprit. *J. Drugs Dermatol.* 13, 428–435.
- Maiden, M.C., Bygraves, J.A., Feil, E., Morelli, G., Russell, J.E., Urwin, R., Zhang, Q., Zhou, J., Zurth, K., Caugant, D.A., Feavers, I.M., Achtman, M., Spratt, B.G., 1998. Multilocus sequence typing: a portable approach to the identification of clones within populations of pathogenic microorganisms. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 95, 3140–3145.
- Mak, T.N., Schmid, M., Brzuszkiewicz, E., Zeng, G., Meyer, R., Sfanos, K.S., Brinkmann, V., Meyer, T.F., Brüggemann, H., 2013.

Bibliographie

- Comparative genomics reveals distinct host-interacting traits of three major human-associated propionibacteria. *BMC Genomics*.
- Makrantonaki, E., Vogel, K., Fimmel, S., Oeff, M., Seltmann, H., Zouboulis, C.C., 2008. Interplay of IGF-I and 17 β -estradiol at age-specific levels in human sebocytes and fibroblasts in vitro. *Exp. Gerontol.* 43, 939–946. doi:10.1016/j.exger.2008.07.005
- Maksimovic, S., Baba, Y., Lumpkin, E.A., 2013. Neurotransmitters and synaptic components in the Merkel cell- neurite. *Ann N Y Acad Sci.* 1279, 13–21. doi:10.1111/nyas.12057.Neurotransmitters
- Marks, J.G., Miller, J.J., 2019. 2-Structure and Function of the Skin, in: Marks, J.G., Miller, J.J.B.T.-L. and M.P. of D. (Sixth E. (Eds.)), *Lookingbill and Marks' Principles of Dermatology (Sixth Edition)*. Content Repository Only!, London, pp. 2–10. doi:https://doi.org/10.1016/B978-0-323-43040-1.00002-6
- Marples, R.R., 1982. Dermatological Sex, Constancy, and Skin Bacteria. *Arch Dermatol Res* 317–320.
- Mcbride, M.E., Duncan, W.C., Knox, J.M., 1977. The Environment and the Microbial Ecology of Human Skin antibacg ateiocl. *PLIED Environ. Microbiol.* 33, 603–608.
- McDowell, A., 2017. Over a Decade of recA and tly Gene Sequence Typing of the Skin Bacterium Propionibacterium acnes: What Have We Learnt? *Microorganisms* 6. doi:10.3390/microorganisms6010001
- McDowell, A., Barnard, E., Liu, J., Li, H., Patrick, S., 2016. Emendation of Propionibacterium acnes subsp. acnes (Deiko et al. 2015) and proposal of Propionibacterium acnes type II as Propionibacterium acnes subsp. defendens subsp. nov. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 66, 5358–5365. doi:10.1099/ijsem.0.001521
- McDowell, A., Barnard, E., Nagy, I., Gao, A., Tomida, S., Li, H., Eady, A., Cove, J., Nord, C.E., Patrick, S., 2012. An expanded multilocus sequence typing scheme for propionibacterium acnes: investigation of “pathogenic”, “commensal” and antibiotic resistant strains. *PLoS One* 7, e41480. doi:10.1371/journal.pone.0041480
- McDowell, A., Gao, A., Barnard, E., Fink, C., Murray, P.I., Dowson, C.G., Nagy, I., Lambert, P.A., Patrick, S., 2011. A novel multilocus sequence typing scheme for the opportunistic pathogen Propionibacterium acnes and characterization of type I cell surface-associated antigens. *Microbiology* 157, 1990–2003. doi:10.1099/mic.0.049676-0
- McDowell, A., Perry, A.L., Lambert, P.A., Patrick, S., 2008. A new phylogenetic group of Propionibacterium acnes. *J. Med. Microbiol.* 57, 218–224. doi:10.1099/jmm.0.47489-0
- McDowell, A., Valanne, S., Ramage, G., Tunney, M.M., Glenn, J. V., McLorinan, G.C., Bhatia, A., Maisonneuve, J.-F., Lodes, M., Persing, D.H., Patrick, S., 2005. Propionibacterium acnes types I and II represent phylogenetically distinct groups. *J. Clin. Microbiol.* 43, 326–334. doi:10.1128/JCM.43.1.326-334.2005
- Mcfadden, J.P., Baker, B.S., Powles, A. V, Fry, L., 2009. Psoriasis and streptococci : the natural selection of psoriasis revisited. *Br. J. Dermatol.* 929–937. doi:10.1111/j.1365-2133.2009.09102.x
- Melnik, B., Jansen, T., Grabbe, S., 2007. Abuse of anabolic-androgenic steroids and bodybuilding acne: an underestimated health problem. *J. Dtsch Dermatol. Ges.* 5, 110–117.
- Melnik, B.C., 2011. Evidence for acne-promoting effects of milk and other insulinotropic dairy products. *Nestle Nutr. Workshop Ser. Pediatr. Program.* 67, 131–145. doi:10.1159/000325580
- Melnik, B.C., John, S.M., Schmitz, G., 2011. Over-stimulation of insulin / IGF-1 signaling by Western diet may promote diseases of civilization : lessons learnt from Laron syndrome. *Nutr. Metab. (Lond).* 8, 2–5.
- Melnik, B.C., Schmitz, G., 2009. Role of insulin, insulin-like growth factor-1, hyperglycaemic food and milk consumption in the pathogenesis of acne vulgaris. *Exp. Dermatol.* 833–841. doi:10.1111/j.1600-0625.2009.00924.x
- Melnik, B.C., Zouboulis, C.C., 2013. Potential role of FoxO1 and mTORC1 in the pathogenesis of Western diet-induced acne. *Exp. Dermatol.* 311–315. doi:10.1111/exd.12142
- Mena, K.D., Gerba, C.P., 2009. Risk assessment of Pseudomonas aeruginosa in water. *Rev. Environ. Contam. Toxicol.* 201, 71–115. doi:10.1007/978-1-4419-0032-6_3
- Mijouin, L., Hillion, M., Ramdani, Y., Jaouen, T., Duclairoir-Poc, C., Follet-Gueye, M.-L., Lati, E., Yvergnaux, F., Driouich, A., Lefeuvre, L., Farmer, C., Misery, L., Feuilloley, M.G.J., 2013. Effects of a skin neuropeptide (substance p) on cutaneous microflora. *PLoS One* 8, e78773. doi:10.1371/journal.pone.0078773
- Miller, L.S., 2009. Toll-like receptors in skin. *Adv Dermatol* 71–87. doi:10.1016/j.yadr.2008.09.004.Toll-like
- Miller, Y.W., Eady, E.A., Lacey, R.W., Cove, J.H., Joanes, D.N., Cunliffe, W.J., 1996. Sequential antibiotic therapy for acne promotes the carriage of resistant staphylococci on the skin of contacts. *J. Antimicrob. Chemother.* 829–837.
- Misery, L., Boussetta, S., Nocera, T., Taieb, C., 2009. Sensitive skin in Europe. *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.* 376–381. doi:10.1111/j.1468-3083.2008.03037.x
- Mishra, S.K., Hoon, M.A., 2013. The Cells and Circuitry for Itch Responses in Mice. *Science (80-.).* 340, 968–971. doi:10.1126/science.1233765.The
- Molesworth, E.H., 1910. The sultural charateristics of the microbacillus of acne. *Br. Med. J.* 1, 1227–1229.
- Moreira, C.G., Russell, R., Mishra, A.A., Narayanan, S., Ritchie, J.M., Waldor, M.K., Curtis, M.M., Winter, S.E., Weinschenker, D., Sperandio, V., 2016. Bacterial Adrenergic Sensors Regulate Virulence of Enteric Pathogens in the Gut. *MBio* 7. doi:10.1128/mBio.00826-16
- Mourelatos, K., Eady, E.A., Cunliffe, W.J., Clark, S.M., Cove, J.H., 2007. Temporal changes in sebum excretion and propionibacterial colonization in preadolescent children with and without acne. *Br. J. Dermatol.* 22–31.
- Mousli, M., Chahdi, A., Emadi-Khiav, B., Joly, F., Landry, Y., 1996. Inhibitory effect of Uriage spring water on peptide-induced

Bibliographie

- histamine release from human and rat cutaneous mast cell. *Nouv. Dermatologiques* 15, 307–312.
- Muszer, M., Noszczyń, M., Kasperkiewicz, K., Skurnik, M., 2015. Human Microbiome : When a Friend Becomes an Enemy. *Arch. Immunol. Ther. Exp.* doi:10.1007/s00005-015-0332-3
- N'Diaye, A., Gannesen, A., Borrel, V., Maillot, O., Enault, J., Racine, P.-J., Plakunov, V., Chevalier, S., Lesouhaitier, O., Feuilloley, M.G.J., 2017. Substance P and Calcitonin Gene-Related Peptide : Key Regulators of Cutaneous Microbiota Homeostasis. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 8, 1–7. doi:10.3389/fendo.2017.00015
- N'Diaye, A., Leclerc, C., Kentache, T., Hardouin, J., 2016a. Skin-bacteria communication : Involvement of the neurohormone Calcitonin Gene Related Peptide (CGRP) in the regulation of *Staphylococcus epidermidis* virulence. *Nat. Publ. Gr.* 1–15. doi:10.1038/srep35379
- N'Diaye, A., Mijouin, L., Hillion, M., Diaz, S., Konto-ghiorghi, Y., 2016b. Effect of Substance P in *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* Virulence : Implication for Skin Homeostasis Bacterial Strains and Culture Conditions. *Front. Microbiol.* 7, 1–15. doi:10.3389/fmicb.2016.00506
- Nabavi, S.F., Di Lorenzo, A., Izadi, M., Sobarzo-Sanchez, E., Daglia, M., Nabavi, S.M., 2015. Antibacterial Effects of Cinnamon: From Farm to Food, Cosmetic and Pharmaceutical Industries. *Nutrients* 7, 7729–7748. doi:10.3390/nu7095359
- Nagaoka, M., Kamisango, K., Fujii, H., Uchikawa, K., Sekikawa, I., Azuma, I., 1985. Structure of acidic polysaccharide from cell wall of *Propionibacterium acnes* strain C7. *J. Biochem.* 97, 1669–1678.
- Nagy, I., Jasson, F., Nol, A.C., Zuliani, T., Khammari, A., 2013. Different strains of *Propionibacterium acnes* modulate differently the cutaneous innate immunity. *Exp. Dermatol.* 4, 587–592. doi:10.1111/exd.12206
- Nagy, I., Pivarcsi, A., Kis, K., Koreck, A., Bodai, L., McDowell, A., Seltmann, H., Patrick, S., Zouboulis, C.C., Keménystvan, L., 2006. *Propionibacterium acnes* and lipopolysaccharide induce the expression of antimicrobial peptides and proinflammatory cytokines / chemokines in human sebocytes. *Microbes Infect.* 8 8, 2195–2205. doi:10.1016/j.micinf.2006.04.001
- Nagy, I., Pivarcsi, A., Koreck, A., Szell, M., Urban, E., Kemény, L., 2005. Distinct Strains of *Propionibacterium acnes* Induce Selective Human α -Defensin-2 and Interleukin-8 Expression in Human Keratinocytes Through Toll-Like Receptors. *Soc. Investig. Dermatology* 931–938.
- Naik, S., Bouladoux, N., Wilhelm, C., Molloy, M.J., Kastenmuller, W., Deming, C., Quinones, M., Koo, L., Spencer, S., Hall, J.A., Dzutsev, A., Kong, H., Daniel, J., 2012. Compartmentalized Control of Skin Immunity by Resident Commensals. *Science*. 337, 1115–1119. doi:10.1126/science.1225152.Compartmentalized
- Nakatsuji, T., Chiang, H., Jiang, S.B., Nagarajan, H., Gallo, R.L., Diego, S., Diego, S., Diego, S., Diego, S., 2013. The microbiome extends to subepidermal compartments of normal skin. *Nat Commun* 1–16. doi:10.1038/ncomms2441.The
- Nakatsuji, T., Gallo, R.L., 2019. The role of the skin microbiome in atopic dermatitis. *Ann. Allergy, Asthma Immunol.* doi:10.1016/j.anai.2018.12.003
- Nakatsuji, T., Kao, M.C., Zhang, L., Zouboulis, C.C., Gallo, R.L., Huang, C.-M., 2010. Sebum free fatty acids enhance the innate immune defense of human sebocytes by upregulating beta-defensin-2 expression. *J. Invest. Dermatol.* 130, 985–994. doi:10.1038/jid.2009.384
- Nakatsuji, T., Kao, M.C., Zhang, L., Zouboulis, C.C., Gallo, R.L., Huang, C., 2011a. Sebum Free Fatty Acids Enhance the Innate Immune Defense of Human Sebocytes by Upregulating β -Defensin-2 Expression. *J Invest Dermatol.* 130, 985–994. doi:10.1038/jid.2009.384.Sebum
- Nakatsuji, T., Liu, Y., Huang, C., Gallo, R.L., Huang, C., 2008. Vaccination Targeting a Surface Sialidase of *P. acnes* : Implication for New Treatment of Acne Vulgaris. *PLoS One* 3. doi:10.1371/journal.pone.0001551
- Nakatsuji, T., Tang, D.C., Zhang, L., Gallo, R.L., Huang, C., 2011b. *Propionibacterium acnes* CAMP Factor and Host Acid Sphingomyelinase Contribute to Bacterial Virulence : Potential Targets for Inflammatory Acne Treatment. *PLoS One* 6. doi:10.1371/journal.pone.0014797
- NAMCS Centers for Disease Control and Prevention., 2010. NAMCS Factsheet for dermatology. CDC [online], [WWW Document]. www.cdc.gov/nchs/data/ahcd/NAMCS_2010_.
- Navarini, A.A., Simpson, M.A., Weale, M., Knight, J., Carlavan, I., Reiniche, P., Burden, D.A., Layton, A., Bataille, V., Allen, M., Pleass, R., Pink, A., Creamer, D., English, J., Munn, S., Walton, S., Willis, C., Deret, S., Voegel, J.J., Spector, T., Smith, C.H., Trembath, R.C., Barker, J.N., 2014. Genome-wide association study identifies three novel susceptibility loci for severe Acne vulgaris. *Nat. Commun.* 5, 4020. doi:10.1038/ncomms5020
- Niemann, C., Niemann, C., 2009. Differentiation of the sebaceous gland Differentiation of the sebaceous gland. *Dermatoendocrinol.* 1980. doi:10.4161/derm.1.2.8486
- Nikolaev, I.A., Plakunov, V.K., 2007. [Biofilm--"City of microbes" or an analogue of multicellular organisms?]. *Mikrobiologiya* 76, 149–163.
- Niyonsaba, O.I.S., Ogawa, H., Nagaoka, I., Defense, H., 2004. Human α -defensin-2 functions as a chemotactic agent for tumour necrosis factor- α -treated human neutrophils. *Immunology.* doi:10.1111/j.1365-2567.2004.01816.x
- Nordlind, K., Azmitia, E.C., Slominski, A., 2008. The skin as a mirror of the soul: exploring the possible roles of serotonin. *Exp. Dermatol.* 17, 301–311. doi:10.1111/j.1600-0625.2007.00670.x
- Norris, D.A., 2012. Structure and function of the skin, Twenty Fou. ed, Goldman's Cecil Medicine. Elsevier Inc. doi:10.1016/B978-1-4377-1604-7.00443-7
- Nowacka, A., Douezan, S., Wads, L., 2012. Small polar molecules like glycerol and urea can preserve the fluidity of lipid bilayers

Bibliographie

- under dry conditions. *Soft Matter* 1482–1491. doi:10.1039/c1sm06273e
- Nozhevnikova, A.N., Botchkova, E.A., Plakunov, V.K., 2015. [Multi-Species Biofilms in Ecology, Medicine, and Biotechnology]. *Mikrobiologiya* 84, 623–644.
- Numata, S., Akamatsu, H., Akaza, N., Sasaki, Y., Takeoka, S., Mizutani, H., Nakata, S., Matsunaga, K., 2012. Quantitative effect of face washing on cutaneous resident microbiota in female subjects who wear make-up. *J. Dermatol.* doi:10.1111/j.1346-8138.2012.01644.x
- Numata, S., Akamatsu, H., Akaza, N., Yagami, A., Nakata, S., Matsunaga, K., 2014. Analysis of Facial Skin-Resident Microbiota in Japanese Acne Patients. *Dermatology* 228, 86–92. doi:10.1159/000356777
- O'Toole, G.A., 2011. Microtiter dish biofilm formation assay. *J. Vis. Exp.* doi:10.3791/2437
- Oh, J., Byrd, A.L., Park, M., Kong, H.H., Segre, J.A., Oh, J., Byrd, A.L., Park, M., Comparative, N., Program, S., Kong, H.H., 2016. Temporal Stability of the Human Skin Microbiome Article Temporal Stability of the Human Skin Microbiome. *Cell* 854–866. doi:10.1016/j.cell.2016.04.008
- Ohtaa, K., Kajiyaa, M., Zhua, T., Nishia, H., Mawardia, H., Shina, J., Elbadawia, L., Kamatad, N., Komatsuzawae, H., Kawai, T., 2011. Additive effects of Orexin B and vasoactive intestinal polypeptide on LL-37-mediated antimicrobial activities. *J Neuroimmunol* 233, 37–45. doi:10.1016/j.jneuroim.2010.11.009.Additive
- Oprica, C., Emtestam, L., Lapins, J., Borglund, E., Nyberg, F., Stenlund, K., Lundeberg, L., Sillerstrom, E., Nord, C.E., 2004. Antibiotic-resistant Propionibacterium acnes on the skin of patients with moderate to severe acne in Stockholm. *Anaerobe* 10, 155–164. doi:10.1016/j.anaerobe.2004.02.002
- Oprica, C., Lofmark, S., Lund, B., Edlund, C., Emtestam, L., Nord, C.E., 2005. Genetic basis of resistance in Propionibacterium acnes strains isolated from diverse types of infection in different European countries. *Anaerobe* 11, 137–143. doi:10.1016/j.anaerobe.2005.01.005
- Ortonne, J.P., Petchot-Bacque, J.P., Verrando, P., Pisani, A., Pautrat, G., Bernerd, F., 1988. Normal Merkel cells express a synaptophysin-like immunoreactivity. *Dermatologica* 177, 1–10.
- Ottaviani, M., Alestas, T., Flori, E., Mastrofrancesco, A., Zouboulis, C.C., 2006. Peroxidated Squalene Induces the Production of Inflammatory Mediators in HaCaT Keratinocytes : A Possible Role in Acne Vulgaris. *J. Invest. Dermatol.* 126, 2430–2437. doi:10.1038/sj.jid.5700434
- Otto, M., 2009. Staphylococcus epidermidis – the “accidental” pathogen. *Nat Rev Microbiol* 7, 555–567. doi:10.1038/nrmicro2182.Staphylococcus
- Palatsi, R., Ylostalo, P., Taipale, A., 1978. Treatment of acne with cyproterone acetate and ethinyl estradiol. *Acta Derm. Venereol.* 58, 449–454.
- Pappas, A., Pappas, A., 2009. The relationship of diet and acne A review. *Dermatoendocrinol.* 1980. doi:10.4161/derm.1.5.10192
- Paulino, L.C., 2017. New perspectives on dandruff and seborrheic dermatitis: lessons we learned from bacterial and fungal skin microbiota. *Eur J Dermatol* 27, 4–7. doi:10.1684/ejd.2017.3038
- Perez, G.I.P., Gao, Z., Jourdain, R., Ramirez, J., Gany, F., Clavaud, C., Demaude, J., Breton, L., Blaser, M.J., 2016. Body Site Is a More Determinant Factor than Human Population Diversity in the Healthy Skin Microbiome. *PLoS One* 1–15. doi:10.1371/journal.pone.0151990
- Pergolizzi, S., Vaccaro, M., Magaudda, L., Mondello, M.R., Arco, A., Bramanti, P., 1998. Immunohistochemical study of epidermal nerve fibres in involved and uninvolved psoriatic skin using confocal laser scanning microscopy. *Arch Dermatol Res* 290, 483–489.
- Perry, A.L., Lambert, P.A., 2006. Propionibacterium acnes. *Lett. Appl. Microbiol.* 42, 185–188. doi:10.1111/j.1472-765X.2006.01866.x
- Perry, A.L., Worthington, T., Hilton, A.C., Lambert, P.A., Stirling, A.J., Elliott, T.S.J., 2003. Analysis of clinical isolates of Propionibacterium acnes by optimised RAPD. *FEMS Microbiol. Lett.* 228, 51–55. doi:10.1016/S0378-1097(03)00720-1
- Peterson, J., Garges, S., Giovanni, M., McInnes, P., Wang, L., Schloss, J.A., Bonazzi, V., McEwen, J.E., Wetterstrand, K.A., Deal, C., Baker, C.C., Francesco, V. Di, Howcroft, T.K., Karp, R.W., Lunsford, R.D., Wellington, C.R., Belachew, T., Wright, M., Giblin, C., David, H., Mills, M., Salomon, R., Mullins, C., Akolkar, B., Begg, L., Davis, C., Grandison, L., Humble, M., Khalsa, J., Little, A.R., Peavy, H., Pontzer, C., Portnoy, M., Sayre, M.H., Reed, P.S., Zakhari, S., Read, Je., Watson, B., Guyer, M., 2009. The NIH Human Microbiome Project. *Genome Res.* 2317–2323. doi:10.1101/gr.096651.109.
- Picot, L., Chevalier, S., Mezghani-Abdelmoula, S., Merieau, A., Lesouhaitier, O., Leroux, P., Cazin, L., Orange, N., Feuilloley, M.G.J., 2003. Cytotoxic effects of the lipopolysaccharide from Pseudomonas fluorescens on neurons and glial cells. *Microb. Pathog.* 35, 95–106.
- Pincelli, C., Fantini, F., Giannetti, A., 1993. Neuropeptides and skin inflammation. *Dermatology* 187, 153–158.
- Piper, K.E., Jacobson, M.J., Cofield, R.H., Sperling, J.W., Sanchez-Sotelo, J., Osmon, D.R., McDowell, A., Patrick, S., Steckelberg, J.M., Mandrekar, J.N., Fernandez Sampedro, M., Patel, R., 2009. Microbiologic diagnosis of prosthetic shoulder infection by use of implant sonication. *J. Clin. Microbiol.* 47, 1878–1884. doi:10.1128/JCM.01686-08
- Placzek, M., Arnold, B., Schmidt, H., Gaube, S., Keller, E., Plewig, G., Degitz, K., 2005. Elevated 17-hydroxyprogesterone serum values in male patients with acne. *Am. Acad. Dermatology* 955–958. doi:10.1016/j.jaad.2005.07.014
- Plakunov, V.K., Mart, S. V, Teteneva, N.A., Zhurina, M. V, 2016. A Universal Method for Quantitative Characterization of Growth and Metabolic Activity of Microbial Biofilms in Static Models. *microbiology* 85, 509–513.

Bibliographie

- doi:10.1134/S0026261716040147
- Pochi, P.E., Downing, D.T., Ph, D., 1970. Sebaceous gland response in man to prolonged total caloric deprivation. *J. Invest. Dermatol.* 55, 303–309. doi:10.1111/1523-1747.ep12260136
- Polefka, T.G., Bianchini, R.J., Shapiro, S., 2012. Interaction of mineral salts with the skin : a literature survey. *Int. J. Cosmet. Sci.* 1–8. doi:10.1111/j.1468-2494.2012.00731.x
- Poli, F., 2005. L'acné, les dermatologues, les cosmétiques et le visa PP. *Ann. Dermatol Venereol* 629–631.
- Poli, F., Leccia, M.T., Auffret, N., Claudel, J., Corvec, S., Dreno, B., 2015. Topical acne treatments in Europe and the issue of antimicrobial resistance. *J. Eur. Acad. Dermatol Venereol.* 1485–1492. doi:10.1111/jdv.12989
- Poncin-Epaillard, F., Herry, J.M., Marmey, P., Legeay, G., Debarnot, D., Bellon-Fontaine, M.N., 2013. Elaboration of highly hydrophobic polymeric surface--a potential strategy to reduce the adhesion of pathogenic bacteria? *Mater. Sci. Eng. C. Mater. Biol. Appl.* 33, 1152–1161. doi:10.1016/j.msec.2012.12.020
- Powell, J., 2006. Skin physiology. *Horm. Ski.*
- Probst, A.J., Auerbach, A.K., Moissl-Eichinger, C., 2013. Archaea on Human Skin. *PLoS One* 8, e65388.
- Proksch, E., Lachapelle, J., 2005. The management of dry skin with topical emollients - recent perspectives. *JDDG* 2005, 768–774.
- Quave, C.L., Plano, L.R.W., Pantuso, T., Bennett, B.C., 2008. Effects of extracts from Italian medicinal plants on planktonic growth, biofilm formation and adherence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J. Ethnopharmacol.* 118, 418–428. doi:10.1016/j.jep.2008.05.005
- Rastogi, G., Coaker, G.L., Leveau, J.H.J., 2013. New insights into the structure and function of phyllosphere microbiota through high-throughput molecular approaches. *FEMS Microbiol. Lett.* 348, 1–10. doi:10.1111/1574-6968.12225
- Ravelojaona, V., Molinari, J., Robert, L., 2006. Protection by rhamnose-rich polysaccharides against the cytotoxicity of Maillard reaction products. *Biomed. Pharmacother.* 60, 359–362. doi:10.1016/j.biopha.2006.06.019
- Reddymasu, S.C., Sostarich, S., Mccallum, R.W., 2010. Small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome : are there any predictors ? *BMC Gastroenterol.*
- Renaud, M., Miget, A., 1930. Rôle favorisant des perturbations locales causes par l'adrénaline sur le développement des infections microbiennes. *C.R. Soc. Biol. Paris* 103, 1052–1054.
- Reynolds, R.C., Lee, S., Choi, J.Y.J., Atkinson, F.S., Stockmann, K.S., Petocz, P., Brand-Miller, J.C., 2010. Effect of the glycemic index of carbohydrates on *Acne vulgaris*. *Nutrients* 2, 1060–1072. doi:10.3390/nu2101060
- Richmond, J.M., Harris, J.E., 2016. Immunology of the Skin, *Encyclopedia of Immunobiology*. Elsevier. doi:10.1016/B978-0-12-374279-7.19007-1
- Rieger, U.M., Pierer, G., Luscher, N.J., Trampuz, A., 2009. Sonication of removed breast implants for improved detection of subclinical infection. *Aesthetic Plast. Surg.* 33, 404–408. doi:10.1007/s00266-009-9333-0
- Robinson, P.J., 2014. Skin. *Encycl. Toxicol.* 4. doi:10.1016/B978-0-12-386454-3.00652-7
- Rocha, A., Almeida, F. De, Pinto, P., Filho, G., 2009. Changes in hands microbiota associated with skin damage because of hand hygiene procedures on the health care workers. *Am. J. Infect. Control* 155–159. doi:10.1016/j.ajic.2008.04.251
- Rombouts, S., Nijsten, T., Lambert, J., 2007. Cigarette smoking and acne in adolescents: results from a cross-sectional study. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol* 21, 326–333.
- Roosterman, D., Goerge, T., Schneider, S.W., Bunnett, N.W., Steinhoff, M., 2006. Neuronal control of skin function: the skin as a neuroimmunoendocrine organ. *Physiol. Rev.* 86, 1309–1379. doi:10.1152/physrev.00026.2005
- Rosa, A.C., Fantozzi, R., 2013. The role of histamine in neurogenic inflammation. *Br. J. Pharmacol.* doi:10.1111/bph.12266
- Rosay, T., Bazire, A., Diaz, S., Clamens, T., Blier, A., Mijouin, L., Hoffmann, B., Sergent, J., Bouffartigues, E., Boireau, W., Vieillard, J., Hulén, C., Dufour, A., Harmer, N.J., Feuilloley, M.G.J., 2015. *Pseudomonas aeruginosa* Expresses a Functional Human Natriuretic Peptide Receptor Ortholog : Involvement in Biofilm Formation. *mbio.asm* 6, 1–12. doi:10.1128/mBio.01033-15.Editor
- Rosenthal, M., Goldberg, D., Aiello, A., Larson, E., Foxman, B., 2011. Infection , Genetics and Evolution Skin microbiota : Microbial community structure and its potential association with health and disease. *Infection, Genet. Evol.* 11, 839–848. doi:10.1016/j.meegid.2011.03.022
- Rosignoli, C., Jc, N., Jomard, A., Involvement, M.S., 2003. Involvement of the SREBP pathway in the mode of action of androgens in sebaceous glands in vivo. *Exp. Dermatol.* 480–489.
- Roweczyk, L., Duclair-Poc, C., Barreau, M., Picard, C., Hucher, N., Orange, N., Grisel, M., Feuilloley, M., 2017. Impact of coated TiO₂-nanoparticles used in sunscreens on two representative strains of the human microbiota: Effect of the particle surface nature and aging. *Colloids Surf. B. Biointerfaces* 158, 339–348. doi:10.1016/j.colsurfb.2017.07.013
- Rudman, S.M., Philpott, M.P., A. Thomas, G., Kealey, T., 1997. The Role of IGF-1 in Human Skin and its Appendages: Morphogen as Well as Mitogen? *Soc. Investig. ve Dermatol* 770–777. doi:10.1111/1523-1747.ep12340934
- Russell, A.D., 2001. Mechanisms of bacterial insusceptibility to biocides. *Hyg. Heal.* doi:10.1067/mic.2001.115671
- Sabouraud, R., 1897. La seborrhee grasse et la pelade. *Ann. inst. ed.*
- Sandrini, S.M., Shergill, R., Woodward, J., Muralikuttan, R., Haigh, R.D., Lyte, M., Freestone, P.P., 2010. Elucidation of the Mechanism by Which Catecholamine Stress Hormones Liberate Iron from the Innate Immune Defense Proteins Transferrin and Lactoferrin. *J. Bacteriol.* 192, 587–594. doi:10.1128/JB.01028-09
- Sanford, J.A., Gallo, R.L., 2013. Seminars in Immunology Functions of the skin microbiota in health and disease. *Semin. Immunol.*

Bibliographie

- 25, 370–377. doi:10.1016/j.smim.2013.09.005
- Sanmiguel, A., Grice, E.A., 2014. Interactions between host factors and the skin microbiome. *Cell. Mol. Life Sci.* doi:10.1007/s00018-014-1812-z
- Sansone, G., Reisner, M.D., 1971. Differential rate of conversion of testosterone to dihydrotestosterone in a acne on normal human skin - A possible pathogenic factor in acne. *J. Invest. Dermatol.* 56, 366–372. doi:10.1111/1523-1747.ep12261252
- Sato, T., Shirane, T., Noguchi, N., Sasatsu, M., Ito, A., 2012. Novel anti-acne actions of nadifloxacin and clindamycin that inhibit the production of sebum, prostaglandin E 2 and promatrix metalloproteinase-2 in hamster sebocytes. *J. Dermatol.* 774–780. doi:10.1111/j.1346-8138.2012.01525.x
- Sator, P., Schmidt, J.B., Ho, H., 2003. Comparison of epidermal hydration and skin surface lipids in healthy individuals and in patients with atopic dermatitis. *JAM ACAD DERMATOL* 48, 352–358. doi:10.1067/mjd.2003.105
- Schafer, T., Nienhaus, A., Vieluf, D., Berger, J., Ring, J., Scha, T., 2001. Epidemiology of acne in the general population: the risk of smoking. *Br. J. Dermatol.* 100–104.
- Schaller, M., Loewenstein, M., Borelli, C., Jacob, K., Vogeser, M., Burgdorf, W.H.C., Plewig, G., 2005. Induction of a chemoattractive proinflammatory cytokine response after stimulation of keratinocytes with *Propionibacterium acnes* and coproporphyrin III. *Br. J. Dermatol.* 153, 66–71. doi:10.1111/j.1365-2133.2005.06530.x
- Scharschmidt, T.C., Vasquez, K.S., Truong, H., Gearty, S. V., 2015. A wave of regulatory T cells into neonatal skin mediates tolerance to commensal microbes. *Immunity* 43, 1011–1021. doi:10.1016/j.immuni.2015.10.016.A
- Schloissnig, S., Arumugam, M., Sunagawa, S., Mitreva, M., Tap, J., Zhu, A., 2012. Genomic variation landscape of the human gut microbiome. *Nature*. doi:10.1038/nature11711
- Scholz, C.F.P., Kilian, M., 2017. The natural history of cutaneous propionibacteria, and reclassification of selected species within the genus *Propionibacterium* to the proposed novel genera *Acidipropionibacterium* gen. nov. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 4422–4432. doi:10.1099/ijsem.0.001367
- Schwenke, A., 2007. De l'usage de l'eau thermale en nébuliseur. *Sci. Pharm.*
- Severini, C., Improta, G., Falconieri-Erspamer, G., Salvadori, S., Erspamer, V., 2002. The tachykinin peptide family. *Pharmacol Rev* 54, 285–322.
- Shado, B., Särndahl, E., Elgh, F., Söderquist, B., 2012. *Propionibacterium acnes* activates caspase-1 in human neutrophils. *APMIS* 652–663. doi:10.1111/apm.12035
- Shannon, B.A., Cohen, R.J., Garrett, K.L., 2006. Polymerase chain reaction-based identification of *Propionibacterium acnes* types isolated from the male urinary tract: evaluation of adolescents, normal adults and men with prostatic pathology. *BJU Int.* 98, 388–392. doi:10.1111/j.1464-410X.2006.06273.x
- Sharara, A.M., Higham, M.A., Spavevello, A., Ind, P.W., 1995. Effects of intradermal injection of atrial natriuretic peptide. *Br J Clin Pharmacol* 283–285.
- Sharon, I., Morowitz, M.J., Thomas, B.C., Costello, E.K., Relman, D.A., Banfield, J.F., 2012. Time series community genomics analysis reveals rapid shifts in bacterial species, strains, and phage during infant gut colonization. *Genome Res.* 23, 111–120. doi:10.1101/gr.142315.112
- Shu, M., Wang, Y., Yu, J., Kuo, S., Coda, A., Jiang, Y., Gallo, R.L., 2013. Fermentation of *Propionibacterium acnes*, a Commensal Bacterium in the Human Skin Microbiome, as Skin Probiotics against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *PLoS One* 8. doi:10.1371/journal.pone.0055380
- Shutt, C.K., Pounder, J.I., Page, S.R., Schaecher, B.J., Woods, G.L., 2005. Clinical evaluation of the DiversiLab microbial typing system using repetitive-sequence-based PCR for characterization of *Staphylococcus aureus* strains. *J. Clin. Microbiol.* 43, 1187–1192. doi:10.1128/JCM.43.3.1187-1192.2005
- Silverberg, N.B., 2012. Whey protein precipitating moderate to severe acne flares in 5 teenaged athletes. *Cutis* 90, 70–72.
- Simpson, R.C., Grindlay, D.J., Williams, H.C., 2011. What's new in acne? An analysis of systematic reviews and clinically significant trials published in 2010 – 11. *Clin. Exp. Dermatol.* 840–844. doi:10.1111/j.1365-2230.2011.04218.x
- Singh, P., Teal, T.K., Marsh, T.L., Tiedje, J.M., Mosci, R., Jernigan, K., Zell, A., Newton, D.W., Salimnia, H., Lephart, P., Sundin, D., Khalife, W., Britton, R.A., Rudrik, J.T., Manning, S.D., 2015. Intestinal microbial communities associated with acute enteric infections and disease recovery. *Microbiome* 1–12. doi:10.1186/s40168-015-0109-2
- Slominski, A., Zbytek, B., Nikolakis, G., Manna, P.R., Skobowiat, C., Zmijewski, M., Li, W., Janjetovic, Z., Postlethwaite, A., Zouboulis, C.C., Tuckey, R.C., 2013. Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology Steroidogenesis in the skin: Implications for local immune functions. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 137, 107–123. doi:10.1016/j.jsmb.2013.02.006
- Smith, R., Braue, A., Varigos, G.A., Mann, N.J., 2008. The effect of a low glycemic load diet on acne vulgaris and the fatty acid composition of skin surface triglycerides. *J. Dermatol. Sci.* doi:10.1016/j.jdermsci.2007.11.005
- Smith, T.M., Cong, Z., Gilliland, K.L., Clawson, G.A., Thiboutot, D.M., 2006. Insulin-Like Growth Factor-1 Induces Lipid Production in Human SEB-1 Sebocytes Via Sterol Response Element-Binding Protein-1. *J. Invest. Dermatol.* 126, 1226–1232. doi:10.1038/sj.jid.5700278
- Smith, T.M., Gilliland, K., Clawson, G.A., Thiboutot, D., 2008. IGF-1 Induces SREBP-1 Expression and Lipogenesis in SEB-1 Sebocytes via Activation of the Phosphoinositide 3-Kinase / Akt Pathway. *J. Invest. Dermatol.* 128, 1286–1293. doi:10.1038/sj.jid.5701155
- Smola, H., Thiektter, G., Fusenig, N.E., 1993. Mutual Induction of Growth Factor Gene Expression by Epidermal-Dermal Cell

Bibliographie

- Interaction. *J. Cell Biol.* 122, 417–429.
- Solabia technologie, n.d. Teflose [WWW Document]. 2009. URL http://www.solabia.com/Produto_16,1/Cosmetics/Teflose.html
- Somerville, D.A., 1969. Nokmal floea of the skin in Ptfkcent ages groups. *Br.J.Derm.* (1069)81, 81, 248.
- Song, M., Zeng, Q., Xiang, Y., Gao, L., Huang, J., Huang, J., Wu, K., Lu, J., 2018. The antibacterial effect of topical ozone on the treatment of MRSA skin infection. *Mol. Med. Rep.* 17, 2449–2455. doi:10.3892/mmr.2017.8148
- Sperandio, V., Torres, A.G., Kaper, J.B., 2002. Quorum sensing *Escherichia coli* regulators B and C (QseBC): a novel two-component regulatory system involved in the regulation of flagella and motility by quorum sensing in *E. coli*. *Mol. microbiol* 43, 809–821.
- Sperber, A.M., Herman, J.K., 2017. crossm Metabolism Shapes the Cell. *J. Bacteriol.* 199, 1–14.
- Spiro, J., Parker, S., Oliver, I., Fraser, C., Marks, J.M., Thody, A.J., 1987. Effect of PUVA on plasma and skin immunoreactive alpha-melanocyte stimulating hormone concentrations. *Br J Dermatol* 117, 703–707.
- Spittaels, K., Coenye, T., 2018. Anaerobe Developing an in vitro arti fi cial sebum model to study *Propionibacterium acnes* bio fi lms. *Anaerobe* 49, 21–29. doi:10.1016/j.anaerobe.2017.11.002
- Spreca, A., Simonetti, S., Rambotti, M.G., 2000. Atrial natriuretic peptide and guanylin-activated guanylate cyclase isoforms in human sweat glands. *Histochem. J.* 725–731.
- Staudinger, T., Pipal, A., Redl, B., 2011. Molecular analysis of the prevalent microbiota of human male and female forehead skin compared to forearm skin and the influence of make-up. *J. Appl. Microbiol.* 1381–1389. doi:10.1111/j.1365-2672.2011.04991.x
- Steckl, A.J., Ray, P., 2018. Stress Biomarkers in Biological Fluids and Their Point-of-Use Detection. *ACS Sensors* 3, 2025–2044. doi:10.1021/acssensors.8b00726
- Stefaniak, A.B., Harvey, C.J., Wertz, P.W., 2010. Formulation and stability of a novel artificial sebum under conditions of storage and use. *Int. J. Cosmet. Sci.* 32, 347–355. doi:10.1111/j.1468-2494.2010.00561.x
- Steinhoff, M., Sta, S., Seeliger, S., Ansel, J.C., Schmelz, M., Luger, T., 2003. Modern Aspects of Cutaneous Neurogenic Inflammation. *ARCH DERMATOL* 139.
- Stokes, J., Pillsbury, D., 1930. The effect on the skin of emotional and nervous states: iii. Theoretical and practical consideration of a gastro-intestinal mechanism. *Arch dem Syphilol* 22, 962–993. doi:Doi:10.1001/archderm.1930.01440180008002
- Strickler, A., Kolmer, J., Schamberg, J., 1916. Complement fixation in *acne vulgaris*. *J. Cutan. Dis.* 34, 166–178.
- Subramanian, V., Vellaichamy, E., 2014. Atrial natriuretic peptide (ANP) inhibits DMBA / croton oil induced skin tumor growth by modulating NF- κ B , MMPs , and in fi ltrating mast cells in swiss albino mice. *Eur. J. Pharmacol.* 740, 388–397. doi:10.1016/j.ejphar.2014.07.024
- Sugimoto, S., Iwamoto, T., Takada, K., Okuda, K., Tajima, A., Iwase, T., Mizunoe, Y., 2013. *Staphylococcus epidermidis* Esp Degrades Specific Proteins Associated with *Staphylococcus aureus* Biofilm Formation and Host-Pathogen. *J. Bacteriol.* 195, 1645–1655. doi:10.1128/JB.01672-12
- Sugisaki, H., Yamanaka, K., Kakeda, M., Kitagawa, H., Tanaka, K., 2009. Increased interferon- γ , interleukin-12p40 and IL-8 production in *Propionibacterium acnes* -treated peripheral blood mononuclear cells from patient with *acne vulgaris* Host response but not bacterial species is the determinant factor of the disease. *J. Dermatol. Sci.* 55, 47–52. doi:10.1016/j.jdermsci.2009.02.015
- Suldermson, H.J., Thompson, E.T., 1909. The cultivation and biological characters of *Bacillus acnes*. *J. Path. Bact* 14, 224–229.
- Szabó, K., Kemény, L., 2011. Studying the genetic predisposing factors in the pathogenesis of *acne vulgaris*. *Hum. Immunol* 72, 766–773.
- Tachdjian, G., Brisset, S., Courtot, A.-M., Schoëvaërt, D., Tosca, L.B.T., 2016. Chapitre 6 - Peau et annexes cutanées, in: *Embryologie et Histologie Humaines*. Elsevier Masson, Paris, pp. 121–142. doi:<https://doi.org/10.1016/B978-2-294-73779-4.00006-8>
- Tachibana, T., Endoh, M., Fujiwara, N., Nawa, T., 2005. Receptors and transporter for serotonin in Merkel cell-nerve endings in the rat sinus hair follicle. An immunohistochemical study. *Arch. Histol. Cytol.* 68, 19–28.
- Takeuchi, O., Akira, S., 2010. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell* 140, 805–820. doi:10.1016/j.cell.2010.01.022
- Tan, J.K.L., Bhate, K., Tan, J., 2015. BJD A global perspective on the epidemiology of *acne*. *Br. J. Dermatol.* 172, 3–12. doi:10.1111/bjd.13462
- Tasli, L., Turgut, S., Kacar, N., Ayada, C., Coban, M., Akcilar, R., Ergin, S., 2013. Insulin-like growth factor-I gene polymorphism in *acne vulgaris*. *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.* 27, 254–257. doi:10.1111/j.1468-3083.2011.04299.x
- Tavakkol, A., Varani, J., Elder, J.T., Zouboulis, C.C., Elder, J.T., 1999. Maintenance of human skin in organ culture : role for insulin-like growth factor-1 receptor and epidermal growth factor receptor. *Arch. Dermatol. Res* 643–651.
- Tchaptchet, S., Gumenscheimer, M., Kalis, C., Freudenberg, N., Kirschning, C.J., Lamers, M., Galanos, C., Freudenberg, M.A., 2012. TLR9-Dependent and Independent Pathways Drive Activation of the Immune System by *Propionibacterium Acnes*. *PLoS One* 7, 1–11. doi:10.1371/journal.pone.0039155
- Thiboutot, D., Gollnick, H., Bettoli, V., Dréno, B., Kang, S., Leyden, J.J., Shalita, A.R., Lozada, V.T., 2009. New insights into the management of *acne* : An update from the Global Alliance to Improve Outcomes in *Acne* Group. *J. Am. Acad. Dermatol* 60. doi:10.1016/j.jaad.2009.01.019
- Thielitz, A., Reinhold, D., Vetter, R., Bank, U., Helmuth, M., Hartig, R., Wrenger, S., Wiswedel, I., Lendeckel, U., Ka, T., Neubert,

Bibliographie

- K., Zouboulis, C.C., Ansoerge, S., Gollnick, H., 2007. Inhibitors of Dipeptidyl Peptidase IV and Aminopeptidase N Target Major Pathogenetic Steps in Acne Initiation. *J. Invest. Dermatol.* 127. doi:10.1038/sj.jid.5700439
- Tomida, S., Nguyen, L., Chiu, B.-H., Liu, J., Sodergren, E., Weinstock, G.M., Li, H., 2013. Pan-genome and comparative genome analyses of propionibacterium acnes reveal its genomic diversity in the healthy and diseased human skin microbiome. *MBio* 4, e00003-13. doi:10.1128/mBio.00003-13
- Toyoda, M., Nakamura, M., Makino, T., Kagoura, M., Seb-, M.M., 2002. Sebaceous glands in acne patients express high levels of neutral endopeptidase. *Exp. Dermatol.* 241–247.
- Toyofuku, M., Nomura, N., Eberl, L., 2019. Types and origins of bacterial membrane vesicles. *Nat. Rev. Microbiol.* 17, 13–24. doi:10.1038/s41579-018-0112-2
- Tringe, S.G., Rubin, E.M., 2005. Metagenomics: DNA sequencing of environmental samples. *Nat. Rev. Genet.* 6, 805–814. doi:10.1038/nrg1709
- Trivedi, N.R., Gilliland, K.L., Zhao, W., Liu, W., Thiboutot, D.M., 2006. Gene Array Expression Profiling in Acne Lesions Reveals Marked Upregulation of Genes Involved in Inflammation and Matrix Remodeling. *J. Invest. Dermatol.* 126, 1071–1079. doi:10.1038/sj.jid.5700213
- Trompezinski, S., Weber, S., Cadars, B., Larue, F., Ardiet, N., Chavagnac-Bonneville, M., Sayag, M., Jourdan, E., 2016. Assessment of a new biological complex efficacy on dysseborrhoea, inflammation, and Propionibacterium acnes proliferation. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* 9, 233–239. doi:10.2147/CCID.S110655
- Tuchayi, S.M., Makrantonaki, E., Ganceviciene, R., Dessinioti, C., Feldman, S.R., Zouboulis, C.C., 2015. Acne vulgaris. *Nat. Publ. Gr.* 1, 1–20. doi:10.1038/nrdp.2015.29
- Turnbaugh, P.J., Ley, R.E., Hamady, M., Fraser-liggett, C., Knight, R., Gordon, J.I., 2007. The human microbiome project: exploring the microbial part of ourselves in a changing world. *Nature* 449, 804–810. doi:10.1038/nature06244
- Two, A.M., Nakatsujii, T., Kotol, P.F., Arvanitidou, E., Du-Thumm, L., Hata, T.R., Gallo, R.L., 2016. The Cutaneous Microbiome and Aspects of Skin Antimicrobial Defense System Resist Acute Treatment with Topical Skin Cleansers. *J. Invest. Dermatol.* 136, 1950–1954. doi:10.1016/j.jid.2016.06.612
- Tyler, K.H., Zirwas, M.J., 2013. Contraception and the dermatologist. *J. Am. Acad. Dermatol.* 68, 1022–1029. doi:10.1016/j.jaad.2012.11.018
- Tyner, H., Patel, R., 2016. Propionibacterium acnes biofilm - A sanctuary for Staphylococcus aureus? *Anaerobe* 40, 63–67. doi:10.1016/j.anaerobe.2016.05.014
- Unemo, M., Friberg, O., Enquist, E., Kallman, J., Soderquist, B., 2007. Genetic homogeneity/heterogeneity of Propionibacterium acnes isolated from patients during cardiothoracic reoperation. *Anaerobe* 13, 121–126. doi:10.1016/j.anaerobe.2007.04.002
- Unna, P.G., 1896. The Histopathology of the Diseases of the Skin, Bristol Medico-Chirurgical Journal (1883). J.W. Arrowsmith.
- Urban, J., Fergus, D.J., Savage, A.M., Ehlers, M., Menninger, H.L., Dunn, R.R., Horvath, J.E., 2016. The effect of habitual and experimental antiperspirant and deodorant product use on the armpit microbiome. *PeerJ* 4, e1605. doi:10.7717/peerj.1605
- Uriage, 2018. L'eau thermale d'Uriage [WWW Document]. URL <https://www.uriage.com/FR/fr/l-eau-d-urriage>
- Uysal, G., Unluhizarci, K., Ferahbas, A., Zeki, S., Aygen, E., Kelestimur, F., 2017. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology Is acne a sign of androgen excess disorder or not? *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 211, 21–25. doi:10.1016/j.ejogrb.2017.01.054
- Valacchi, G., Porada, E., Rowe, B.H., 2015. Ambient ozone and bacterium Streptococcus: A link between cellulitis and pharyngitis. *Int. J. Occup. Med. Environ. Health* 28, 771–774. doi:10.13075/ijomeh.1896.00267
- Valanne, S., McDowell, A., Ramage, G., Tunney, M.M., Einarsson, G.G., O'Hagan, S., Wisdom, G.B., Fairley, D., Bhatia, A., Maisonneuve, J.-F., Lodes, M., Persing, D.H., Patrick, S., 2005. CAMP factor homologues in Propionibacterium acnes: a new protein family differentially expressed by types I and II. *Microbiology* 151, 1369–1379. doi:10.1099/mic.0.27788-0
- Valeyrie-Allanore, L., Sassolas, B., Roujeau, J.C., 2007. Drug-induced skin, nail and hair disorders. *Drug Saf* 30, 1011–1030.
- Varvaresou, A., Papageorgiou, S., Tsirivas, E., Protopapa, E., Kintziou, H., Kefala, V., Demetzos, C., 2009. Self-preserving cosmetics. *Int. J. Cosmet. Sci.* 31, 163–175. doi:10.1111/j.1468-2494.2009.00492.x
- Venus, M., Waterman, J., Mcnab, I., 2011. Basic physiology of the skin. *Surgery* 29, 471–474. doi:10.1016/j.mpsur.2011.06.010
- Veron, W., Orange, N., Feuilloley, M.G.J., Lesouhaitier, O., 2008. Natriuretic peptides modify Pseudomonas fluorescens cytotoxicity by regulating cyclic nucleotides and modifying LPS structure. *BMC Microbiol.* 11, 1–11. doi:10.1186/1471-2180-8-114
- Vockel, M., Breitenbach, U., Kreienkamp, H.-J., Brandner, J.M., 2010. Somatostatin regulates tight junction function and composition in human keratinocytes. *Exp. Dermatol.* 19, 888–894. doi:10.1111/j.1600-0625.2010.01101.x
- Volkova, L., Khalif, I., Kabanova, I., 2001. Impact of the impaired intestinal microflora on the course of acne vulgaris. *Klin Med* 79, 39–41.
- Vörös, A., Horvath, B., Hunyadkurti, J., McDowell, A., Barnard, E., Patrick, S., Nagy, I., 2012. Complete genome sequences of three Propionibacterium acnes isolates from the type IA(2) cluster. *J. Bacteriol.* 194, 1621–1622. doi:10.1128/JB.06758-11
- Vos, T., Flaxman, A.D., Naghavi, M., Lozano, R., Michaud, C., Ezzati, M., Shibuya, K., Salomon, J.A., Abdalla, S., Aboyans, V., Abraham, J., Ackerman, I., Aggarwal, R., Ahn, S.Y., Ali, M.K., Almazroa, M.A., Alvarado, M., Anderson, H.R., Anderson,

Bibliographie

- L.M., Andrews, K.G., Atkinson, C., Baddour, L.M., Bahalim, A.N., Barker-collo, S., Barrero, L.H., Bartels, D.H., Basáñez, M., Baxter, A., Bell, M.L., Benjamin, E.J., Bennett, D., Bernabé, E., Bhalla, K., Bhandari, B., Bikbov, B., Abdulhak, A. Bin, Birbeck, G., Black, J.A., Blencowe, H., Blore, J.D., Blyth, F., Bolliger, I., Bonaventure, A., Boufous, S., Bourne, R., Boussinesq, M., Braithwaite, T., Brayne, C., Bridgett, L., Brooker, S., Brooks, P., Brugha, T.S., Bryan-hancock, C., Bucello, C., Buchbinder, R., Buckle, G., Budke, C.M., Burch, M., Burney, P., Burstein, R., Calabria, B., Campbell, B., Canter, C.E., Carabin, H., Carapetis, J., Carmona, L., Cella, C., Condon, J., Connor, M.D., Cooper, L.T., Corriere, M., Cortinovis, M., Vaccaro, K.C. De, Couser, W., Cowie, B.C., Criqui, M.H., Cross, M., Dabhadkar, K.C., Dahiya, M., Dahodwala, N., Damsere-derry, J., Danaei, G., Davis, A., Leo, D. De, Degenhardt, L., Dellavalle, R., Delossantos, A., Denenberg, J., Derrett, S., Jarlais, D.C. Des, Dharmaratne, S.D., Dherani, M., Diaz-torne, C., Dolk, H., Dorsey, E.R., Driscoll, T., Duber, H., Ebel, B., Edmond, K., Elbaz, A., Ali, S.E., Erskine, H., Erwin, P.J., Espindola, P., Foreman, K., Forouzanfar, M.H., Fowkes, F.G.R., Franklin, R., Fransen, M., Freeman, M.K., Gabbe, B.J., Gabriel, S.E., Gakidou, E., Ganatra, H.A., Garcia, B., Gaspari, F., Gillum, R.F., Gmel, G., Gosselin, R., Grainger, R., Groeger, J., Guillemin, F., Gunnell, D., Gupta, R., Haagsma, J., Hagan, H., Halasa, Y.A., Hall, W., Haring, D., Haro, J.M., Harrison, J.E., Havmoeller, R., Hay, R.J., Higashi, H., Hill, C., Hoen, B., Hoff, H., Hotez, P.J., Hoy, D., Huang, J.J., Ibeanusi, S.E., Jacobsen, K.H., James, S.L., Jarvis, D., Jasrasaria, R., Jayaraman, S., Johns, N., Jonas, J.B., Karthikeyan, G., Kassebaum, N., Kawakami, N., Keren, A., Khoo, J., King, C.H., Knowlton, L.M., Kobusingye, O., Koranteng, A., Krishnamurthi, R., Laloo, R., Laslett, L.L., Lathlean, T., Leasher, J.L., Lee, Y.Y., Leigh, J., Lim, S.S., Limb, E., Lin, J.K., Lipnick, M., Lipshultz, S.E., Liu, W., Mcdermott, M.M., McGill, N., Mcgrath, J., Medina-mora, M.E., Meltzer, M., Memish, Z.A., Mensah, G.A., Merriman, T.R., Meyer, A., Miglioli, V., Miller, M., Miller, T.R., Mitchell, P.B., Mocumbi, A.O., Moffi, T.E., Mokdad, A.A., Monasta, L., Montico, M., Moradi-lakeh, M., Moran, A., Morawska, L., Mori, R., Murdoch, M.E., Mwaniki, M.K., Naidoo, K., Nair, M.N., Naldi, L., Narayan, K.M.V., Nelson, P.K., Nelson, R.G., Nevitt, M.C., Newton, C.R., Nolte, S., Norman, P., Norman, R., Donnell, M.O., Rivero, A.P., Patten, S.B., Pearce, N., Padilla, R.P., Perez-ruiz, F., Perico, N., Pesudovs, K., Phillips, D., Phillips, M.R., Rivara, F.P., Roberts, T., Robinson, C., Leòn, F.R. De, Ronfani, L., Room, R., Rosenfeld, L.C., Rushton, L., Sacco, R.L., Saha, S., Sampson, U., Sanchez-riera, L., Sanman, E., Schwebel, D.C., Scott, J.G., Segui-gomez, M., Shahraz, S., Shepard, D.S., Taylor, H.R., Taylor, J.A., Taylor, W.J., Thomas, B., Thomson, W.M., Thurston, G.D., Tleyjeh, I.M., Tonelli, M., Jeff, A., Wang, M., Wang, W., Watt, K., Weatherall, D.J., Weinstock, M.A., Weintraub, R., Weisskopf, M.G., Weissman, M.M., White, R.A., Yeh, P., Zaidi, A.K.M., Zheng, Z., Zonies, D., Lopez, A.D., Murray, C.J.L., 2012. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990 – 2010 : a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 380, 2163–2196. doi:10.1016/S0140-6736(12)61729-2
- Vowels, B.R., Yang, S., Leyden, J.J., 1995. Induction of Proinflammatory Cytokines by a Soluble Factor of Propionibacterium acnes : Implications for Chronic Inflammatory Acne. *Infect. Immun.* 63, 3158–3165.
- Waelti, E.R., Inaebnit, S.P., Rast, H.P., Hunziker, T., Limat, A., Braathen, L.R., Wiesmann, U., 1992. Co-culture of human keratinocytes on post-mitotic human dermal fibroblast feeder cells production of large amounts of interleukin 6. *Soc. Investig. ve Dermatology.*
- Wagner, A.E., Huck, G., Stiehl, D.P., Jelkmann, W., 2008. Biochemical and Biophysical Research Communications Dexamethasone impairs hypoxia-inducible factor-1 function. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 372, 336–340. doi:10.1016/j.bbrc.2008.05.061
- Wang, Y., Kuo, S., Shu, M., Yu, J., Huang, S., Dai, A., TwoR, A., Gallo, R.L., Huang, C.-M., 2015. Staphylococcus epidermidis in the human skin microbiome mediates fermentation to inhibit the growth of Propionibacterium acnes: Implications of probiotics in acne vulgaris. *Appl Microbiol Biotechnol* 98, 411–424. doi:10.1007/s00253-013-5394-8. Staphylococcus
- Wang, Y., Zhu, W., Shu, M., Jiang, Y., Gallo, R.L., Liu, Y.-T., Huang, C.-M., 2012. The response of human skin commensal bacteria as a reflection of UV radiation: UV-B decreases porphyrin production. *PLoS One* 7, e47798. doi:10.1371/journal.pone.0047798
- Wang, Z., Choi, J.-E., Wu, C.-C., Di Nardo, A., 2018. Skin commensal bacteria Staphylococcus epidermidis promote survival of melanocytes bearing UVB-induced DNA damage, while bacteria Propionibacterium acnes inhibit survival of melanocytes by increasing apoptosis. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 34, 405–414. doi:10.1111/phpp.12411
- Wanke, I., Steffen, H., Christ, C., Krismer, B., Go, F., Peschel, A., Schaller, M., Schitteck, B., 2011. Skin Commensals Amplify the Innate Immune Response to Pathogens by Activation of Distinct Signaling Pathways. *J. Invest. Dermatol.* 131. doi:10.1038/jid.2010.328
- Weber, D.J., Rutala, W.A., Anderson, D.J., Mbbs, L.F.C., Sickbert-bennett, E.E., Boyce, J.M., 2016. Effectiveness of ultraviolet devices and hydrogen peroxide systems for terminal room decontamination : Focus on clinical trials. *AJIC Am. J. Infect. Control* 44, e77–e84. doi:10.1016/j.ajic.2015.11.015
- Webster, G.F., Cummins, C.S., 1978. Use of bacteriophage typing to distinguish Propionibacterium acnes types I and II. *J. Clin. Microbiol.* 7, 84–90.
- Webster, G.U.Y.F., Leyden, J.J., Musson, R.A., Douglas, S.D., 1985. Susceptibility of Propionibacterium acnes to Killing and Degradation by Human Neutrophils and Monocytes In Vitro. *Infect. Immun.* 49, 116–121.
- Werner, S., Krieg, T., Smola, H., 2007. Keratinocyte – Fibroblast Interactions in Wound Healing. *J. Invest. Dermatol.* 127, 998–1008. doi:10.1038/sj.jid.5700786
- Wertz, P.W., 2009. Human synthetic sebum formulation and stability under conditions of use and storage. *Int. J. Cosmet. Sci.* 31, 21–25. doi:10.1111/j.1468-2494.2008.00468.x

Bibliographie

- Weyrich, L.S., Dixit, S., Farrer, A.G., Cooper, A.J., Cooper, A.J., 2015. The skin microbiome : Associations between altered microbial communities and disease. *J. Invest. Dermatol.* 268–274. doi:10.1111/ajd.12253
- Whale, G.A., Sutcliffe, I.C., Morrisson, A.R., Pretswell, E.L., Emmison, N., 2004. Purification and characterisation of lipoglycan macroamphiphiles from *Propionibacterium acnes*. *Antonie van Leeuwenhoek*, 77–85.
- Whitacre, J., Bender, A., 2010. Degeneracy : A design principle for achieving robustness and evolvability. *J. Theor. Biol.* 263, 143–153. doi:10.1016/j.jtbi.2009.11.008
- White, G.M., Diego, S., 1998. Recent findings in the epidemiologic evidence , classification , and subtypes of acne vulgaris. *J. Am. Acad. Dermatol* 39, 34–37.
- Wicke, C., Halliday, B., Allen, D., Roche, N.S., Scheuenstuhl, H., Spencer, M.M., Roberts, A.B., Hunt, T.K., 2000. Effects of Steroids and Retinoids on Wound Healing. *Arch Surg.* 135.
- Williams, M.R., Gallo, R.L., 2015. The Role of the Skin Microbiome in Atopic Dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep.* doi:10.1007/s11882-015-0567-4
- Wilson, M., 2005. *Microbial Inhabitants of Humans: Their Ecology and Role in Health and Disease.* CAMBRIDGE UNIVERSITY PRESS.
- Wolkenstein, P., Misery, L., Amici, J.-M., Maghia, R., Branchoux, S., Cazeau, C., Voisard, J.-J., Taieb, C., 2015. Smoking and dietary factors associated with moderate-to-severe acne in French adolescents and young adults: results of a survey using a representative sample. *Dermatology* 230, 34–39. doi:10.1159/000366195
- Wozniak, D.J., Tiwari, K.B., Soufan, R., Jayaswal, R.K., 2012. The *mcsB* gene of the *clpC* operon is required for stress tolerance and virulence in *Staphylococcus aureus*. *Microbiology* 158, 2568–2576. doi:10.1099/mic.0.060749-0
- Wright, J.S., Lyon, G.J., George, E.A., Muir, T.W., Novick, R.P., 2004. Hydrophobic interactions drive ligand-receptor recognition for activation and inhibition of staphylococcal quorum sensing. *PNAS.*
- Xiao, Y., Williams, J.S., Brownell, I., 2014. Merkel cells and touch domes: More than mechanosensory functions? *Ying. Exp Dermatol.* 23, 692–695. doi:10.1111/exd.12456.Merkel
- Xu, H., Timares, L., Elmets, C.A., 2019. 19 - Host Defenses in Skin, Fifth Edit. ed, *Clinical Immunology.* Elsevier Ltd. doi:10.1016/B978-0-7020-6896-6.00019-3
- Yamazaki, Y., 2017. Allergy International Role of the microbiota in skin immunity and atopic dermatitis. *Allergol. Int. J.* 66.
- Yan, J., Nadell, C.D., Bassler, B.L., 2017. Environmental fluctuation governs selection for plasticity in biofilm production. *ISME J.* 11, 1569–1577. doi:10.1038/ismej.2017.33
- Yang, J., Wu, U., Tai, H., 2017. ScienceDirect Effectiveness of an ultraviolet-C disinfection system for reduction of healthcare-associated pathogens. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 1–7. doi:10.1016/j.jmii.2017.08.017
- Yang, Y.S., Lim, H.K., Hong, K.K., Shin, M.K., Lee, J.W., Lee, S.W., Kim, N.-I., 2014. Cigarette smoke-induced interleukin-1 alpha may be involved in the pathogenesis of adult acne. *Ann. Dermatol.* 26, 11–16. doi:10.5021/ad.2014.26.1.11
- Yee, K.C., Cunliffe, W.J., 1994. Itching in Acne - an Unusual Complication of Therapy. *Dermatology* 189, 117–119.
- Yentzer, B.A., Hick, J., Reese, E.L., Uhas, A., Feldman, S.R., Balkrishnan, R., 2010. Acne vulgaris in the United States: a descriptive epidemiology. *Cutis* 86, 94–99.
- Yoon, J.Y., Kwon, H.H., Min, S.U., Thiboutot, D.M., Suh, D.H., 2013. Epigallocatechin-3-Gallate Improves Acne in Humans by Modulating Intracellular Molecular Targets and Inhibiting P . acnes. *J. Invest. Dermatol.* 133, 429–440. doi:10.1038/jid.2012.292
- Younis, S., Javed, Q., 2015. The interleukin-6 and interleukin-1A gene promoter polymorphism is associated with the pathogenesis of acne vulgaris. *Arch. Dermatol. Res* 307, 365–370.
- Yu, N., Zhang, S., Zuo, F., Kang, K., Guan, M., Xiang, L., 2009. Cultured human melanocytes express functional Toll-like receptors 2 – 4 , 7 and 9. *J. Dermatological Sci. J.* 56, 113–120. doi:10.1016/j.jdermsci.2009.08.003
- Yu, Y., Champer, J., Kim, J., 2015a. Analysis of the Surface, Secreted, and Intracellular Proteome of *Propionibacterium acnes*. *EuPA open proteomics* 9, 1–7. doi:10.1016/j.euprot.2015.06.003
- Yu, Y., Champer, J., Kim, J., 2015b. EuPA Open Proteomics Analysis of the surface , secreted , and intracellular proteome of *Propionibacterium acnes*. *EUPROT* 9, 1–7. doi:10.1016/j.euprot.2015.06.003
- Zapata, H.J., Quagliarello, V.J., 2015. The Microbiota and Microbiome in Aging: Potential Implications in Health and Age-related Diseases. *J Am Geriatr Soc.* 63, 776–781. doi:10.1111/jgs.13310.The
- Zeeuwen, P.L.J.M., Kleerebezem, M., Timmerman, H.M., 2013. Microbiome and skin diseases. *co-allergy* 13, 514–520. doi:10.1097/ACI.0b013e328364ebeb
- Zhang, L., Li, W., Anthonavage, M., Eisinger, M., 2006. Melanocortin-5 receptor : A marker of human sebocyte differentiation. *Peptides* 27, 413–420. doi:10.1016/j.peptides.2005.05.030
- Zhang, M., Qureshi, A.A., Hunter, D.J., Han, J., 2014. A genome-wide association study of severe teenage acne in European Americans. *Hum. Genet.* 133, 259–264. doi:10.1007/s00439-013-1374-4
- Zhang, Q., Seltmann, H., Zouboulis, C.C., Konger, R.L., 2006. Involvement of PPAR c in Oxidative Stress-Mediated Prostaglandin E 2 Production in SZ95 Human Sebaceous Gland Cells. *J. Invest. Dermatol.* 126, 42–48. doi:10.1038/sj.jid.5700028
- Zhurina, M. V, Gannesen, A. V, Zdorovenko, E.L., Plakunov, V.K., 2014. Composition and Functions of the Extracellular Polymer Matrix of Bacterial Biofilms. *microbiology* 83, 713–722. doi:10.1134/S002626171406023X
- Zouboulis, C.C., 2014. Acne as a chronic systemic disease. *Clin. Dermatol.* 32, 389–396. doi:10.1016/j.clindermatol.2013.11.005

Bibliographie

- Zouboulis, C.C., 2004. Acne and Sebaceous Gland Function. *j.clindermatol.* doi:10.1016/j.clindermatol.2004.03.004
- Zouboulis, C.C., 2001. Is Acne vulgaris a Genuine Inflammatory Disease ? *Dermatology* 277–279.
- Zouboulis, C.C., Jourdan, E., Picardo, M., 2014. Acne is an inflammatory disease and alterations of sebum composition initiate acne lesions. *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.* 28, 527–532. doi:10.1111/jdv.12298
- Zouboulis, C.C., Seltmann, H., Alestas, T., 2010. Zileuton prevents the activation of the leukotriene pathway and reduces sebaceous lipogenesis. *Exp. Dermatol.* doi:10.1111/j.1600-0625.2009.00929.x
- Zouboulis, C.C., Seltmann, H., Alestas, T., 2009. Zileuton prevents the activation of the leukotriene pathway and reduces sebaceous lipogenesis. *Exp. Dermatol.* 148–150. doi:10.1111/j.1600-0625.2009.00929.x
- Zouboulis, C.C., Seltmann, H., Hiroi, N., Chen, W., Young, M., Oeff, M., Scherbaum, W.A., Orfanos, C.E., Mccann, S.M., Bornstein, S.R., 2002. Corticotropin-releasing hormone : An autocrine hormone that promotes lipogenesis in human sebocytes. *PNAS* 99.
- Zouboulis, C.C., Seltmann, H., Neitzel, H., Orfanos, C.E., 1999. Establishment and characterization of an immortalized human sebaceous gland cell line (SZ95). *J. Invest. Dermatol.* 113, 1011–1020. doi:10.1046/j.1523-1747.1999.00771.x
- Zouboulis, Eady, A., Philpott, M., La, G., Orfanos, C., Wc, C., 2005. Controversies in Experimental Dermatology Section Editor : Ralf Paus What is the pathogenesis of acne ? *Exp. Dermatol.* 14, 143–152.

Annexes

Adaptation de souches acnéique et non acnéique de *Cutibacterium acnes* à un environnement sébum-like : Supplémentary data 1

Adaptation de souches acnéique et non acnéique de *Cutibacterium acnes* à un environnement sébum-like : Supplémentary data 1

Cutibacterium acnes RT4 HL045PA1/HM-516 (Acneic strain) Proteins identified in the 3 replicates BHI

Accession	Description	Σ Coverage	# AAs	MW [kDa]	calc. pI
EFT20592.1	phosphotransferase system, EIIB [Propionibacterium acnes HL045PA1]	96,05	76	8,0	4,06
EFT20461.1	prokaryotic transcription elongation factor, GreA/GreB domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	89,88	168	18,3	4,41
EFT19634.1	adenylate kinase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	88,36	189	20,9	5,12
EFT21497.1	bacterial transferase hexapeptide repeat protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	85,37	205	21,7	4,82
EFT20208.1	methylmalonyl-CoA epimerase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	84,21	152	16,8	5,85
EFT20412.1	glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, type I [Propionibacterium acnes HL045PA1]	83,88	335	35,9	5,76
EFT20153.1	hypothetical protein HMPREF9566_02080 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	82,65	98	11,0	4,37
EFT19840.1	hypothetical protein HMPREF9566_02353 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	81,33	75	8,1	5,29
EFT20825.1	ribosomal protein S16 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	79,59	147	15,9	6,60
EFT20618.1	iron-sulfur cluster assembly accessory protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	79,49	117	12,5	4,60
EFT21351.1	chaperonin GroL [Propionibacterium acnes HL045PA1]	79,41	544	56,8	4,74
EFT20661.1	FeS assembly ATPase SufC [Propionibacterium acnes HL045PA1]	78,21	257	28,0	5,27
EFT21163.1	hypothetical protein HMPREF9566_00798 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	77,14	105	11,8	8,62
EFT20309.1	hypothetical protein HMPREF9566_01734 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	76,82	371	39,1	6,47
EFT22107.1	fructose-bisphosphate aldolase, class II [Propionibacterium acnes HL045PA1]	75,07	341	36,8	5,22
EFT21984.1	ferritin-like protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	75,00	176	19,0	4,84
EFT19697.1	chaperonin GroL [Propionibacterium acnes HL045PA1]	73,82	531	56,4	4,87
EFT20413.1	phosphoglycerate kinase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	73,13	402	42,2	5,15
EFT21247.1	phosphate transport system regulatory protein PhoU [Propionibacterium acnes HL045PA1]	72,97	222	24,4	4,82
EFT21039.1	ribosomal protein L10 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	72,55	204	20,9	5,50
EFT20016.1	DoxX family protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	72,18	133	13,7	7,97
EFT19593.1	succinate-CoA ligase, alpha subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	72,05	297	30,6	6,14
EFT20059.1	cysteine synthase A [Propionibacterium acnes HL045PA1]	71,70	311	31,9	4,82
EFT19621.1	ribosomal protein L6 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	71,11	180	19,8	9,57
EFT19563.1	tetrahydrofolate dehydrogenase/cyclohydrolase, NAD(P)-binding domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	70,38	287	30,3	6,23
EFT21990.1	oxidoreductase, aldo/keto reductase family protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	70,33	273	29,7	4,94
EFT19595.1	translation elongation factor Tu [Propionibacterium acnes HL045PA1]	70,28	397	44,1	5,53
EFT20211.1	thioredoxin [Propionibacterium acnes HL045PA1]	69,97	313	33,1	4,77
EFT20110.1	RecA protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	69,83	348	37,1	5,40
EFT19535.1	DNA-binding protein HB1 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	69,23	91	9,6	9,82
EFT20358.1	DivIVA domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	68,98	361	40,1	5,25
EFT21938.1	hypothetical protein HMPREF9566_00045 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	68,63	271	29,1	4,21
WP_002514883.1	MULTISPECIES: 30S ribosomal protein S7 [Propionibacteriaceae]	68,59	156	17,6	10,35
EFT21631.1	fumarate hydratase, class II [Propionibacterium acnes HL045PA1]	67,95	468	50,7	5,78
EFT21135.1	amine oxidase (flavin-containing) [Propionibacterium acnes HL045PA1]	67,71	449	47,6	5,10

Adaptation de souches acnéique et non acnéique de *Cutibacterium acnes* à un environnement sébum-like : Supplémentary data 1

EFT20944.1	dihydroxyacetone kinase, L subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	66,97	218	22,1	5,05
EFT21459.1	phosphopyruvate hydratase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	66,90	426	45,5	4,70
EFT20080.1	acyl carrier protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	66,67	81	9,0	4,03
EFT19607.1	50S ribosomal protein L4 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	66,45	301	32,3	8,73
EFT20632.1	ribosome recycling factor [Propionibacterium acnes HL045PA1]	66,30	184	20,9	5,59
EFT20424.1	ribosomal protein L27 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	66,29	89	9,5	11,3 4
EFT20414.1	triose-phosphate isomerase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	66,02	259	27,4	5,03
EFT19611.1	ribosomal protein L22 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	66,01	153	16,7	11,0 6
EFT20781.1	ribosome-binding factor A [Propionibacterium acnes HL045PA1]	65,73	143	15,6	6,20
EFT21572.1	ribosomal protein S6 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	65,63	96	11,2	5,58
WP_023031 321.1	MULTISPECIES: pyridoxal 5'-phosphate synthase lyase subunit PdxS [Propionibacteriaceae]	65,46	304	31,7	5,12
EFT20333.1	FCD domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	65,27	239	26,1	5,76
EFT20616.1	PspA/IM30 family protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	65,17	267	29,5	5,30
EFT19605.1	ribosomal protein S10 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	65,05	103	11,7	9,42
EFT19727.1	translation elongation factor G [Propionibacterium acnes HL045PA1]	64,56	697	76,6	5,02
EFT20082.1	hypothetical protein HMPREF9566_02009 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	64,48	290	30,1	5,21
EFT20764.1	ribosomal protein S15 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	64,37	87	10,1	9,82
EFT20353.1	cell division protein FtsZ [Propionibacterium acnes HL045PA1]	64,27	417	42,8	4,68
EFT21038.1	ribosomal protein L1 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	64,22	232	24,7	8,95
EFT20634.1	translation elongation factor Ts [Propionibacterium acnes HL045PA1]	63,70	270	28,5	5,14
EFT19585.1	putative purine nucleotide phosphorylase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	63,70	270	27,7	6,04
EFT20633.1	UMP kinase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	63,45	238	25,7	5,22
EFT22111.1	methylmalonyl-CoA carboxyltransferase 12S subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	63,36	524	56,4	5,81
EFT19696.1	chaperonin GroS [Propionibacterium acnes HL045PA1]	63,27	98	10,6	4,92
EFT22076.1	chaperone protein DnaK [Propionibacterium acnes HL045PA1]	62,88	617	66,3	4,78
EFT21559.1	hypothetical protein HMPREF9566_00300 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	62,87	272	29,7	5,02
WP_002547 887.1	MULTISPECIES: transcription termination factor Rho [Propionibacteriaceae]	62,56	633	70,6	9,41
EFT20498.1	methylmalonyl-CoA mutase, small subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	62,42	636	69,1	4,97
EFT21503.1	oxidoreductase, short chain dehydrogenase/reductase family protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	62,41	266	28,5	4,72
EFT21605.1	transcriptional regulator, TetR family [Propionibacterium acnes HL045PA1]	62,33	215	23,4	6,15
EFT20300.1	guanylate kinase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	61,31	199	21,8	5,77
EFT19642.1	ribosomal protein L17 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	60,89	179	19,2	9,44
EFT22129.1	peroxiredoxin [Propionibacterium acnes HL045PA1]	60,43	187	20,8	4,70
EFT20635.1	ribosomal protein S2 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	60,42	283	31,5	6,30
EFT20664.1	FeS assembly protein SufB [Propionibacterium acnes HL045PA1]	60,37	482	53,5	5,54
EFT20762.1	guanosine pentaphosphate synthetase I/polyribonucleotide nucleotidyltransferase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	60,30	733	78,9	4,86
EFT21575.1	phosphoenolpyruvate-dependent sugar phosphotransferase system, EIIA 2 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	60,13	153	16,0	4,82
EFT20492.1	redoxin family protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	59,88	167	17,7	5,33
EFT20659.1	SUF system FeS assembly protein, NifU family [Propionibacterium acnes HL045PA1]	59,64	166	18,3	4,56
WP_002518 130.1	MULTISPECIES: ornithine carbamoyltransferase [Propionibacteriaceae]	59,58	334	36,6	5,95
EFT19618.1	ribosomal protein L5 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	59,52	210	23,8	9,80
EFT21250.1	phosphoglycerate mutase 1 family [Propionibacterium acnes HL045PA1]	59,44	249	28,0	6,24
EFT21509.1	nucleotide sugar dehydrogenase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	59,26	432	46,9	4,97

Adaptation de souches acnéique et non acnéique de *Cutibacterium acnes* à un environnement sébum-like : Supplémentary data 1

EFT19901.1	ATP synthase F0, B subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	59,24	184	20,1	4,79
EFT19703.1	IMP dehydrogenase family protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	59,13	367	39,3	5,48
EFT21201.1	aspartate-semialdehyde dehydrogenase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	59,08	347	36,0	5,33
EFT19707.1	GMP synthase (glutamine-hydrolyzing) domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	58,80	517	55,6	5,14
EFT19623.1	ribosomal protein S5 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	58,60	215	22,6	9,98
EFT22130.1	phosphoribosylaminoimidazolesuccinocarboxamide synthase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	58,57	420	46,4	4,79
EFT19640.1	ribosomal protein S4 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	58,21	201	23,2	9,98
EFT20359.1	C4-type zinc finger protein, DksA/TraR family [Propionibacterium acnes HL045PA1]	57,86	159	17,2	4,86
EFT19899.1	ATP synthase F1, alpha subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	57,61	545	58,9	5,14
EFT20207.1	hypothetical protein HMPREF9566_02138 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	57,53	445	48,5	5,07
EFT19606.1	50S ribosomal protein L3 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	57,40	223	23,5	10,04
EFT20887.1	SH3 domain protein, partial [Propionibacterium acnes HL045PA1]	57,33	232	24,7	10,37
EFT20093.1	pyrimidine operon regulatory protein/uracil phosphoribosyltransferase PyrR [Propionibacterium acnes HL045PA1]	57,07	191	20,9	5,69
EFT19980.1	malic enzyme, NAD binding domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	57,04	568	61,8	5,76
EFT21565.1	ferritin-like protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	56,98	172	19,0	4,34
EFT20857.1	ribosomal protein L20 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	56,91	123	14,0	11,15
WP_002547814.1	MULTISPECIES: pyruvate kinase [Propionibacteriaceae]	56,60	477	51,8	5,60
EFT21145.1	hypoxanthine phosphoribosyltransferase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	56,52	184	20,4	5,02
EFT19641.1	DNA-directed RNA polymerase, alpha subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	56,51	338	36,8	4,50
EFT20754.1	pyridoxamine 5'-phosphate oxidase family protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	56,43	140	15,5	4,41
EFT20817.1	ribosomal protein L19 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	56,41	117	13,1	10,54
EFT21569.1	ribosomal protein L9 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	56,38	149	16,1	9,76
EFT19779.1	branched-chain-amino-acid transaminase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	55,65	363	39,9	5,34
EFT19900.1	ATP synthase F1, delta subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	55,51	263	28,4	5,59
EFT21571.1	single-strand binding family protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	55,43	184	19,4	5,31
WP_015588713.1	arginine--tRNA ligase [Cutibacterium acnes]	55,22	556	61,1	5,06
WP_002517483.1	MULTISPECIES: DNA polymerase III subunit beta [Propionibacteriaceae]	55,18	386	41,2	5,05
WP_002547971.1	MULTISPECIES: malate dehydrogenase [Propionibacteriaceae]	55,05	327	34,6	5,15
EFT19664.1	ribosomal protein S9 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	54,91	173	18,6	10,13
EFT21444.1	ribose-phosphate diphosphokinase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	54,84	310	34,0	5,54
EFT20692.1	trigger factor [Propionibacterium acnes HL045PA1]	54,53	530	57,7	4,64
EFT19714.1	NLPA lipoprotein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	54,37	320	33,8	8,13
EFT20611.1	2-oxoglutarate dehydrogenase, E2 component, dihydrolipoamide succinyltransferase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	54,25	459	47,6	4,93
EFT20154.1	hypothetical protein HMPREF9566_02081 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	53,54	99	10,8	5,41
EFT20873.1	CsbD-like protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	53,52	71	7,3	7,24
EFT19617.1	ribosomal protein L24 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	53,28	122	13,5	10,24
EFT19609.1	ribosomal protein L2 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	53,24	278	30,2	11,14
EFT21542.1	hypothetical protein HMPREF9566_00649 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	52,87	174	19,8	5,30
EFT21041.1	DNA-directed RNA polymerase, beta subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	52,83	118	131,2	5,15
WP_002519	MULTISPECIES: hypothetical protein [Propionibacteriaceae]	52,60	327	34,1	6,71

Adaptation de souches acnéique et non acnéique de *Cutibacterium acnes* à un environnement sébum-like : Supplémentary data 1

225.1					
EFT22117.1	hypothetical protein HMPREF9566_00227 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	52,57	175	19,1	4,32
EFT20310.1	peptidyl-prolyl cis-trans isomerase, cyclophilin-type [Propionibacterium acnes HL045PA1]	52,35	170	18,4	5,73
WP_002515693.1	MULTISPECIES: DUF349 domain-containing protein [Propionibacteriaceae]	51,99	427	48,5	6,19
EFT20373.1	putative ribosomal protein S1 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	51,81	498	55,1	4,65
EFT22113.1	methylmalonyl-CoA carboxyltransferase 1.3S subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	51,67	120	11,6	4,67
EFT19610.1	ribosomal protein S19 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	51,61	93	10,5	10,58
EFT20330.1	Hsp20/alpha crystallin family protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	51,32	152	16,7	5,02
EFT21656.1	OsmC-like protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	51,03	145	15,3	5,34
EFT19625.1	ribosomal protein L15 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	50,68	146	15,5	9,80
EFT19620.1	ribosomal protein S8 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	50,37	135	14,6	9,58
WP_002516042.1	MULTISPECIES: 50S ribosomal protein L13 [Propionibacteriaceae]	50,34	147	16,3	10,04
EFT20232.1	TIGR03085 family protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	50,24	211	23,1	8,25
EFT20648.1	3-oxoacyl-[acyl-carrier-protein] reductase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	50,21	239	24,8	6,58
EFT22128.1	alkyl hydroperoxide reductase, F subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	50,19	524	55,6	5,19
EFT21035.1	transcription termination/antitermination factor NusG [Propionibacterium acnes HL045PA1]	50,17	303	33,5	4,21
WP_002516025.1	MULTISPECIES: ADP-forming succinate--CoA ligase subunit beta [Propionibacteriaceae]	49,87	391	41,3	4,83
EFT21779.1	UDP-glucose 4-epimerase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	49,86	353	38,5	5,25
EFT19649.1	superoxide dismutase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	49,76	205	23,3	5,86
EFT21212.1	oxidoreductase, short chain dehydrogenase/reductase family protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	49,62	264	28,2	7,08
EFT22109.1	PAS domain S-box protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	49,34	452	49,2	4,89
EFT19665.1	phosphoglucosamine mutase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	49,33	450	47,5	5,50
EFT19897.1	ATP synthase F1, beta subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	49,17	484	52,8	4,75
EFT21964.1	intracellular protease, PfpI family [Propionibacterium acnes HL045PA1]	49,16	179	19,0	4,86
WP_002547932.1	MULTISPECIES: pyrophosphate--fructose-6-phosphate 1-phosphotransferase [Propionibacteriaceae]	49,12	399	42,9	5,06
EFT21898.1	hypothetical protein HMPREF9566_00001, partial [Propionibacterium acnes HL045PA1]	49,11	336	34,5	10,15
EFT19713.1	ABC transporter, ATP-binding protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	49,04	365	38,9	6,73
EFT20643.1	SPFH/Band 7/PHB domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	48,97	388	42,3	5,54
EFT21998.1	ROK family protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	48,34	271	29,1	6,35
EFT20553.1	cellulase (glycosyl hydrolase family 5) [Propionibacterium acnes HL045PA1]	48,28	493	53,1	6,38
EFT21987.1	glucose-6-phosphate isomerase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	48,21	560	61,4	5,33
EFT21169.1	LamB/YcsF family protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	48,05	256	26,5	5,57
EFT19608.1	ribosomal protein L23 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	48,04	102	11,3	10,13
WP_013069399.1	MULTISPECIES: ABC transporter ATP-binding protein [Propionibacteriaceae]	47,95	244	26,0	6,44
EFT20480.1	peroxiredoxin, Ohr subfamily [Propionibacterium acnes HL045PA1]	47,89	142	14,7	5,08
EFT21030.1	hypothetical protein HMPREF9566_01125 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	47,89	142	15,7	5,02
EFT20923.1	hypothetical protein HMPREF9566_01193 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	47,62	84	9,5	5,00
EFT21992.1	hypothetical protein HMPREF9566_00101 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	47,45	432	44,0	10,02
WP_002547880.1	MULTISPECIES: hypothetical protein [Propionibacteriaceae]	47,35	245	27,5	5,41
EFT20682.1	DsbA-like protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	47,17	265	28,6	7,96
EFT20554.1	hypothetical protein HMPREF9566_01647 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	47,15	386	40,8	4,91

Adaptation de souches acnéique et non acnéique de *Cutibacterium acnes* à un environnement sébum-like : Supplémentary data 1

EFT20284.1	aspartate--tRNA ligase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	47,03	606	66,5	5,22
EFT20089.1	hypothetical protein HMPREF9566_02016 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	47,02	151	16,4	4,49
EFT21764.1	ABC transporter, ATP-binding protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	46,80	344	36,9	5,94
WP_002548028.1	MULTISPECIES: translation initiation factor IF-3 [Propionibacteriaceae]	46,64	268	30,5	9,77
EFT20794.1	proline--tRNA ligase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	46,64	581	63,7	5,10
EFT20423.1	ribosomal protein L21 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	46,43	112	12,2	9,52
EFT19797.1	peptidyl-prolyl cis-trans isomerase, FKBP-type [Propionibacterium acnes HL045PA1]	46,24	279	29,1	9,10
EFT19613.1	ribosomal protein L16 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	46,04	139	15,7	10,55
EFT21651.1	thioredoxin-disulfide reductase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	46,00	350	37,2	4,65
EFT19616.1	ribosomal protein L14 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	45,90	122	13,5	9,94
EFT21034.1	preprotein translocase, SecE subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	45,83	216	23,5	5,25
EFT21085.1	transcriptional regulator, PadR family [Propionibacterium acnes HL045PA1]	45,55	191	21,4	6,64
WP_002524362.1	Fe-S cluster assembly protein SufD [Cutibacterium acnes]	45,36	366	39,6	5,38
EFT20965.1	NADH dehydrogenase subunit E [Propionibacterium acnes HL045PA1]	45,21	261	28,4	5,00
EFT19639.1	30S ribosomal protein S11 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	45,19	135	14,2	11,41
EFT20365.1	response regulator receiver domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	45,12	215	23,8	4,67
EFT21456.1	hypothetical protein HMPREF9566_01095 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	45,03	171	18,0	8,32
EFT21158.1	dihydroneopterin aldolase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	45,00	120	12,9	5,40
EFT19612.1	ribosomal protein S3 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	44,98	269	29,7	10,65
EFT19798.1	pseudouridylate synthase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	44,90	245	27,4	8,21
EFT20040.1	response regulator receiver domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	44,84	223	24,0	5,94
EFT21037.1	ribosomal protein L11 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	44,76	143	15,1	9,17
EFT21388.1	putative N-acetylglucosamine-6-phosphate deacetylase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	44,68	376	39,1	5,58
EFT21498.1	DegT/DnrJ/EryC1/StrS aminotransferase family protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	44,59	370	39,2	5,72
EFT19499.1	putative phosphomethylpyrimidine kinase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	44,57	267	27,9	5,03
EFT21791.1	succinate-semialdehyde dehydrogenase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	44,54	485	51,9	4,89
EFT22110.1	conserved carboxylase domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	44,47	497	54,7	5,50
EFT21939.1	SH3 domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	44,31	343	36,6	10,14
EFT21227.1	phosphate ABC transporter, phosphate-binding protein PstS [Propionibacterium acnes HL045PA1]	44,13	383	39,5	8,40
EFT19737.1	hypothetical protein HMPREF9566_02371 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	43,86	285	30,4	9,76
EFT19702.1	inosine-5'-monophosphate dehydrogenase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	43,45	504	53,7	5,48
EFT21331.1	uroporphyrinogen-III C-methyltransferase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	43,41	258	26,8	5,10
WP_002518460.1	MULTISPECIES: bifunctional riboflavin kinase/FAD synthetase [Propionibacteriaceae]	42,95	298	32,2	5,21
EFT20422.1	S1 RNA binding domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	42,84	803	88,6	7,66
EFT19536.1	nicotinate phosphoribosyltransferase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	42,60	446	47,4	5,85
EFT21256.1	glycine hydroxymethyltransferase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	42,57	491	52,9	6,06
EFT21008.1	hypothetical protein HMPREF9566_01152 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	42,55	188	20,5	10,13
EFT20487.1	carbamate kinase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	42,52	301	32,0	4,93
EFT21141.1	hypothetical protein HMPREF9566_00776 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	42,43	337	36,3	7,20
EFT21646.1	glycerol kinase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	42,33	515	56,8	5,02
EFT19638.1	30S ribosomal protein S13 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	42,28	123	14,0	10,92
WP_002513	MULTISPECIES: thioredoxin [Propionibacteriaceae]	42,15	121	13,4	4,64

Adaptation de souches acnéique et non acnéique de *Cutibacterium acnes* à un environnement sébum-like : Supplémentary data 1

226.1					
EFT20733.1	oligoribonuclease [Propionibacterium acnes HL045PA1]	42,08	202	22,5	5,16
EFT20499.1	methylmalonyl-CoA mutase large subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	41,84	729	80,1	5,49
EFT20157.1	hypothetical protein HMPREF9566_02084 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	41,80	244	26,9	4,22
EFT21276.1	hypothetical protein HMPREF9566_00911 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	41,28	172	18,5	4,73
EFT20107.1	transcriptional regulator, DeoR family [Propionibacterium acnes HL045PA1]	41,27	252	26,4	7,75
EFT20898.1	SH3 domain protein, partial [Propionibacterium acnes HL045PA1]	41,25	257	26,6	10,6 2
EFT20539.1	2,3,4,5-tetrahydropyridine-2,6-dicarboxylate N-succinyltransferase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	41,25	320	33,7	6,32
EFT19898.1	ATP synthase F1, gamma subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	41,08	314	34,5	5,55
EFT20531.1	acetyltransferase, GNAT family [Propionibacterium acnes HL045PA1]	40,96	166	18,9	6,34
EFT21042.1	DNA-directed RNA polymerase, beta' subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	40,91	129 3	143,3	6,95
EFT21040.1	ribosomal protein L7/L12 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	40,77	130	13,7	4,59
EFT21237.1	phosphoenolpyruvate-protein phosphotransferase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	40,75	557	57,7	4,92
EFT20929.1	NlpC/P60 family protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	40,72	388	40,4	10,6 4
EFT20356.1	hypothetical protein HMPREF9566_01781 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	40,70	172	19,4	5,31
EFT20789.1	transcription termination factor NusA [Propionibacterium acnes HL045PA1]	40,56	323	35,7	5,96
EFT20896.1	ErfK/YbiS/Ycfs/YnhG [Propionibacterium acnes HL045PA1]	40,36	384	41,2	8,63
EFT21499.1	oxidoreductase, NAD-binding domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	40,30	330	35,5	5,72
EFT20073.1	ATPase family associated with various cellular activities (AAA) [Propionibacterium acnes HL045PA1]	40,00	395	42,7	5,25
EFT21105.1	cyclic nucleotide-binding domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	39,92	243	26,2	9,00
EFT20829.1	signal recognition particle-docking protein FtsY [Propionibacterium acnes HL045PA1]	39,90	396	41,2	4,84
WP_002547 822.1	MULTISPECIES: arginine deiminase [Propionibacteriaceae]	39,86	414	45,7	5,24
EFT19687.1	putative glycoprotease GCP [Propionibacterium acnes HL045PA1]	39,77	347	36,0	5,08
EFT22089.1	response regulator receiver domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	39,73	224	24,3	5,07
EFT20963.1	NADH dehydrogenase, C subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	39,42	274	30,6	5,66
EFT21381.1	cold-shock DNA-binding domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	39,26	135	14,6	9,26
EFT19917.1	homoserine dehydrogenase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	39,00	441	46,6	5,26
EFT20919.1	peptidase dimerization domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	38,93	447	47,2	4,89
WP_002517 188.1	MULTISPECIES: 2-amino-4-hydroxy-6-hydroxymethylidihydropteridine diphosphokinase [Propionibacteriaceae]	38,92	185	20,1	4,72
EFT19979.1	L-lactate dehydrogenase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	38,20	322	34,0	5,49
EFT20187.1	FHA domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	38,02	192	20,4	4,79
WP_002516 994.1	MULTISPECIES: pyruvate dehydrogenase [Propionibacteriaceae]	37,82	579	62,1	6,33
EFT20665.1	transcriptional regulator, ArsR family [Propionibacterium acnes HL045PA1]	37,80	254	27,3	6,80
EFT19544.1	non-canonical purine NTP pyrophosphatase, RdgB/HAM1 family [Propionibacterium acnes HL045PA1]	37,75	204	22,0	5,22
EFT19730.1	ribosomal subunit interface protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	37,74	212	23,7	6,16
EFT21699.1	FemAB family protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	37,74	363	40,7	6,71
EFT19614.1	ribosomal protein L29 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	37,66	77	8,9	6,77
EFT19791.1	twin arginine-targeting protein translocase, TatA/E family [Propionibacterium acnes HL045PA1]	37,66	77	8,0	5,15
EFT20727.1	ATP-binding cassette protein, ChvD family [Propionibacterium acnes HL045PA1]	37,61	561	62,0	5,20
EFT20475.1	GTP-binding protein YchF [Propionibacterium acnes HL045PA1]	37,54	357	38,7	4,61
EFT19769.1	D-ala D-ala ligase N-terminal domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	37,53	365	39,2	5,36
EFT19877.1	glycosyltransferase, group 2 family protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	37,50	272	30,2	7,02
WP_002517	MULTISPECIES: 1-phosphofructokinase [Propionibacteriaceae]	37,34	316	32,6	5,25

Adaptation de souches acnéique et non acnéique de *Cutibacterium acnes* à un environnement sébum-like : Supplémentary data 1

521.1					
EFT21202.1	pyrroline-5-carboxylate reductase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	37,26	263	26,1	5,15
WP_075261084.1	aminodeoxychorismate lyase [Cutibacterium acnes]	37,24	290	30,9	5,01
EFT21278.1	hypothetical protein HMPREF9566_00913 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	37,23	137	14,4	9,61
EFT20500.1	LAO/AO transport system ATPase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	36,78	348	37,2	5,30
EFT19926.1	RNA polymerase sigma-70 factor [Propionibacterium acnes HL045PA1]	36,75	234	26,3	5,34
EFT20827.1	signal recognition particle protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	36,36	528	57,1	8,95
EFT20116.1	hypothetical protein HMPREF9566_02043 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	36,36	66	7,2	4,84
EFT21301.1	macro domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	36,26	171	18,0	5,55
EFT19763.1	peptide chain release factor 2 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	35,85	371	41,4	4,78
EFT19927.1	DoxX family protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	35,71	210	22,0	10,95
WP_002547903.1	MULTISPECIES: hypothetical protein [Propionibacteriaceae]	35,58	267	28,7	9,61
EFT21165.1	ATPase family associated with various cellular activities (AAA) [Propionibacterium acnes HL045PA1]	35,55	844	93,3	5,16
EFT20081.1	beta-ketoacyl-acyl-carrier-protein synthase III [Propionibacterium acnes HL045PA1]	35,54	332	35,3	5,82
WP_002522034.1	MULTISPECIES: haloacid dehalogenase [Propionibacteriaceae]	35,52	259	28,3	4,87
WP_002547753.1	MULTISPECIES: fructose bisphosphate aldolase [Propionibacteriaceae]	35,43	302	33,4	5,49
EFT20806.1	1-deoxy-D-xylulose 5-phosphate reductoisomerase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	35,38	407	42,4	5,03
EFT20336.1	aminomethyltransferase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	35,31	371	39,5	5,22
EFT22077.1	co-chaperone GrpE [Propionibacterium acnes HL045PA1]	35,29	221	24,3	4,34
EFT19543.1	tRNA nucleotidyltransferase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	35,04	254	27,1	5,26
EFT21389.1	iron dependent repressor DNA binding domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	35,00	240	26,3	4,87
EFT20761.1	dihydrodipicolinate reductase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	34,96	246	25,9	4,98
EFT20978.1	HpcH/HpaI aldolase/citrate lyase family protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	34,91	275	29,2	4,82
WP_002524305.1	MULTISPECIES: DoxX family protein [Propionibacteriaceae]	34,70	268	29,2	6,39
EFT21586.1	heavy metal-associated domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	34,62	130	12,9	5,22
EFT20124.1	ribonucleoside-diphosphate reductase, adenosylcobalamin-dependent [Propionibacterium acnes HL045PA1]	34,53	950	103,9	5,26
WP_002515485.1	MULTISPECIES: hypothetical protein [Propionibacteriaceae]	34,52	168	17,9	5,20
EFT21062.1	FHA domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	34,50	229	25,1	6,44
EFT21540.1	hypothetical protein HMPREF9566_00647 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	34,45	328	35,7	4,86
EFT19615.1	30S ribosomal protein S17 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	34,44	90	10,4	10,21
EFT20566.1	periplasmic binding protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	34,42	337	35,4	8,76
EFT19684.1	hydrolase, P-loop family [Propionibacterium acnes HL045PA1]	34,34	297	30,8	4,54
EFT20490.1	ACT domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	34,30	172	18,4	4,78
EFT20551.1	dihydrodipicolinate synthase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	34,13	293	30,7	4,93
EFT19916.1	threonine synthase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	34,08	358	37,4	5,15
EFT20820.1	succinate dehydrogenase or fumarate reductase, flavoprotein subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	34,07	675	75,7	6,58
EFT20612.1	cytosol aminopeptidase family, catalytic domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	34,06	508	52,1	5,05
EFT20597.1	hypothetical protein HMPREF9566_01691 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	33,98	256	28,1	10,29
EFT22070.1	deoxyribose-phosphate aldolase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	33,93	224	23,0	5,43
EFT20272.1	adenine phosphoribosyltransferase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	33,90	177	18,4	4,77

Adaptation de souches acnéique et non acnéique de *Cutibacterium acnes* à un environnement sébum-like : Supplémentary data 1

EFT21940.1	hydrolase, alpha/beta domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	33,73	415	46,1	5,52
EFT21109.1	hypothetical protein HMPREF9566_00743 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	33,71	178	18,2	8,68
WP_002548210.1	MULTISPECIES: ferrochelatase [Propionibacteriaceae]	33,67	683	74,0	5,12
EFT21648.1	putative sugar-binding domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	33,65	315	33,6	7,20
EFT20172.1	putative tryptophan 2,3-dioxygenase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	33,41	458	50,7	5,39
EFT20711.1	hypothetical protein HMPREF9566_01511 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	33,33	429	47,1	5,43
EFT20340.1	ATPase family associated with various cellular activities (AAA) [Propionibacterium acnes HL045PA1]	33,33	318	34,4	6,96
EFT20585.1	glutamine synthetase, type I [Propionibacterium acnes HL045PA1]	33,19	473	53,2	5,30
EFT20660.1	cysteine desulfurase, SufS subfamily [Propionibacterium acnes HL045PA1]	33,17	413	44,5	5,36
EFT20079.1	putative beta-ketoacyl-acyl-carrier-protein synthase II [Propionibacterium acnes HL045PA1]	33,10	423	43,8	5,14
WP_002513867.1	MULTISPECIES: RNA polymerase-binding protein RbpA [Propionibacteriaceae]	33,05	118	12,9	7,34
EFT19519.1	putative mannose-1-phosphate guanylyltransferase/mannose-6-phosphate isomerase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	32,96	358	38,3	5,30
EFT20921.1	amidophosphoribosyltransferase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	32,93	495	53,2	5,90
EFT19762.1	cell division ATP-binding protein FtsE [Propionibacterium acnes HL045PA1]	32,89	228	25,6	9,61
EFT20101.1	orotate phosphoribosyltransferase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	32,87	216	23,0	5,54
EFT19671.1	glutamine-fructose-6-phosphate transaminase (isomerizing) [Propionibacterium acnes HL045PA1]	32,85	615	67,0	5,33
EFT21324.1	cobalt transport protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	32,64	144	14,9	5,31
EFT22124.1	adenylosuccinate synthase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	32,41	432	47,3	5,33
EFT20550.1	O-methyltransferase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	32,26	217	23,3	4,68
EFT19778.1	pyrimidine-nucleoside phosphorylase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	32,17	429	44,7	4,98
EFT20179.1	threonine--tRNA ligase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	31,93	689	77,3	5,82
EFT21682.1	D-ala D-ala ligase N-terminal domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	31,75	315	32,7	5,02
EFT20530.1	phosphoribosyl transferase domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	31,74	167	18,3	4,73
EFT21243.1	CarD-like protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	31,68	161	18,2	5,49
EFT22061.1	succinate CoA transferase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	31,55	504	55,0	5,91
EFT20278.1	histidine--tRNA ligase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	31,28	454	50,2	6,20
EFT21147.1	ATP-dependent metalloproteinase HflB [Propionibacterium acnes HL045PA1]	31,10	717	77,2	5,57
EFT20862.1	ATP phosphoribosyltransferase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	30,99	284	30,6	5,06
EFT19896.1	ATP synthase F1, epsilon subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	30,82	146	16,0	5,55
EFT21929.1	uracil phosphoribosyltransferase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	30,77	208	22,6	5,16
EFT21197.1	hypothetical protein HMPREF9566_00832 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	30,66	212	23,2	5,59
EFT20945.1	dihydroxyacetone kinase, DhaK subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	30,63	333	34,7	4,98
EFT19932.1	putative phosphoglycerate dehydrogenase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	30,56	396	42,8	5,59
EFT20658.1	hypothetical protein HMPREF9566_01456 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	30,51	118	13,0	4,06
EFT19871.1	HAD hydrolase, family IIB [Propionibacterium acnes HL045PA1]	30,50	282	30,7	5,05
EFT21061.1	FHA domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	30,25	162	17,8	9,55
EFT19705.1	serine O-acetyltransferase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	30,00	190	20,4	9,85
EFT21399.1	putative regulatory protein (CxxC_CxxC_SSSS) [Propionibacterium acnes HL045PA1]	30,00	100	10,4	5,38
EFT22044.1	hypothetical protein HMPREF9566_00153 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	29,96	227	23,5	10,14
EFT20790.1	hypothetical protein HMPREF9566_01406 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	29,78	178	19,5	5,02
EFT22067.1	pyruvate, phosphate dikinase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	29,67	883	96,4	4,97
EFT20819.1	succinate dehydrogenase/fumarate reductase iron-sulfur subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	29,57	257	27,5	6,39
EFT21518.1	pyridine nucleotide-disulfide oxidoreductase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	29,57	460	49,6	5,88
EFT19517.1	glycosyltransferase, group 2 family protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	29,41	340	36,7	8,57

Adaptation de souches acnéique et non acnéique de *Cutibacterium acnes* à un environnement sébum-like : Supplementary data 1

EFT21279.1	hypothetical protein HMPREF9566_00914 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	29,35	184	20,3	9,76
EFT21840.1	hypothetical protein HMPREF9566_00582 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	29,31	174	19,9	6,30
EFT20345.1	UDP-N-acetylmuramoyl-L-alanyl-D-glutamate--2,6-diaminopimelate ligase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	29,26	499	52,2	4,93
EFT20627.1	Glu/Leu/Phe/Val dehydrogenase, dimerization domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	29,21	445	48,1	5,22
EFT22078.1	chaperone protein DnaJ [Propionibacterium acnes HL045PA1]	29,21	380	40,6	8,59
EFT20406.1	phosphoglycerate mutase family protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	29,03	248	26,9	6,13
EFT20100.1	orotidine 5'-phosphate decarboxylase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	28,81	236	24,3	5,41
EFT20757.1	hypothetical protein HMPREF9566_01373 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	28,37	557	60,8	5,58
EFT19852.1	ribose-phosphate 3-epimerase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	28,25	223	24,1	6,29
EFT21508.1	transcriptional regulator, DeoR family [Propionibacterium acnes HL045PA1]	28,06	253	26,9	6,86
EFT21009.1	antioxidant, AhpC/TSA family [Propionibacterium acnes HL045PA1]	27,95	161	17,4	5,91
WP_002522398.1	MULTISPECIES: universal stress protein [Propionibacteriaceae]	27,82	284	29,2	5,95
EFT20283.1	hypothetical protein HMPREF9566_02214 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	27,81	356	40,1	5,31
EFT20474.1	aminopeptidase I zinc metalloprotease (M18) [Propionibacterium acnes HL045PA1]	27,80	428	45,9	6,16
EFT20647.1	putative enoyl-(acyl carrier protein) reductase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	27,63	257	27,2	5,19
EFT20297.1	translation elongation factor P [Propionibacterium acnes HL045PA1]	27,51	189	21,1	5,07
EFT21718.1	lactate/malate dehydrogenase, NAD binding domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	27,49	331	34,7	5,92
EFT19584.1	phosphoglucomutase/phosphomannomutase, alpha/beta/alpha domain II [Propionibacterium acnes HL045PA1]	27,42	558	59,3	5,19
EFT21815.1	catalase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	27,33	483	54,3	5,52
EFT20533.1	putative NAD(P)(+) transhydrogenase (AB-specific), alpha subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	27,27	352	36,7	4,89
EFT19513.1	phosphoribosylaminoimidazole carboxylase, catalytic subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	27,04	196	20,4	8,50
EFT20841.1	ABC transporter, solute-binding protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	26,83	436	47,5	8,31
EFT19622.1	ribosomal protein L18 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	26,77	127	13,7	10,93
EFT21142.1	inorganic diphosphatase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	26,63	184	20,7	4,42
EFT21284.1	ABC transporter, ATP-binding protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	26,50	366	39,7	5,40
EFT22020.1	cellulase (glycosyl hydrolase family 5) [Propionibacterium acnes HL045PA1]	26,40	500	54,0	6,71
EFT19775.1	transcriptional regulator, IclR family, C-terminal domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	26,36	239	24,9	10,81
WP_002514214.1	MULTISPECIES: tyrosine--tRNA ligase [Propionibacteriaceae]	26,32	418	46,2	5,73
EFT20440.1	hypothetical protein HMPREF9566_01722 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	26,15	218	23,1	6,04
EFT21238.1	phosphocarrier, HPr family [Propionibacterium acnes HL045PA1]	26,14	88	9,0	4,75
EFT19725.1	ribosomal protein S12 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	26,02	123	13,6	11,50
EFT21329.1	cob(I)yrinic acid a,c-diamide adenosyltransferase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	25,98	204	22,8	5,58
EFT20308.1	hypothetical protein HMPREF9566_02239 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	25,78	256	27,2	9,22
EFT21191.1	glutamyl-tRNA ^{Glu} reductase domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	25,78	446	47,1	5,21
EFT21580.1	oxidoreductase, short chain dehydrogenase/reductase family protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	25,65	269	29,2	6,32
EFT20210.1	phosphoglucomutase, alpha-D-glucose phosphate-specific [Propionibacterium acnes HL045PA1]	25,60	543	58,5	5,01
EFT21595.1	4-phosphoerythronate dehydrogenase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	25,55	321	34,1	5,10
EFT20431.1	glutamate-5-semialdehyde dehydrogenase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	25,54	415	44,0	5,24
EFT21649.1	trypsin [Propionibacterium acnes HL045PA1]	25,51	341	33,9	9,11
EFT21054.1	lysine--tRNA ligase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	25,51	494	55,2	5,02
EFT19515.1	cell envelope-like function transcriptional attenuator common domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	25,49	306	32,9	9,54

Adaptation de souches acnéique et non acnéique de *Cutibacterium acnes* à un environnement sébum-like : Supplémentary data 1

EFT20964.1	NADH dehydrogenase subunit D [Propionibacterium acnes HL045PA1]	25,40	433	48,0	5,10
EFT20803.1	TENA/THI-4 family protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	25,10	239	26,6	4,63
EFT20026.1	prolyl aminopeptidase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	25,07	335	37,8	4,87
EFT21185.1	glutamate-1-semialdehyde-2,1-aminomutase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	25,00	436	45,4	4,94
EFT20303.1	methionine adenosyltransferase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	24,94	397	42,2	5,05
EFT21913.1	NAD(P)H quinone oxidoreductase, PIG3 family [Propionibacterium acnes HL045PA1]	24,92	333	35,2	5,44
EFT20371.1	sortase family protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	24,88	217	22,9	9,26
EFT21521.1	hypothetical protein HMPREF9566_00628 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	24,82	137	15,3	4,92
EFT21443.1	UDP-N-acetylglucosamine diphosphorylase/glucosamine-1-phosphate N-acetyltransferase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	24,77	432	45,7	4,82
EFT21271.1	RNA methyltransferase, TrmH family, group 3 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	24,53	318	32,8	10,0 2
EFT19573.1	basic membrane protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	24,53	318	33,5	8,13
EFT21104.1	endoribonuclease L-PSP [Propionibacterium acnes HL045PA1]	24,50	151	14,9	4,81
EFT20666.1	ABC transporter, solute-binding protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	24,46	368	39,8	8,46
EFT21513.1	UDP-N-acetylglucosamine 2-epimerase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	24,37	357	38,5	5,36
EFT21294.1	glycine C-acetyltransferase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	24,37	394	42,9	5,36
EFT21205.1	uroporphyrinogen-III synthase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	24,34	571	60,6	5,29
WP_002516 995.1	MULTISPECIES: translation initiation factor IF-2 [Propionibacteriaceae]	24,27	964	101,3	8,63
EFT19599.1	glutamate--tRNA ligase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	24,15	472	53,6	5,22
EFT19598.1	glutamine--tRNA ligase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	24,07	565	63,8	5,78
EFT21541.1	putative streptolysin associated protein SagB [Propionibacterium acnes HL045PA1]	24,01	304	32,6	7,42
EFT20351.1	UDP-N-acetylmuramate--L-alanine ligase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	23,78	471	49,4	5,05
EFT20441.1	IMP dehydrogenase family protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	23,73	493	53,0	5,82
EFT19568.1	isocitrate dehydrogenase, NADP-dependent [Propionibacterium acnes HL045PA1]	23,57	734	79,9	4,89
EFT21387.1	putative phosphoserine transaminase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	23,51	387	42,0	5,03
EFT21195.1	DNA repair protein RadA [Propionibacterium acnes HL045PA1]	23,44	465	49,2	8,62
WP_002515 854.1	MULTISPECIES: glycosyltransferase family 4 protein [Propionibacteriaceae]	23,18	371	40,0	7,18
EFT21161.1	putative cell division topological specificity factor MinE [Propionibacterium acnes HL045PA1]	23,11	225	24,9	8,72
WP_002548 047.1	MULTISPECIES: histidinol-phosphate transaminase [Propionibacteriaceae]	23,01	352	38,4	5,20
EFT21232.1	D-tyrosyl-tRNA(Tyr) deacylase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	22,76	145	15,4	6,16
EFT21539.1	putative YcaO-like family [Propionibacterium acnes HL045PA1]	22,62	442	48,4	6,54
EFT21638.1	hypothetical protein HMPREF9566_00379 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	22,61	230	24,6	4,40
EFT21245.1	response regulator receiver domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	22,57	226	25,2	5,74
EFT20287.1	alanine--tRNA ligase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	22,53	892	95,7	5,21
EFT20132.1	RNA polymerase sigma factor RpoD [Propionibacterium acnes HL045PA1]	22,50	511	55,6	6,42
EFT19850.1	preprotein translocase, SecA subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	22,49	898	101,3	5,26
EFT21967.1	aspartate kinase, monofunctional class [Propionibacterium acnes HL045PA1]	22,41	424	44,8	5,11
EFT20042.1	glycine--tRNA ligase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	22,33	506	57,2	6,99
WP_002547 930.1	MULTISPECIES: TrkA family potassium uptake protein [Propionibacteriaceae]	22,27	220	24,1	6,57
EFT21593.1	glycerol-3-phosphate dehydrogenase, anaerobic, B subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	22,15	447	46,5	6,21
EFT20248.1	N-acetylmuramic acid 6-phosphate etherase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	22,04	304	31,3	5,24
EFT21765.1	response regulator receiver domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	22,02	218	23,8	5,07
WP_002517 883.1	MULTISPECIES: transcriptional regulator NrdR [Propionibacteriaceae]	22,02	168	19,3	8,27
EFT21314.1	precorrin-4 C(11)-methyltransferase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	21,98	323	35,0	6,05

Adaptation de souches acnéique et non acnéique de *Cutibacterium acnes* à un environnement sébum-like : Supplémentary data 1

EFT20265.1	DNA-binding regulatory protein, YebC/PmpR family [Propionibacterium acnes HL045PA1]	21,97	264	28,8	4,78
WP_002517988.1	MULTISPECIES: methionyl-tRNA formyltransferase [Propionibacteriaceae]	21,90	315	33,1	5,52
EFT21302.1	oxidoreductase, zinc-binding dehydrogenase family protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	21,89	338	36,2	5,12
EFT19883.1	dihydrolipoyl dehydrogenase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	21,84	467	49,7	5,66
EFT21686.1	CobQ/CobB/MinD/ParA nucleotide binding domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	21,82	330	35,5	5,58
EFT20683.1	Anticodon-binding domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	21,72	870	97,3	5,24
EFT19851.1	hypothetical protein HMPREF9566_02240 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	21,71	281	29,8	9,66
EFT20044.1	succinate dehydrogenase or fumarate reductase, flavoprotein subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	21,69	710	78,1	7,97
EFT19803.1	CTP synthase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	21,53	562	60,7	6,74
EFT20615.1	hypothetical protein HMPREF9566_01709 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	21,51	251	28,2	11,12
EFT21448.1	ribosomal protein L25, Ctc-form [Propionibacterium acnes HL045PA1]	21,46	205	22,3	4,65
EFT21716.1	DNA gyrase, A subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	21,44	891	98,7	5,39
EFT22126.1	adenylosuccinate lyase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	21,38	477	52,2	5,22
EFT21496.1	hypothetical protein HMPREF9566_00603 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	21,32	258	26,9	8,40
EFT20434.1	iojap-like protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	20,90	134	15,2	4,93
EFT20018.1	hypothetical protein HMPREF9566_01943 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	20,74	405	43,2	5,94
EFT21229.1	polyphosphate kinase 1 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	20,68	701	79,1	6,10
EFT20719.1	acyl-CoA thioester hydrolase, YbgC/YbaW family [Propionibacterium acnes HL045PA1]	20,28	281	30,9	6,42
EFT20342.1	S-adenosyl-methyltransferase MraW [Propionibacterium acnes HL045PA1]	20,18	337	37,2	6,40
EFT20976.1	polyprenyl synthetase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	20,06	324	34,7	4,86
EFT21233.1	hypothetical protein HMPREF9566_00868 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	19,88	166	18,6	4,54
EFT19827.1	putative hydrolase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	19,87	453	50,0	4,74
EFT20721.1	AMP-binding enzyme [Propionibacterium acnes HL045PA1]	19,84	635	69,5	7,06
EFT20429.1	Obg family GTPase CgtA [Propionibacterium acnes HL045PA1]	19,80	505	53,9	5,15
EFT21543.1	ABC transporter, ATP-binding protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	19,75	314	33,5	5,47
WP_002516545.1	MULTISPECIES: 5-(carboxyamino)imidazole ribonucleotide synthase [Propionibacteriaceae]	19,74	390	41,9	5,05
EFT21974.1	polysaccharide deacetylase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	19,52	497	52,5	8,85
EFT20874.1	hypothetical protein HMPREF9566_01281 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	19,50	159	17,1	4,91
EFT21685.1	ParB-like protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	19,48	308	34,4	5,11
EFT19894.1	ATP:cob(I)alamin adenosyltransferase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	19,46	221	24,1	4,81
EFT19908.1	Sua5/YciO/YrdC/YwIC family protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	19,31	290	30,0	4,23
EFT20159.1	TrkA N-terminal domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	19,18	219	23,8	4,91
WP_023031405.1	MULTISPECIES: long-chain fatty acid--CoA ligase [Propionibacteriaceae]	18,94	644	70,9	6,09
EFT22125.1	phosphoribosylamine--glycine ligase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	18,91	439	45,3	4,83
EFT20690.1	endopeptidase Clp [Propionibacterium acnes HL045PA1]	18,91	201	21,6	4,87
EFT20689.1	endopeptidase Clp [Propionibacterium acnes HL045PA1]	18,85	244	26,6	4,89
EFT21194.1	hypothetical protein HMPREF9566_00829 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	18,85	366	40,2	6,25
EFT20455.1	oxidoreductase, aldo/keto reductase family protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	18,82	287	31,5	5,30
EFT20228.1	hypothetical protein HMPREF9566_02159 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	18,72	203	21,8	4,41
EFT20118.1	diaminopimelate epimerase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	18,68	273	29,8	5,45
EFT20261.1	histidinol-phosphate transaminase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	18,62	376	41,1	5,59
WP_002522288.1	MULTISPECIES: hypothetical protein [Propionibacteriaceae]	18,51	308	32,5	5,81
EFT21579.1	apurinic endonuclease (APN1) [Propionibacterium acnes HL045PA1]	18,49	265	27,8	5,35

Adaptation de souches acnéique et non acnéique de *Cutibacterium acnes* à un environnement sébum-like : Supplémentary data 1

EFT20264.1	bifunctional HisA/TrpF protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	18,43	255	26,8	4,88
EFT21173.1	TIGR01777 family protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	18,39	299	32,5	6,95
EFT19800.1	CobQ/CobB/MinD/ParA nucleotide binding domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	18,36	305	32,9	4,91
EFT21474.1	putative dihydroorotate dehydrogenase 2 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	18,35	327	34,7	4,64
EFT21033.1	aminotransferase, class I/II [Propionibacterium acnes HL045PA1]	18,29	421	45,7	6,27
EFT21395.1	UTP--glucose-1-phosphate uridylyltransferase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	18,28	465	51,1	4,79
EFT21966.1	transglycosylase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	18,10	840	88,8	9,35
EFT21047.1	bacterial cytochrome ubiquinol oxidase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	17,98	506	55,8	8,73
EFT19574.1	ABC transporter, ATP-binding protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	17,96	529	56,8	5,35
EFT19495.1	TQXA domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	17,92	452	47,9	5,53
EFT20922.1	phosphoribosylformylglycinamide cyclo-ligase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	17,75	355	37,0	4,72
EFT21236.1	oxidoreductase, short chain dehydrogenase/reductase family protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	17,55	245	25,7	5,43
EFT20966.1	NADH oxidoreductase (quinone), F subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	17,34	444	48,5	6,06
EFT19567.1	putative formyltetrahydrofolate deformylase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	17,31	283	31,2	6,46
EFT21471.1	glycosyltransferase, group 1 family protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	17,14	391	43,1	8,94
EFT20816.1	signal peptidase I [Propionibacterium acnes HL045PA1]	16,79	274	29,7	8,07
EFT21558.1	serine--tRNA ligase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	16,75	424	46,5	5,24
WP_002518103.1	MULTISPECIES: oligopeptide transporter, OPT family [Propionibacteriaceae]	16,62	662	68,0	8,92
EFT22068.1	FHA domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	16,62	391	41,2	4,49
EFT21661.1	transketolase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	16,59	687	73,8	5,01
EFT20011.1	putative chaperone protein DnaJ [Propionibacterium acnes HL045PA1]	16,58	392	41,8	6,38
EFT22069.1	hypothetical protein HMPREF9566_00179 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	16,53	242	27,0	5,21
EFT19881.1	putative UDP-N-acetylglucosamine 1-carboxyvinyltransferase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	16,43	487	53,7	5,38
EFT20967.1	NADH dehydrogenase (quinone), G subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	16,38	812	86,5	5,68
EFT20335.1	glycine cleavage system H protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	16,26	123	13,0	3,95
EFT20094.1	aspartate carbamoyltransferase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	16,24	314	34,7	5,49
EFT20481.1	DJ-1/PfpI family protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	16,16	229	24,5	5,00
EFT20914.1	phosphoribosylformylglycinamide synthase II [Propionibacterium acnes HL045PA1]	16,13	750	79,3	4,68
EFT20280.1	acetyltransferase, GNAT family [Propionibacterium acnes HL045PA1]	16,04	187	21,3	7,46
WP_015588616.1	MULTISPECIES: 6-phosphofructokinase [Propionibacteriaceae]	15,92	402	42,0	7,71
EFT21505.1	putative ATP synthase F0, A subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	15,82	670	68,2	6,54
EFT20730.1	hypothetical protein HMPREF9566_01530 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	15,78	621	67,0	4,93
EFT21700.1	R3H domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	15,76	203	22,2	4,17
EFT21052.1	DNA-binding helix-turn-helix protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	15,72	369	41,5	5,88
EFT20768.1	glycine betaine/L-proline transport ATP binding subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	15,72	439	48,2	5,41
WP_002550607.1	MULTISPECIES: cysteine--tRNA ligase [Propionibacteriaceae]	15,55	476	52,7	5,88
EFT20854.1	phenylalanine--tRNA ligase, beta subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	15,49	839	89,2	5,15
EFT19587.1	hypothetical protein HMPREF9566_02627 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	15,42	240	26,4	5,22
EFT20593.1	PTS system, glucose subfamily, IIA component [Propionibacterium acnes HL045PA1]	15,24	164	16,8	4,41
EFT20152.1	hypothetical protein HMPREF9566_02079 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	15,04	359	38,5	5,08
WP_002519413.1	MULTISPECIES: argininosuccinate lyase [Propionibacteriaceae]	14,96	468	50,5	5,15
EFT21963.1	ABC transporter, substrate-binding protein, family 5 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	14,95	555	60,5	7,56
EFT19506.1	carboxyl transferase domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	14,89	524	57,3	5,49

Adaptation de souches acnéique et non acnéique de *Cutibacterium acnes* à un environnement sébum-like : Supplémentary data 1

EFT21678.1	hypothetical protein HMPREF9566_00419 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	14,83	112 6	125,3	5,34
EFT20912.1	membrane alanyl aminopeptidase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	14,81	844	94,4	5,55
EFT20201.1	hypothetical protein HMPREF9566_02132 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	14,79	338	37,0	4,70
EFT19990.1	ribosomal protein S20 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	14,77	88	9,7	11,6 9
EFT22122.1	transcriptional regulator, GntR family [Propionibacterium acnes HL045PA1]	14,75	244	26,8	5,82
EFT20346.1	UDP-N-acetylmuramoyl-tripeptide--D-alanyl-D-alanine ligase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	14,64	485	51,3	5,31
EFT20325.1	polyprenyl synthetase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	14,52	365	39,2	5,10
EFT20419.1	nucleoside diphosphate kinase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	14,49	138	15,3	6,39
EFT21627.1	nucleotidyl transferase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	14,39	278	30,2	4,77
WP_002550 628.1	MULTISPECIES: S-ribosylhomocysteine lyase [Propionibacteriaceae]	14,29	154	17,1	5,63
EFT20737.1	glycosyl hydrolase family 3 N-terminal domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	14,24	344	36,5	9,09
EFT21494.1	hypothetical protein HMPREF9566_00601 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	14,13	375	42,2	6,70
WP_002547 844.1	MULTISPECIES: DNA-binding response regulator [Propionibacteriaceae]	13,99	143	14,9	4,87
EFT19682.1	DEAD/DEAH box helicase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	13,85	491	52,5	8,12
EFT19985.1	leucine--tRNA ligase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	13,68	826	92,4	5,17
EFT20491.1	oxidoreductase, aldo/keto reductase family protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	13,66	322	34,8	4,83
WP_032496 461.1	MULTISPECIES: formate--tetrahydrofolate ligase [Propionibacteriaceae]	13,63	565	59,9	6,43
EFT20077.1	pyridoxal phosphate enzyme, YggS family [Propionibacterium acnes HL045PA1]	13,13	198	21,8	5,11
EFT21706.1	chromosomal replication initiator protein DnaA [Propionibacterium acnes HL045PA1]	13,08	474	53,3	5,31
EFT19910.1	peptide chain release factor 1 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	13,02	361	39,8	5,33
EFT20054.1	putative alpha,alpha-trehalose-phosphate synthase (UDP-forming) [Propionibacterium acnes HL045PA1]	12,85	467	52,8	6,43
EFT20970.1	NADH-ubiquinone/plastoquinone oxidoreductase chain 6 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	12,68	284	29,6	7,66
EFT21401.1	MoeA N-terminal region (domain I and II) [Propionibacterium acnes HL045PA1]	12,64	435	45,6	5,15
EFT19559.1	phosphoribosylaminoimidazolecarboxamide formyltransferase/IMP cyclohydrolase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	12,60	516	55,0	5,40
EFT21124.1	DNA topoisomerase I [Propionibacterium acnes HL045PA1]	12,59	929	102,5	6,99
WP_002516 074.1	MULTISPECIES: glycerophosphoryl diester phosphodiesterase [Propionibacteriaceae]	12,50	248	27,4	5,07
EFT20577.1	glutamine synthetase, beta-grasp domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	12,47	433	48,2	5,36
EFT21886.1	Ribbon-helix-helix protein, CopG family [Propionibacterium acnes HL045PA1]	11,94	201	21,8	10,4 0
EFT22132.1	BadF/BadG/BcrA/BcrD ATPase family protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	11,67	317	32,9	5,33
EFT19808.1	NAD(+)/NADH kinase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	11,64	318	34,9	6,14
EFT19500.1	oxidoreductase, short chain dehydrogenase/reductase family protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	11,48	244	26,0	6,21
EFT20164.1	aconitate hydratase 1 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	11,26	888	96,3	4,89
EFT19841.1	hypothetical protein HMPREF9566_02354 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	11,17	188	20,8	5,16
EFT21850.1	peptidase M16 inactive domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	11,11	423	45,7	5,16
EFT21812.1	putative aspartate ammonia-lyase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	11,09	451	49,2	4,83
EFT20714.1	membrane alanyl aminopeptidase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	10,92	870	96,8	4,93
EFT21032.1	UDP-N-acetylenolpyruvoylglucosamine reductase domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	10,90	376	39,8	5,02
EFT21714.1	mannose-6-phosphate isomerase, class I [Propionibacterium acnes HL045PA1]	10,63	395	42,1	4,81
EFT21763.1	efflux ABC transporter, permease protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	10,57	823	87,1	8,13
EFT20217.1	1,4-alpha-glucan branching enzyme [Propionibacterium acnes HL045PA1]	10,56	644	73,5	5,10

Adaptation de souches acnéique et non acnéique de *Cutibacterium acnes* à un environnement sébum-like : Supplémentary data 1

EFT19765.1	FtsK/SpoIIIE family protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	10,53	788	84,7	5,78
EFT21715.1	DNA gyrase, B subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	10,51	685	76,0	5,19
WP_002550824.1	MULTISPECIES: tryptophan--tRNA ligase [Propionibacteriaceae]	10,47	363	39,6	6,11
EFT20087.1	pyruvate dehydrogenase (acetyl-transferring), homodimeric type [Propionibacterium acnes HL045PA1]	10,24	928	102,8	5,54
EFT19920.1	oxoglutarate dehydrogenase (succinyl-transferring), E1 component [Propionibacterium acnes HL045PA1]	9,95	123 6	136,7	6,71
EFT19783.1	ketol-acid reductoisomerase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	9,94	342	37,3	5,24
EFT19658.1	tRNA (guanine-N(7)-)-methyltransferase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	9,87	223	24,6	6,90
EFT19864.1	ribosome biogenesis GTPase Der [Propionibacterium acnes HL045PA1]	9,87	456	49,8	6,68
WP_002517349.1	MULTISPECIES: CCA tRNA nucleotidyltransferase [Propionibacteriaceae]	9,62	499	56,3	6,43
EFT21793.1	phosphorylase, glycogen/starch/alpha-glucan family [Propionibacterium acnes HL045PA1]	9,58	762	87,1	5,22
EFT20545.1	succinyl-diaminopimelate desuccinylase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	9,47	359	39,5	5,24
WP_002515562.1	MULTISPECIES: elongation factor 4 [Propionibacteriaceae]	9,17	611	66,8	5,41
EFT20687.1	WD40-like protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	8,93	108 6	118,6	5,15
EFT21585.1	copper-exporting ATPase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	8,91	752	78,0	5,60
EFT20495.1	nucleotide sugar dehydrogenase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	8,51	376	41,5	5,48
EFT19931.1	histidinol-phosphate phosphatase HisN [Propionibacterium acnes HL045PA1]	8,40	262	28,4	5,36
EFT20712.1	DNA ligase (NAD+) [Propionibacterium acnes HL045PA1]	7,84	740	81,0	5,38
EFT21137.1	hypothetical protein HMPREF9566_00772 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	7,72	311	32,6	4,82
EFT20464.1	hypothetical protein HMPREF9566_01557 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	7,45	671	74,1	4,94
WP_032496504.1	MULTISPECIES: AI-2E family transporter [Propionibacteriaceae]	7,27	344	35,8	8,70
EFT21058.1	penicillin-binding protein, transpeptidase domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	7,16	475	50,6	9,54
WP_002515617.1	MULTISPECIES: ribonuclease Y [Propionibacteriaceae]	7,01	542	59,5	5,39
EFT19673.1	YjeF domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	6,44	481	49,8	4,81
WP_002516881.1	MULTISPECIES: ABC transporter ATP-binding protein [Propionibacteriaceae]	6,39	532	57,3	6,10
EFT21594.1	glycerol-3-phosphate dehydrogenase, anaerobic, A subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	6,07	544	59,4	5,69
EFT20215.1	phosphotransferase system, EIIB [Propionibacterium acnes HL045PA1]	6,02	681	71,6	5,52
EFT19579.1	methionine--tRNA ligase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	5,42	554	61,5	5,00
EFT21920.1	galactokinase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	3,89	411	43,2	5,00

Adaptation de souches acnéique et non acnéique de *Cutibacterium acnes* à un environnement sébum-like : Supplémentary data 1

Cutibacterium acnes RT4 HL045PA1/HM-516 (Acneic strain) Proteins identified in the 3 replicates RCM

Accession	Description	ΣCover age	# AAs	MW [kDa]	calc. pI
EFT21984.1	ferritin-like protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	95,45	176	19,0	4,84
EFT21497.1	bacterial transferase hexapeptide repeat protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	89,76	205	21,7	4,82
EFT19634.1	adenylate kinase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	88,36	189	20,9	5,12
EFT20016.1	DoxX family protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	87,22	133	13,7	7,97
EFT20208.1	methylmalonyl-CoA epimerase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	84,21	152	16,8	5,85
EFT20412.1	glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, type I [Propionibacterium acnes HL045PA1]	83,88	335	35,9	5,76
EFT20309.1	hypothetical protein HMPREF9566_01734 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	83,83	371	39,1	6,47
EFT20632.1	ribosome recycling factor [Propionibacterium acnes HL045PA1]	80,98	184	20,9	5,59
EFT20414.1	triose-phosphate isomerase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	80,31	259	27,4	5,03
EFT19697.1	chaperonin GroL [Propionibacterium acnes HL045PA1]	80,04	531	56,4	4,87
EFT21040.1	ribosomal protein L7/L12 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	80,00	130	13,7	4,59
EFT20413.1	phosphoglycerate kinase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	79,60	402	42,2	5,15
EFT20825.1	ribosomal protein S16 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	79,59	147	15,9	6,60
EFT20618.1	iron-sulfur cluster assembly accessory protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	79,49	117	12,5	4,60
EFT20661.1	FeS assembly ATPase SufC [Propionibacterium acnes HL045PA1]	78,21	257	28,0	5,27
EFT19595.1	translation elongation factor Tu [Propionibacterium acnes HL045PA1]	76,57	397	44,1	5,53
EFT20153.1	hypothetical protein HMPREF9566_02080 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	76,53	98	11,0	4,37
EFT21250.1	phosphoglycerate mutase 1 family [Propionibacterium acnes HL045PA1]	73,09	249	28,0	6,24
EFT21559.1	hypothetical protein HMPREF9566_00300 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	72,79	272	29,7	5,02
EFT19593.1	succinate-CoA ligase, alpha subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	72,73	297	30,6	6,14
EFT21039.1	ribosomal protein L10 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	72,55	204	20,9	5,50
EFT22107.1	fructose-bisphosphate aldolase, class II [Propionibacterium acnes HL045PA1]	72,14	341	36,8	5,22
EFT21351.1	chaperonin GroL [Propionibacterium acnes HL045PA1]	71,88	544	56,8	4,74
EFT21503.1	oxidoreductase, short chain dehydrogenase/reductase family protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	71,43	266	28,5	4,72
EFT19621.1	ribosomal protein L6 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	71,11	180	19,8	9,57
EFT21499.1	oxidoreductase, NAD-binding domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	70,91	330	35,5	5,72
EFT20461.1	prokaryotic transcription elongation factor, GreA/GreB domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	70,24	168	18,3	4,41
EFT19563.1	tetrahydrofolate dehydrogenase/cyclohydrolase, NAD(P)-binding domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	70,03	287	30,3	6,23
EFT20616.1	PspA/IM30 family protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	69,66	267	29,5	5,30
WP_002514883.1	MULTISPECIES: 30S ribosomal protein S7 [Propionibacteriaceae]	69,23	156	17,6	10,35
EFT19607.1	50S ribosomal protein L4 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	69,10	301	32,3	8,73
EFT20358.1	DivIVA domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	68,98	361	40,1	5,25
EFT22113.1	methylmalonyl-CoA carboxyltransferase 1.3S subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	68,33	120	11,6	4,67
EFT19535.1	DNA-binding protein HB1 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	68,13	91	9,6	9,82
EFT19608.1	ribosomal protein L23 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	67,65	102	11,3	10,13
EFT20310.1	peptidyl-prolyl cis-trans isomerase, cyclophilin-type [Propionibacterium acnes HL045PA1]	67,65	170	18,4	5,73
EFT20664.1	FeS assembly protein SufB [Propionibacterium acnes HL045PA1]	67,43	482	53,5	5,54
EFT20794.1	proline--tRNA ligase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	67,30	581	63,7	5,10
EFT21459.1	phosphopyruvate hydratase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	66,90	426	45,5	4,70

Adaptation de souches acnéique et non acnéique de *Cutibacterium acnes* à un environnement sébum-like : Supplémentary data 1

EFT21163.1	hypothetical protein HMPREF9566_00798 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	66,67	105	11,8	8,62
EFT20080.1	acyl carrier protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	66,67	81	9,0	4,03
EFT22076.1	chaperone protein DnaK [Propionibacterium acnes HL045PA1]	65,96	617	66,3	4,78
EFT19727.1	translation elongation factor G [Propionibacterium acnes HL045PA1]	65,57	697	76,6	5,02
EFT21990.1	oxidoreductase, aldo/keto reductase family protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	65,57	273	29,7	4,94
EFT20110.1	RecA protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	65,52	348	37,1	5,40
EFT19641.1	DNA-directed RNA polymerase, alpha subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	65,09	338	36,8	4,50
EFT19605.1	ribosomal protein S10 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	65,05	103	11,7	9,42
EFT19573.1	basic membrane protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	64,78	318	33,5	8,13
EFT21038.1	ribosomal protein L1 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	64,22	232	24,7	8,95
WP_002518130.1	MULTISPECIES: ornithine carbamoyltransferase [Propionibacteriaceae]	63,77	334	36,6	5,95
EFT21247.1	phosphate transport system regulatory protein PhoU [Propionibacterium acnes HL045PA1]	63,51	222	24,4	4,82
EFT19696.1	chaperonin GroS [Propionibacterium acnes HL045PA1]	63,27	98	10,6	4,92
EFT20498.1	methylmalonyl-CoA mutase, small subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	63,21	636	69,1	4,97
EFT19642.1	ribosomal protein L17 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	63,13	179	19,2	9,44
WP_002513226.1	MULTISPECIES: thioredoxin [Propionibacteriaceae]	62,81	121	13,4	4,64
WP_023031321.1	MULTISPECIES: pyridoxal 5'-phosphate synthase lyase subunit PdxS [Propionibacteriaceae]	62,50	304	31,7	5,12
EFT20762.1	guanosine pentaphosphate synthetase I/polyribonucleotide nucleotidyltransferase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	62,21	733	78,9	4,86
EFT20082.1	hypothetical protein HMPREF9566_02009 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	62,07	290	30,1	5,21
EFT21898.1	hypothetical protein HMPREF9566_00001, partial [Propionibacterium acnes HL045PA1]	61,61	336	34,5	10,15
EFT21631.1	fumarate hydratase, class II [Propionibacterium acnes HL045PA1]	61,54	468	50,7	5,78
EFT21238.1	phosphocarrier, HPr family [Propionibacterium acnes HL045PA1]	61,36	88	9,0	4,75
EFT20944.1	dihydroxyacetone kinase, L subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	61,01	218	22,1	5,05
EFT19611.1	ribosomal protein L22 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	60,78	153	16,7	11,06
EFT19606.1	50S ribosomal protein L3 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	60,54	223	23,5	10,04
EFT22129.1	peroxiredoxin [Propionibacterium acnes HL045PA1]	60,43	187	20,8	4,70
EFT19618.1	ribosomal protein L5 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	59,52	210	23,8	9,80
EFT20211.1	thioredoxin [Propionibacterium acnes HL045PA1]	59,11	313	33,1	4,77
EFT20207.1	hypothetical protein HMPREF9566_02138 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	59,10	445	48,5	5,07
EFT21212.1	oxidoreductase, short chain dehydrogenase/reductase family protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	59,09	264	28,2	7,08
EFT21605.1	transcriptional regulator, TetR family [Propionibacterium acnes HL045PA1]	59,07	215	23,4	6,15
EFT19623.1	ribosomal protein S5 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	58,60	215	22,6	9,98
EFT22130.1	phosphoribosylaminoimidazolesuccinocarboxamide synthase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	58,57	420	46,4	4,79
EFT21227.1	phosphate ABC transporter, phosphate-binding protein PstS [Propionibacterium acnes HL045PA1]	58,49	383	39,5	8,40
WP_015588713.1	arginine--tRNA ligase [Cutibacterium acnes]	58,45	556	61,1	5,06
EFT19899.1	ATP synthase F1, alpha subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	58,35	545	58,9	5,14
EFT19640.1	ribosomal protein S4 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	58,21	201	23,2	9,98
WP_002547932.1	MULTISPECIES: pyrophosphate--fructose-6-phosphate 1-phosphotransferase [Propionibacteriaceae]	58,15	399	42,9	5,06
EFT21256.1	glycine hydroxymethyltransferase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	58,04	491	52,9	6,06
EFT20359.1	C4-type zinc finger protein, DksA/TraR family [Propionibacterium acnes HL045PA1]	57,86	159	17,2	4,86
EFT21938.1	hypothetical protein HMPREF9566_00045 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	57,56	271	29,1	4,21

Adaptation de souches acnéique et non acnéique de *Cutibacterium acnes* à un environnement sébum-like : Supplémentary data 1

EFT19901.1	ATP synthase F0, B subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	57,07	184	20,1	4,79
EFT20093.1	pyrimidine operon regulatory protein/uracil phosphoribosyltransferase PyrR [Propionibacterium acnes HL045PA1]	57,07	191	20,9	5,69
EFT21565.1	ferritin-like protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	56,98	172	19,0	4,34
EFT20634.1	translation elongation factor Ts [Propionibacterium acnes HL045PA1]	56,67	270	28,5	5,14
EFT21085.1	transcriptional regulator, PadR family [Propionibacterium acnes HL045PA1]	56,54	191	21,4	6,64
EFT20754.1	pyridoxamine 5'-phosphate oxidase family protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	56,43	140	15,5	4,41
EFT20817.1	ribosomal protein L19 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	56,41	117	13,1	10,54
EFT20424.1	ribosomal protein L27 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	56,18	89	9,5	11,34
EFT19664.1	ribosomal protein S9 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	55,49	173	18,6	10,13
EFT20633.1	UMP kinase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	55,46	238	25,7	5,22
EFT21571.1	single-strand binding family protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	55,43	184	19,4	5,31
EFT19897.1	ATP synthase F1, beta subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	55,37	484	52,8	4,75
EFT22111.1	methylmalonyl-CoA carboxyltransferase 12S subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	55,34	524	56,4	5,81
EFT21509.1	nucleotide sugar dehydrogenase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	55,32	432	46,9	4,97
EFT20682.1	DsbA-like protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	55,09	265	28,6	7,96
EFT19737.1	hypothetical protein HMPREF9566_02371 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	55,09	285	30,4	9,76
EFT22109.1	PAS domain S-box protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	54,87	452	49,2	4,89
WP_002547887.1	MULTISPECIES: transcription termination factor Rho [Propionibacteriaceae]	54,82	633	70,6	9,41
WP_002516025.1	MULTISPECIES: ADP-forming succinate--CoA ligase subunit beta [Propionibacteriaceae]	54,73	391	41,3	4,83
EFT19499.1	putative phosphomethylpyrimidine kinase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	54,68	267	27,9	5,03
EFT20635.1	ribosomal protein S2 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	54,42	283	31,5	6,30
EFT20611.1	2-oxoglutarate dehydrogenase, E2 component, dihydrolipoamide succinyltransferase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	54,25	459	47,6	4,93
EFT21498.1	DegT/DnrJ/EryC1/StrS aminotransferase family protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	54,05	370	39,2	5,72
WP_002547822.1	MULTISPECIES: arginine deiminase [Propionibacteriaceae]	53,86	414	45,7	5,24
EFT20659.1	SUF system FeS assembly protein, NifU family [Propionibacterium acnes HL045PA1]	53,61	166	18,3	4,56
EFT20612.1	cytosol aminopeptidase family, catalytic domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	53,54	508	52,1	5,05
EFT21135.1	amine oxidase (flavin-containing) [Propionibacterium acnes HL045PA1]	53,45	449	47,6	5,10
WP_002547814.1	MULTISPECIES: pyruvate kinase [Propionibacteriaceae]	53,04	477	51,8	5,60
EFT19585.1	putative purine nucleotide phosphorylase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	52,96	270	27,7	6,04
EFT20692.1	trigger factor [Propionibacterium acnes HL045PA1]	52,64	530	57,7	4,64
WP_002547753.1	MULTISPECIES: fructose bisphosphate aldolase [Propionibacteriaceae]	52,32	302	33,4	5,49
EFT21992.1	hypothetical protein HMPREF9566_00101 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	52,08	432	44,0	10,02
EFT22077.1	co-chaperone GrpE [Propionibacterium acnes HL045PA1]	52,04	221	24,3	4,34
EFT20333.1	FCD domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	51,88	239	26,1	5,76
WP_002519225.1	MULTISPECIES: hypothetical protein [Propionibacteriaceae]	51,68	327	34,1	6,71
EFT21243.1	CarD-like protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	51,55	161	18,2	5,49
EFT20330.1	Hsp20/alpha crystallin family protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	51,32	152	16,7	5,02
EFT20373.1	putative ribosomal protein S1 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	51,20	498	55,1	4,65
EFT21656.1	OsmC-like protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	51,03	145	15,3	5,34
WP_002517188.1	MULTISPECIES: 2-amino-4-hydroxy-6-hydroxymethyldihydropteridine diphosphokinase [Propionibacteriaceae]	50,81	185	20,1	4,72

Adaptation de souches acnéique et non acnéique de *Cutibacterium acnes* à un environnement sébum-like : Supplémentary data 1

EFT19620.1	ribosomal protein S8 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	50,37	135	14,6	9,58
EFT20859.1	translation initiation factor IF-3 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	50,23	213	24,0	9,72
EFT19900.1	ATP synthase F1, delta subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	50,19	263	28,4	5,59
EFT20284.1	aspartate--tRNA ligase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	50,17	606	66,5	5,22
WP_002547971.1	MULTISPECIES: malate dehydrogenase [Propionibacteriaceae]	49,85	327	34,6	5,15
EFT20857.1	ribosomal protein L20 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	49,59	123	14,0	11,15
EFT19703.1	IMP dehydrogenase family protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	49,32	367	39,3	5,48
EFT21569.1	ribosomal protein L9 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	48,99	149	16,1	9,76
WP_002524362.1	Fe-S cluster assembly protein SufD [Cutibacterium acnes]	48,91	366	39,6	5,38
EFT20480.1	peroxiredoxin, Ohr subfamily [Propionibacterium acnes HL045PA1]	47,89	142	14,7	5,08
EFT21237.1	phosphoenolpyruvate-protein phosphotransferase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	47,76	557	57,7	4,92
EFT20283.1	hypothetical protein HMPREF9566_02214 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	47,75	356	40,1	5,31
EFT21575.1	phosphoenolpyruvate-dependent sugar phosphotransferase system, EIIA 2 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	47,71	153	16,0	4,82
EFT21041.1	DNA-directed RNA polymerase, beta subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	47,26	118	131,2	5,15
EFT19898.1	ATP synthase F1, gamma subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	47,13	314	34,5	5,55
EFT20089.1	hypothetical protein HMPREF9566_02016 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	47,02	151	16,4	4,49
EFT20353.1	cell division protein FtsZ [Propionibacterium acnes HL045PA1]	46,76	417	42,8	4,68
EFT22110.1	conserved carboxylase domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	46,68	497	54,7	5,50
EFT20423.1	ribosomal protein L21 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	46,43	112	12,2	9,52
EFT19707.1	GMP synthase (glutamine-hydrolyzing) domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	46,42	517	55,6	5,14
EFT19797.1	peptidyl-prolyl cis-trans isomerase, FKBP-type [Propionibacterium acnes HL045PA1]	46,24	279	29,1	9,10
EFT20187.1	FHA domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	45,83	192	20,4	4,79
EFT21444.1	ribose-phosphate diphosphokinase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	45,81	310	34,0	5,54
EFT20081.1	beta-ketoacyl-acyl-carrier-protein synthase III [Propionibacterium acnes HL045PA1]	45,78	332	35,3	5,82
EFT21201.1	aspartate-semialdehyde dehydrogenase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	45,24	347	36,0	5,33
EFT20365.1	response regulator receiver domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	45,12	215	23,8	4,67
EFT20585.1	glutamine synthetase, type I [Propionibacterium acnes HL045PA1]	45,03	473	53,2	5,30
EFT19612.1	ribosomal protein S3 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	44,98	269	29,7	10,65
EFT20727.1	ATP-binding cassette protein, ChvD family [Propionibacterium acnes HL045PA1]	44,92	561	62,0	5,20
EFT20101.1	orotate phosphoribosyltransferase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	44,91	216	23,0	5,54
EFT21037.1	ribosomal protein L11 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	44,76	143	15,1	9,17
EFT21388.1	putative N-acetylglucosamine-6-phosphate deacetylase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	44,68	376	39,1	5,58
EFT21987.1	glucose-6-phosphate isomerase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	44,64	560	61,4	5,33
EFT19980.1	malic enzyme, NAD binding domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	44,54	568	61,8	5,76
EFT19625.1	ribosomal protein L15 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	44,52	146	15,5	9,80
WP_002548085.1	MULTISPECIES: aspartate ammonia-lyase [Propionibacteriaceae]	44,49	490	53,8	4,88
EFT22128.1	alkyl hydroperoxide reductase, F subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	44,47	524	55,6	5,19
EFT21646.1	glycerol kinase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	44,47	515	56,8	5,02
EFT22067.1	pyruvate, phosphate dikinase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	44,39	883	96,4	4,97
WP_002517521.1	MULTISPECIES: 1-phosphofructokinase [Propionibacteriaceae]	44,30	316	32,6	5,25
EFT21158.1	dihydroneopterin aldolase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	44,17	120	12,9	5,40
EFT20554.1	hypothetical protein HMPREF9566_01647 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	44,04	386	40,8	4,91
EFT21145.1	hypoxanthine phosphoribosyltransferase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	44,02	184	20,4	5,02

Adaptation de souches acnéique et non acnéique de *Cutibacterium acnes* à un environnement sébum-like : Supplémentary data 1

WP_002515693.1	MULTISPECIES: DUF349 domain-containing protein [Propionibacteriaceae]	43,56	427	48,5	6,19
EFT19687.1	putative glycoprotease GCP [Propionibacterium acnes HL045PA1]	43,23	347	36,0	5,08
EFT21294.1	glycine C-acetyltransferase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	43,15	394	42,9	5,36
EFT20440.1	hypothetical protein HMPREF9566_01722 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	43,12	218	23,1	6,04
EFT20597.1	hypothetical protein HMPREF9566_01691 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	42,97	256	28,1	10,29
EFT20487.1	carbamate kinase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	42,86	301	32,0	4,93
EFT21320.1	periplasmic binding protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	42,70	356	37,9	8,32
EFT20553.1	cellulase (glycosyl hydrolase family 5) [Propionibacterium acnes HL045PA1]	42,60	493	53,1	6,38
EFT21779.1	UDP-glucose 4-epimerase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	42,49	353	38,5	5,25
EFT20643.1	SPFH/Band 7/PHB domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	42,27	388	42,3	5,54
EFT20492.1	redoxin family protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	41,92	167	17,7	5,33
EFT20157.1	hypothetical protein HMPREF9566_02084 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	41,80	244	26,9	4,22
EFT20124.1	ribonucleoside-diphosphate reductase, adenosylcobalamin-dependent [Propionibacterium acnes HL045PA1]	41,79	950	103,9	5,26
EFT20272.1	adenine phosphoribosyltransferase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	41,24	177	18,4	4,77
EFT19730.1	ribosomal subunit interface protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	41,04	212	23,7	6,16
EFT19979.1	L-lactate dehydrogenase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	40,99	322	34,0	5,49
WP_002516335.1	MULTISPECIES: argininosuccinate synthase [Propionibacteriaceae]	40,98	471	51,6	5,02
EFT21008.1	hypothetical protein HMPREF9566_01152 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	40,96	188	20,5	10,13
EFT21964.1	intracellular protease, PfpI family [Propionibacterium acnes HL045PA1]	40,78	179	19,0	4,86
EFT20566.1	periplasmic binding protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	40,36	337	35,4	8,76
EFT19702.1	inosine-5'-monophosphate dehydrogenase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	40,28	504	53,7	5,48
EFT20919.1	peptidase dimerization domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	40,27	447	47,2	4,89
WP_002547903.1	MULTISPECIES: hypothetical protein [Propionibacteriaceae]	40,07	267	28,7	9,61
EFT21527.1	hypothetical protein HMPREF9566_00634 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	39,84	123	13,0	9,47
WP_002547880.1	MULTISPECIES: hypothetical protein [Propionibacteriaceae]	39,59	245	27,5	5,41
EFT19798.1	pseudouridylyl synthase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	39,59	245	27,4	8,21
EFT20896.1	ErfK/YbiS/YcfS/YnhG [Propionibacterium acnes HL045PA1]	39,58	384	41,2	8,63
EFT22061.1	succinate CoA transferase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	39,48	504	55,0	5,91
EFT21141.1	hypothetical protein HMPREF9566_00776 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	39,47	337	36,3	7,20
EFT20336.1	aminomethyltransferase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	39,35	371	39,5	5,22
EFT20965.1	NADH dehydrogenase subunit E [Propionibacterium acnes HL045PA1]	39,08	261	28,4	5,00
WP_002516994.1	MULTISPECIES: pyruvate dehydrogenase [Propionibacteriaceae]	39,03	579	62,1	6,33
EFT21042.1	DNA-directed RNA polymerase, beta' subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	38,98	129	143,3	6,95
EFT21700.1	R3H domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	38,92	203	22,2	4,17
EFT21980.1	Raf-like protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	38,56	153	16,4	4,73
EFT19616.1	ribosomal protein L14 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	38,52	122	13,5	9,94
EFT19763.1	peptide chain release factor 2 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	38,27	371	41,4	4,78
EFT20761.1	dihydrodipicolinate reductase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	38,21	246	25,9	4,98
EFT20647.1	putative enoyl-(acyl carrier protein) reductase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	38,13	257	27,2	5,19
EFT20073.1	ATPase family associated with various cellular activities (AAA) [Propionibacterium acnes HL045PA1]	37,97	395	42,7	5,25
EFT19877.1	glycosyltransferase, group 2 family protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	37,87	272	30,2	7,02
EFT20665.1	transcriptional regulator, ArsR family [Propionibacterium acnes HL045PA1]	37,80	254	27,3	6,80
EFT19609.1	ribosomal protein L2 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	37,77	278	30,2	11,1

Adaptation de souches acnéique et non acnéique de *Cutibacterium acnes* à un environnement sébum-like : Supplémentary data 1

					4
EFT21651.1	thioredoxin-disulfide reductase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	37,43	350	37,2	4,65
EFT20210.1	phosphoglucomutase, alpha-D-glucose phosphate-specific [Propionibacterium acnes HL045PA1]	37,38	543	58,5	5,01
EFT20929.1	NlpC/P60 family protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	37,37	388	40,4	10,64
EFT21035.1	transcription termination/antitermination factor NusG [Propionibacterium acnes HL045PA1]	37,29	303	33,5	4,21
EFT22124.1	adenylosuccinate synthase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	37,27	432	47,3	5,33
EFT20499.1	methylmalonyl-CoA mutase large subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	37,17	729	80,1	5,49
EFT21541.1	putative streptolysin associated protein SagB [Propionibacterium acnes HL045PA1]	37,17	304	32,6	7,42
EFT20945.1	dihydroxyacetone kinase, DhaK subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	36,94	333	34,7	4,98
EFT20042.1	glycine--tRNA ligase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	36,76	506	57,2	6,99
EFT19613.1	ribosomal protein L16 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	36,69	139	15,7	10,55
EFT20781.1	ribosome-binding factor A [Propionibacterium acnes HL045PA1]	36,36	143	15,6	6,20
EFT20789.1	transcription termination factor NusA [Propionibacterium acnes HL045PA1]	36,22	323	35,7	5,96
WP_032497379.1	MULTISPECIES: serine/threonine protein kinase [Propionibacteriaceae]	36,00	375	43,2	5,01
EFT21331.1	uroporphyrinogen-III C-methyltransferase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	35,66	258	26,8	5,10
WP_002516074.1	MULTISPECIES: glycerophosphoryl diester phosphodiesterase [Propionibacteriaceae]	35,48	248	27,4	5,07
EFT19684.1	hydrolase, P-loop family [Propionibacterium acnes HL045PA1]	35,35	297	30,8	4,54
EFT20422.1	S1 RNA binding domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	35,24	803	88,6	7,66
EFT21389.1	iron dependent repressor DNA binding domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	35,00	240	26,3	4,87
EFT21606.1	aminotransferase, class IV [Propionibacterium acnes HL045PA1]	34,94	269	28,8	4,93
WP_002522398.1	MULTISPECIES: universal stress protein [Propionibacteriaceae]	34,86	284	29,2	5,95
WP_002517483.1	MULTISPECIES: DNA polymerase III subunit beta [Propionibacteriaceae]	34,72	386	41,2	5,05
WP_002524305.1	MULTISPECIES: DoxX family protein [Propionibacteriaceae]	34,70	268	29,2	6,39
EFT20963.1	NADH dehydrogenase, C subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	34,67	274	30,6	5,66
EFT21586.1	heavy metal-associated domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	34,62	130	12,9	5,22
EFT21840.1	hypothetical protein HMPREF9566_00582 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	34,48	174	19,9	6,30
EFT22078.1	chaperone protein DnaJ [Propionibacterium acnes HL045PA1]	34,47	380	40,6	8,59
EFT19779.1	branched-chain-amino-acid transaminase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	34,44	363	39,9	5,34
EFT21009.1	antioxidant, AhpC/TSA family [Propionibacterium acnes HL045PA1]	34,16	161	17,4	5,91
EFT21109.1	hypothetical protein HMPREF9566_00743 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	33,71	178	18,2	8,68
EFT21034.1	preprotein translocase, SecE subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	33,33	216	23,5	5,25
EFT22037.1	Transketolase, pyridine binding domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	33,23	334	36,3	5,60
EFT20689.1	endopeptidase Clp [Propionibacterium acnes HL045PA1]	33,20	244	26,6	4,89
EFT21764.1	ABC transporter, ATP-binding protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	33,14	344	36,9	5,94
EFT21791.1	succinate-semialdehyde dehydrogenase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	32,99	485	51,9	4,89
EFT21939.1	SH3 domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	32,94	343	36,6	10,14
EFT19917.1	homoserine dehydrogenase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	32,88	441	46,6	5,26
EFT21324.1	cobalt transport protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	32,64	144	14,9	5,31
EFT21998.1	ROK family protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	32,47	271	29,1	6,35
EFT19778.1	pyrimidine-nucleoside phosphorylase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	32,40	429	44,7	4,98
EFT20827.1	signal recognition particle protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	32,20	528	57,1	8,95
EFT22006.1	oxidoreductase, FAD/FMN-binding protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	31,97	366	39,1	5,52

Adaptation de souches acnéique et non acnéique de *Cutibacterium acnes* à un environnement sébum-like : Supplémentary data 1

EFT19883.1	dihydrolipoyl dehydrogenase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	31,91	467	49,7	5,66
WP_032500461.1	MULTISPECIES: ABC transporter substrate-binding protein [Propionibacteriaceae]	31,72	290	31,3	8,28
EFT19638.1	30S ribosomal protein S13 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	31,71	123	14,0	10,92
EFT21030.1	hypothetical protein HMPREF9566_01125 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	31,69	142	15,7	5,02
EFT20887.1	SH3 domain protein, partial [Propionibacterium acnes HL045PA1]	31,47	232	24,7	10,37
EFT22098.1	ATP-dependent chaperone protein ClpB [Propionibacterium acnes HL045PA1]	31,16	857	93,6	5,21
WP_002514214.1	MULTISPECIES: tyrosine--tRNA ligase [Propionibacteriaceae]	31,10	418	46,2	5,73
EFT20500.1	LAO/AO transport system ATPase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	31,03	348	37,2	5,30
EFT20172.1	putative tryptophan 2,3-dioxygenase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	31,00	458	50,7	5,39
EFT20351.1	UDP-N-acetylmuramate--L-alanine ligase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	30,79	471	49,4	5,05
EFT20627.1	Glu/Leu/Phe/Val dehydrogenase, dimerization domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	30,79	445	48,1	5,22
EFT21929.1	uracil phosphoribosyltransferase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	30,77	208	22,6	5,16
EFT20265.1	DNA-binding regulatory protein, YebC/PmpR family [Propionibacterium acnes HL045PA1]	30,68	264	28,8	4,78
EFT19665.1	phosphoglucosamine mutase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	30,67	450	47,5	5,50
EFT21699.1	FemAB family protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	30,58	363	40,7	6,71
EFT19850.1	preprotein translocase, SecA subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	30,51	898	101,3	5,26
EFT20658.1	hypothetical protein HMPREF9566_01456 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	30,51	118	13,0	4,06
EFT20841.1	ABC transporter, solute-binding protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	30,28	436	47,5	8,31
EFT21165.1	ATPase family associated with various cellular activities (AAA) [Propionibacterium acnes HL045PA1]	30,21	844	93,3	5,16
EFT21399.1	putative regulatory protein (CxxC_CxxC_SSSS) [Propionibacterium acnes HL045PA1]	30,00	100	10,4	5,38
EFT22126.1	adenylosuccinate lyase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	29,98	477	52,2	5,22
EFT20790.1	hypothetical protein HMPREF9566_01406 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	29,78	178	19,5	5,02
EFT19559.1	phosphoribosylaminoimidazolecarboxamide formyltransferase/IMP cyclohydrolase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	29,65	516	55,0	5,40
WP_002548047.1	MULTISPECIES: histidinol-phosphate transaminase [Propionibacteriaceae]	29,55	352	38,4	5,20
EFT20829.1	signal recognition particle-docking protein FtsY [Propionibacterium acnes HL045PA1]	29,55	396	41,2	4,84
EFT21496.1	hypothetical protein HMPREF9566_00603 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	29,46	258	26,9	8,40
EFT20087.1	pyruvate dehydrogenase (acetyl-transferring), homodimeric type [Propionibacterium acnes HL045PA1]	29,42	928	102,8	5,54
WP_002518460.1	MULTISPECIES: bifunctional riboflavin kinase/FAD synthetase [Propionibacteriaceae]	29,19	298	32,2	5,21
EFT20079.1	putative beta-ketoacyl-acyl-carrier-protein synthase II [Propionibacterium acnes HL045PA1]	29,08	423	43,8	5,14
EFT20356.1	hypothetical protein HMPREF9566_01781 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	29,07	172	19,4	5,31
EFT19927.1	DoxX family protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	29,05	210	22,0	10,95
EFT21558.1	serine--tRNA ligase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	29,01	424	46,5	5,24
EFT21395.1	UTP--glucose-1-phosphate uridylyltransferase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	28,82	465	51,1	4,79
EFT19543.1	tRNA nucleotidyltransferase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	28,74	254	27,1	5,26
EFT20303.1	methionine adenosyltransferase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	28,46	397	42,2	5,05
EFT20481.1	DJ-1/PfpI family protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	28,38	229	24,5	5,00
EFT19852.1	ribose-phosphate 3-epimerase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	28,25	223	24,1	6,29
EFT21202.1	pyrroline-5-carboxylate reductase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	28,14	263	26,1	5,15
EFT22131.1	phosphoribosylformylglycinamide synthase I [Propionibacterium acnes HL045PA1]	28,13	224	23,7	5,96
EFT20976.1	polyprenyl synthetase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	28,09	324	34,7	4,86
EFT20475.1	GTP-binding protein YchF [Propionibacterium acnes HL045PA1]	28,01	357	38,7	4,61

Adaptation de souches acnéique et non acnéique de *Cutibacterium acnes* à un environnement sébum-like : Supplémentary data 1

EFT19617.1	ribosomal protein L24 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	27,87	122	13,5	10,2 4
EFT19536.1	nicotinate phosphoribosyltransferase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	27,80	446	47,4	5,85
EFT20300.1	guanylate kinase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	27,64	199	21,8	5,77
EFT21474.1	putative dihydroorotate dehydrogenase 2 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	27,52	327	34,7	4,64
EFT20297.1	translation elongation factor P [Propionibacterium acnes HL045PA1]	27,51	189	21,1	5,07
EFT20026.1	prolyl aminopeptidase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	27,46	335	37,8	4,87
EFT20666.1	ABC transporter, solute-binding protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	27,45	368	39,8	8,46
EFT21271.1	RNA methyltransferase, TrmH family, group 3 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	27,36	318	32,8	10,0 2
EFT21276.1	hypothetical protein HMPREF9566_00911 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	27,33	172	18,5	4,73
EFT20278.1	histidine--tRNA ligase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	27,31	454	50,2	6,20
EFT21314.1	precorrin-4 C(11)-methyltransferase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	27,24	323	35,0	6,05
EFT22070.1	deoxyribose-phosphate aldolase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	27,23	224	23,0	5,43
EFT20733.1	oligoribonuclease [Propionibacterium acnes HL045PA1]	27,23	202	22,5	5,16
EFT19803.1	CTP synthase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	27,22	562	60,7	6,74
EFT21518.1	pyridine nucleotide-disulfide oxidoreductase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	26,96	460	49,6	5,88
EFT21974.1	polysaccharide deacetylase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	26,96	497	52,5	8,85
EFT21685.1	ParB-like protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	26,95	308	34,4	5,11
EFT21197.1	hypothetical protein HMPREF9566_00832 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	26,89	212	23,2	5,59
EFT19985.1	leucine--tRNA ligase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	26,88	826	92,4	5,17
EFT19622.1	ribosomal protein L18 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	26,77	127	13,7	10,9 3
EFT20550.1	O-methyltransferase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	26,73	217	23,3	4,68
WP_002524 282.1	MULTISPECIES: precorrin-2 C(20)-methyltransferase [Propionibacteriaceae]	26,69	251	26,7	5,06
EFT20018.1	hypothetical protein HMPREF9566_01943 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	26,67	405	43,2	5,94
EFT21716.1	DNA gyrase, A subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	26,60	891	98,7	5,39
EFT21471.1	glycosyltransferase, group 1 family protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	26,60	391	43,1	8,94
EFT20806.1	1-deoxy-D-xylulose 5-phosphate reductoisomerase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	26,54	407	42,4	5,03
EFT20179.1	threonine--tRNA ligase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	26,42	689	77,3	5,82
EFT20474.1	aminopeptidase I zinc metalloprotease (M18) [Propionibacterium acnes HL045PA1]	26,40	428	45,9	6,16
EFT19599.1	glutamate--tRNA ligase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	26,27	472	53,6	5,22
EFT20100.1	orotidine 5'-phosphate decarboxylase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	26,27	236	24,3	5,41
WP_002522 034.1	MULTISPECIES: haloacid dehalogenase [Propionibacteriaceae]	26,25	259	28,3	4,87
EFT20490.1	ACT domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	26,16	172	18,4	4,78
EFT20898.1	SH3 domain protein, partial [Propionibacterium acnes HL045PA1]	26,07	257	26,6	10,6 2
EFT20819.1	succinate dehydrogenase/fumarate reductase iron-sulfur subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	26,07	257	27,5	6,39
EFT21542.1	hypothetical protein HMPREF9566_00649 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	25,86	174	19,8	5,30
EFT19649.1	superoxide dismutase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	25,85	205	23,3	5,86
EFT19598.1	glutamine--tRNA ligase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	25,84	565	63,8	5,78
EFT21195.1	DNA repair protein RadA [Propionibacterium acnes HL045PA1]	25,81	465	49,2	8,62
EFT20308.1	hypothetical protein HMPREF9566_02239 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	25,78	256	27,2	9,22
EFT21940.1	hydrolase, alpha/beta domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	25,78	415	46,1	5,52
EFT21169.1	LamB/YcsF family protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	25,78	256	26,5	5,57
WP_002520 574.1	MULTISPECIES: hypothetical protein [Propionibacteriaceae]	25,64	195	20,5	8,27
EFT20441.1	IMP dehydrogenase family protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	25,56	493	53,0	5,82

Adaptation de souches acnéique et non acnéique de *Cutibacterium acnes* à un environnement sébum-like : Supplémentary data 1

EFT19583.1	AMP-binding enzyme [Propionibacterium acnes HL045PA1]	25,54	607	66,2	5,36
EFT21079.1	hypothetical protein HMPREF9566_00712 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	25,42	240	25,8	9,52
EFT20683.1	Anticodon-binding domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	25,40	870	97,3	5,24
EFT20757.1	hypothetical protein HMPREF9566_01373 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	25,31	557	60,8	5,58
EFT21540.1	hypothetical protein HMPREF9566_00647 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	25,30	328	35,7	4,86
EFT19584.1	phosphoglucomutase/phosphomannomutase, alpha/beta/alpha domain II [Propionibacterium acnes HL045PA1]	25,27	558	59,3	5,19
EFT21196.1	malic enzyme, NAD binding domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	25,14	541	59,6	5,71
EFT21185.1	glutamate-1-semialdehyde-2,1-aminomutase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	24,77	436	45,4	4,94
EFT20820.1	succinate dehydrogenase or fumarate reductase, flavoprotein subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	24,74	675	75,7	6,58
EFT20660.1	cysteine desulfurase, SufS subfamily [Propionibacterium acnes HL045PA1]	24,70	413	44,5	5,36
EFT19896.1	ATP synthase F1, epsilon subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	24,66	146	16,0	5,55
WP_002550824.1	MULTISPECIES: tryptophan--tRNA ligase [Propionibacteriaceae]	24,52	363	39,6	6,11
EFT21104.1	endoribonuclease L-PSP [Propionibacterium acnes HL045PA1]	24,50	151	14,9	4,81
EFT19881.1	putative UDP-N-acetylglucosamine 1-carboxyvinyltransferase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	24,44	487	53,7	5,38
EFT21648.1	putative sugar-binding domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	24,44	315	33,6	7,20
EFT19495.1	TQXA domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	24,34	452	47,9	5,53
EFT21636.1	ABC transporter, solute-binding protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	24,31	436	45,6	7,77
EFT20888.1	citrate (Si)-synthase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	24,30	428	48,1	6,39
EFT19528.1	hypothetical protein HMPREF9566_02665 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	24,19	339	36,1	5,21
WP_002548154.1	MULTISPECIES: porphobilinogen synthase [Propionibacteriaceae]	24,14	348	37,5	4,98
WP_002516545.1	MULTISPECIES: 5-(carboxyamino)imidazole ribonucleotide synthase [Propionibacteriaceae]	24,10	390	41,9	5,05
EFT20551.1	dihydrodipicolinate synthase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	23,89	293	30,7	4,93
EFT20912.1	membrane alanyl aminopeptidase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	23,82	844	94,4	5,55
EFT21284.1	ABC transporter, ATP-binding protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	23,77	366	39,7	5,40
EFT19639.1	30S ribosomal protein S11 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	23,70	135	14,2	11,4 1
EFT21593.1	glycerol-3-phosphate dehydrogenase, anaerobic, B subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	23,49	447	46,5	6,21
EFT20201.1	hypothetical protein HMPREF9566_02132 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	23,37	338	37,0	4,70
EFT21594.1	glycerol-3-phosphate dehydrogenase, anaerobic, A subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	23,35	544	59,4	5,69
EFT21967.1	aspartate kinase, monofunctional class [Propionibacterium acnes HL045PA1]	23,35	424	44,8	5,11
EFT20964.1	NADH dehydrogenase subunit D [Propionibacterium acnes HL045PA1]	23,09	433	48,0	5,10
WP_002548210.1	MULTISPECIES: ferrochelatase [Propionibacteriaceae]	22,99	683	74,0	5,12
EFT20271.1	export membrane protein SecF [Propionibacterium acnes HL045PA1]	22,76	391	42,6	9,82
WP_002522288.1	MULTISPECIES: hypothetical protein [Propionibacteriaceae]	22,73	308	32,5	5,81
EFT21147.1	ATP-dependent metallopeptidase HflB [Propionibacterium acnes HL045PA1]	22,45	717	77,2	5,57
EFT21686.1	CobQ/CobB/MinD/ParA nucleotide binding domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	22,42	330	35,5	5,58
EFT20589.1	phosphotransferase system, EIIC [Propionibacterium acnes HL045PA1]	22,29	462	48,6	9,32
EFT20248.1	N-acetylmuramic acid 6-phosphate etherase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	22,04	304	31,3	5,24
EFT22020.1	cellulase (glycosyl hydrolase family 5) [Propionibacterium acnes HL045PA1]	22,00	500	54,0	6,71
WP_002517988.1	MULTISPECIES: methionyl-tRNA formyltransferase [Propionibacteriaceae]	21,90	315	33,1	5,52
EFT21302.1	oxidoreductase, zinc-binding dehydrogenase family protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	21,89	338	36,2	5,12
EFT21054.1	lysine--tRNA ligase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	21,86	494	55,2	5,02

Adaptation de souches acnéique et non acnéique de *Cutibacterium acnes* à un environnement sébum-like : Supplémentary data 1

EFT21977.1	hypothetical protein HMPREF9566_00085 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	21,83	197	20,5	9,72
EFT21963.1	ABC transporter, substrate-binding protein, family 5 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	21,80	555	60,5	7,56
WP_015588616.1	MULTISPECIES: 6-phosphofructokinase [Propionibacteriaceae]	21,64	402	42,0	7,71
EFT19671.1	glutamine-fructose-6-phosphate transaminase (isomerizing) [Propionibacterium acnes HL045PA1]	21,63	615	67,0	5,33
WP_002515854.1	MULTISPECIES: glycosyltransferase family 4 protein [Propionibacteriaceae]	21,56	371	40,0	7,18
EFT20615.1	hypothetical protein HMPREF9566_01709 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	21,51	251	28,2	11,12
EFT21448.1	ribosomal protein L25, Ctc-form [Propionibacterium acnes HL045PA1]	21,46	205	22,3	4,65
EFT20559.1	aminopeptidase P domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	21,29	498	56,0	5,03
EFT21661.1	transketolase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	21,25	687	73,8	5,01
EFT21649.1	trypsin [Propionibacterium acnes HL045PA1]	21,11	341	33,9	9,11
EFT22036.1	pyruvate dehydrogenase E1 component, alpha subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	21,08	351	38,2	4,61
EFT21505.1	putative ATP synthase F0, A subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	21,04	670	68,2	6,54
EFT20107.1	transcriptional regulator, DeoR family [Propionibacterium acnes HL045PA1]	21,03	252	26,4	7,75
EFT19827.1	putative hydrolase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	20,97	453	50,0	4,74
EFT21539.1	putative YcaO-like family [Propionibacterium acnes HL045PA1]	20,59	442	48,4	6,54
EFT20455.1	oxidoreductase, aldo/keto reductase family protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	20,56	287	31,5	5,30
EFT20940.1	lactate/malate dehydrogenase, NAD binding domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	20,56	321	33,6	4,97
EFT20011.1	putative chaperone protein DnaJ [Propionibacterium acnes HL045PA1]	20,41	392	41,8	6,38
EFT19916.1	threonine synthase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	20,39	358	37,4	5,15
WP_002550607.1	MULTISPECIES: cysteine--tRNA ligase [Propionibacteriaceae]	20,38	476	52,7	5,88
EFT20719.1	acyl-CoA thioester hydrolase, YbgC/YbaW family [Propionibacterium acnes HL045PA1]	20,28	281	30,9	6,42
EFT20473.1	putative flagellar protein FlIS [Propionibacterium acnes HL045PA1]	20,20	406	44,3	6,10
EFT22115.1	GTP-binding protein TypA [Propionibacterium acnes HL045PA1]	20,16	620	68,4	5,07
EFT21233.1	hypothetical protein HMPREF9566_00868 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	19,88	166	18,6	4,54
EFT20340.1	ATPase family associated with various cellular activities (AAA) [Propionibacterium acnes HL045PA1]	19,81	318	34,4	6,96
EFT20855.1	phenylalanine--tRNA ligase, alpha subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	19,78	369	40,1	5,71
EFT22068.1	FHA domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	19,69	391	41,2	4,49
EFT20287.1	alanine--tRNA ligase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	19,62	892	95,7	5,21
EFT19857.1	hypothetical protein HMPREF9566_02246 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	19,60	301	33,2	5,02
EFT19725.1	ribosomal protein S12 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	19,51	123	13,6	11,50
EFT20874.1	hypothetical protein HMPREF9566_01281 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	19,50	159	17,1	4,91
EFT20152.1	hypothetical protein HMPREF9566_02079 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	19,22	359	38,5	5,08
EFT20159.1	TrkA N-terminal domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	19,18	219	23,8	4,91
EFT19568.1	isocitrate dehydrogenase, NADP-dependent [Propionibacterium acnes HL045PA1]	19,07	734	79,9	4,89
EFT20721.1	AMP-binding enzyme [Propionibacterium acnes HL045PA1]	19,06	635	69,5	7,06
WP_002516042.1	MULTISPECIES: 50S ribosomal protein L13 [Propionibacteriaceae]	19,05	147	16,3	10,04
EFT21521.1	hypothetical protein HMPREF9566_00628 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	18,98	137	15,3	4,92
EFT20132.1	RNA polymerase sigma factor RpoD [Propionibacterium acnes HL045PA1]	18,98	511	55,6	6,42
EFT20690.1	endopeptidase Clp [Propionibacterium acnes HL045PA1]	18,91	201	21,6	4,87
EFT20247.1	transcriptional regulator, RpiR family [Propionibacterium acnes HL045PA1]	18,77	293	31,4	6,61
EFT20118.1	diaminopimelate epimerase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	18,68	273	29,8	5,45
EFT21613.1	alanine dehydrogenase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	18,65	370	38,1	5,40

Adaptation de souches acnéique et non acnéique de *Cutibacterium acnes* à un environnement sébum-like : Supplémentary data 1

EFT21678.1	hypothetical protein HMPREF9566_00419 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	18,56	112	125,3	5,34
EFT22072.1	response regulator receiver domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	18,11	6 243	27,3	8,37
EFT19920.1	oxoglutarate dehydrogenase (succinyl-transferring), E1 component [Propionibacterium acnes HL045PA1]	17,96	123 6	136,7	6,71
WP_002516995.1	MULTISPECIES: translation initiation factor IF-2 [Propionibacteriaceae]	17,84	964	101,3	8,63
EFT21815.1	catalase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	17,81	483	54,3	5,52
EFT22117.1	hypothetical protein HMPREF9566_00227 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	17,71	175	19,1	4,32
EFT21191.1	glutamyl-tRNAGlu reductase domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	17,71	446	47,1	5,21
WP_032496461.1	MULTISPECIES: formate--tetrahydrofolate ligase [Propionibacteriaceae]	17,70	565	59,9	6,43
EFT22122.1	transcriptional regulator, GntR family [Propionibacterium acnes HL045PA1]	17,62	244	26,8	5,82
EFT19932.1	putative phosphoglycerate dehydrogenase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	17,42	396	42,8	5,59
EFT20094.1	aspartate carbamoyltransferase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	17,20	314	34,7	5,49
EFT20710.1	ribose 5-phosphate isomerase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	17,20	157	17,2	5,50
EFT20491.1	oxidoreductase, aldo/keto reductase family protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	17,08	322	34,8	4,83
EFT21033.1	aminotransferase, class I/II [Propionibacterium acnes HL045PA1]	16,86	421	45,7	6,27
EFT20816.1	signal peptidase I [Propionibacterium acnes HL045PA1]	16,79	274	29,7	8,07
EFT21229.1	polyphosphate kinase 1 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	16,69	701	79,1	6,10
EFT19515.1	cell envelope-like function transcriptional attenuator common domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	16,67	306	32,9	9,54
EFT19579.1	methionine--tRNA ligase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	16,61	554	61,5	5,00
EFT22069.1	hypothetical protein HMPREF9566_00179 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	16,53	242	27,0	5,21
EFT22081.1	GroES-like protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	16,43	347	36,9	6,01
EFT20335.1	glycine cleavage system H protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	16,26	123	13,0	3,95
EFT20533.1	putative NAD(P)(+) transhydrogenase (AB-specific), alpha subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	16,19	352	36,7	4,89
EFT19544.1	non-canonical purine NTP pyrophosphatase, RdgB/HAM1 family [Propionibacterium acnes HL045PA1]	16,18	204	22,0	5,22
EFT22089.1	response regulator receiver domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	16,07	224	24,3	5,07
EFT20270.1	export membrane protein SecD [Propionibacterium acnes HL045PA1]	15,94	552	58,2	8,35
EFT22044.1	hypothetical protein HMPREF9566_00153 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	15,86	227	23,5	10,14
WP_002520185.1	NAD-glutamate dehydrogenase [Cutibacterium acnes]	15,74	156 9	172,2	5,35
EFT21718.1	lactate/malate dehydrogenase, NAD binding domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	15,71	331	34,7	5,92
EFT19574.1	ABC transporter, ATP-binding protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	15,50	529	56,8	5,35
EFT20593.1	PTS system, glucose subfamily, IIA component [Propionibacterium acnes HL045PA1]	15,24	164	16,8	4,41
EFT21948.1	amidase, hydantoinase/carbamoylase family [Propionibacterium acnes HL045PA1]	15,08	398	42,0	4,84
EFT21205.1	uroporphyrinogen-III synthase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	15,06	571	60,6	5,29
EFT20803.1	TENA/THI-4 family protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	15,06	239	26,6	4,63
EFT19540.1	ferrous iron transport protein B [Propionibacterium acnes HL045PA1]	14,97	628	67,5	6,27
EFT21062.1	FHA domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	14,85	229	25,1	6,44
WP_002547844.1	MULTISPECIES: DNA-binding response regulator [Propionibacteriaceae]	13,99	143	14,9	4,87
WP_002518103.1	MULTISPECIES: oligopeptide transporter, OPT family [Propionibacteriaceae]	13,90	662	68,0	8,92
EFT19682.1	DEAD/DEAH box helicase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	13,85	491	52,5	8,12
EFT21018.1	thiamine pyrophosphate enzyme, C-terminal TPP binding domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	13,57	361	38,5	5,63
EFT21715.1	DNA gyrase, B subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	13,43	685	76,0	5,19
EFT21057.1	kinase domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	13,29	632	66,9	5,80

Adaptation de souches acnéique et non acnéique de *Cutibacterium acnes* à un environnement sébum-like : Supplémentary data 1

WP_023031405.1	MULTISPECIES: long-chain fatty acid--CoA ligase [Propionibacteriaceae]	13,20	644	70,9	6,09
WP_002547930.1	MULTISPECIES: TrkA family potassium uptake protein [Propionibacteriaceae]	13,18	220	24,1	6,57
EFT19864.1	ribosome biogenesis GTPase Der [Propionibacterium acnes HL045PA1]	13,16	456	49,8	6,68
EFT20429.1	Obg family GTPase CgtA [Propionibacterium acnes HL045PA1]	13,07	505	53,9	5,15
EFT20712.1	DNA ligase (NAD+) [Propionibacterium acnes HL045PA1]	12,97	740	81,0	5,38
EFT20095.1	amidohydrolase family protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	12,81	445	47,7	5,31
EFT21714.1	mannose-6-phosphate isomerase, class I [Propionibacterium acnes HL045PA1]	12,41	395	42,1	4,81
EFT22120.1	dihydrodipicolinate synthetase family [Propionibacterium acnes HL045PA1]	12,07	323	34,5	4,89
EFT20862.1	ATP phosphoribosyltransferase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	11,97	284	30,6	5,06
EFT21097.1	isoleucine--tRNA ligase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	11,68	112	125,7	5,19
EFT20678.1	glucose-6-phosphate dehydrogenase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	11,64	481	54,2	5,27
EFT20345.1	UDP-N-acetylmuramoyl-L-alanyl-D-glutamate--2,6-diaminopimelate ligase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	11,62	499	52,2	4,93
EFT21443.1	UDP-N-acetylglucosamine diphosphorylase/glucosamine-1-phosphate N-acetyltransferase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	11,57	432	45,7	4,82
EFT20054.1	putative alpha,alpha-trehalose-phosphate synthase (UDP-forming) [Propionibacterium acnes HL045PA1]	11,56	467	52,8	6,43
EFT20922.1	phosphoribosylformylglycinamide cyclo-ligase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	11,55	355	37,0	4,72
EFT21701.1	membrane protein insertase, YidC/Oxa1 family [Propionibacterium acnes HL045PA1]	11,42	359	40,6	10,2
EFT21166.1	hypothetical protein HMPREF9566_00801 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	11,34	335	37,5	5,99
EFT19769.1	D-ala D-ala ligase N-terminal domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	11,23	365	39,2	5,36
EFT21493.1	glycosyltransferase, group 1 family protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	11,19	420	46,2	7,09
EFT21824.1	periplasmic binding protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	11,11	414	45,5	8,48
EFT19519.1	putative mannose-1-phosphate guanylyltransferase/mannose-6-phosphate isomerase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	10,89	358	38,3	5,30
EFT21058.1	penicillin-binding protein, transpeptidase domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	10,74	475	50,6	9,54
EFT21047.1	bacterial cytochrome ubiquinol oxidase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	10,67	506	55,8	8,73
EFT21849.1	peptidase M16 inactive domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	10,58	416	43,1	4,79
EFT20164.1	aconitate hydratase 1 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	10,47	888	96,3	4,89
EFT21899.1	B3/4 domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	10,33	242	26,4	5,06
WP_002517349.1	MULTISPECIES: CCA tRNA nucleotidyltransferase [Propionibacteriaceae]	10,22	499	56,3	6,43
EFT21494.1	hypothetical protein HMPREF9566_00601 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	10,13	375	42,2	6,70
EFT20574.1	methionine aminopeptidase, type I [Propionibacterium acnes HL045PA1]	10,13	237	26,2	5,15
EFT20053.1	luciferase family oxidoreductase, FMN-dependent, PP_0088 family [Propionibacterium acnes HL045PA1]	10,12	326	35,8	5,86
EFT21850.1	peptidase M16 inactive domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	9,93	423	45,7	5,16
EFT20215.1	phosphotransferase system, EIIB [Propionibacterium acnes HL045PA1]	9,84	681	71,6	5,52
EFT19673.1	YjeF domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	9,77	481	49,8	4,81
EFT20044.1	succinate dehydrogenase or fumarate reductase, flavoprotein subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	9,72	710	78,1	7,97
EFT21576.1	phosphotransferase system, EIIC [Propionibacterium acnes HL045PA1]	9,49	495	51,0	6,89
EFT19910.1	peptide chain release factor 1 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	9,42	361	39,8	5,33
EFT20914.1	phosphoribosylformylglycinamide synthase II [Propionibacterium acnes HL045PA1]	9,33	750	79,3	4,68
EFT20334.1	glycine dehydrogenase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	9,24	996	107,9	5,66
EFT20714.1	membrane alanyl aminopeptidase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	9,20	870	96,8	4,93
EFT19587.1	hypothetical protein HMPREF9566_02627 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	9,17	240	26,4	5,22
EFT21316.1	sirohdrochlorin cobaltochelataze [Propionibacterium acnes HL045PA1]	9,00	422	45,5	5,26
EFT21032.1	UDP-N-acetylenolpyruvoylglucosamine reductase domain protein [Propionibacterium	8,78	376	39,8	5,02

Adaptation de souches acnéique et non acnéique de *Cutibacterium acnes* à un environnement sébum-like : Supplémentary data 1

	acnes HL045PA1]				
WP_032496 889.1	MULTISPECIES: citrate synthase [Propionibacteriaceae]	8,74	435	48,5	7,18
EFT19908.1	Sua5/YciO/YrdC/YwIC family protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	8,62	290	30,0	4,23
EFT21356.1	myo-inositol catabolism protein IoIB [Propionibacterium acnes HL045PA1]	8,62	290	31,8	4,91
EFT20854.1	phenylalanine--tRNA ligase, beta subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	8,58	839	89,2	5,15
WP_002519 413.1	MULTISPECIES: argininosuccinate lyase [Propionibacteriaceae]	8,55	468	50,5	5,15
WP_002515 617.1	MULTISPECIES: ribonuclease Y [Propionibacteriaceae]	8,49	542	59,5	5,39
WP_002516 370.1	MULTISPECIES: N-acetyltransferase [Propionibacteriaceae]	8,25	303	32,6	4,98
EFT19506.1	carboxyl transferase domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	8,21	524	57,3	5,49
EFT21019.1	2-oxoacid:acceptor oxidoreductase, alpha subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	8,09	655	70,3	6,65
EFT21462.1	Ppx/GppA phosphatase family protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	8,06	310	32,7	5,11
WP_002515 562.1	MULTISPECIES: elongation factor 4 [Propionibacteriaceae]	7,86	611	66,8	5,41
EFT20730.1	hypothetical protein HMPREF9566_01530 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	7,73	621	67,0	4,93
EFT21966.1	transglycosylase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	6,90	840	88,8	9,35
EFT19633.1	preprotein translocase, SecY subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	6,83	439	48,1	9,79
EFT21228.1	hydrolase, NUDIX family [Propionibacterium acnes HL045PA1]	6,71	313	34,2	7,96
EFT19529.1	cation diffusion facilitator family transporter [Propionibacterium acnes HL045PA1]	6,71	343	36,7	5,25
EFT19789.1	DSHCT (NUC185) domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	6,54	917	101,0	8,57
EFT20367.1	DNA-directed DNA polymerase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	6,28	892	98,3	5,10
EFT20768.1	glycine betaine/L-proline transport ATP binding subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	5,92	439	48,2	5,41
EFT20231.1	aspartyl/glutamyl-tRNA(Asn/Gln) amidotransferase, B subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	5,84	497	54,3	5,14
EFT20346.1	UDP-N-acetylmuramoyl-tripeptide--D-alanyl-D-alanine ligase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	5,15	485	51,3	5,31
WP_023033 117.1	MULTISPECIES: TIGR00730 family Rossmann fold protein [Propionibacteriaceae]	4,51	377	40,9	6,00
EFT21315.1	precorrin-3B C(17)-methyltransferase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	4,36	849	90,0	5,58
EFT19842.1	DEAD/DEAH box helicase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	4,26	564	62,1	9,20
EFT20960.1	geranylgeranyl reductase family [Propionibacterium acnes HL045PA1]	4,24	425	46,6	8,18
EFT21793.1	phosphorylase, glycogen/starch/alpha-glucan family [Propionibacterium acnes HL045PA1]	4,07	762	87,1	5,22
EFT21951.1	glycosyl hydrolase family 3 N-terminal domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	2,89	623	65,7	8,15

Adaptation de souches acnéique et non acnéique de *Cutibacterium acnes* à un environnement sébum-like : Supplémentary data 1

Cutibacterium acnes RT4 HL045PA1/HM-516 (Acneic strain) Proteins identified in the 3 replicates SLM

Accession	Description	ΣCover age	# AAs	MW [kDa]	calc. pI
EFT20461.1	prokaryotic transcription elongation factor, GreA/GreB domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	89,88	168	18,3	4,41
EFT19634.1	adenylate kinase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	88,36	189	20,9	5,12
EFT20016.1	DoxX family protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	87,22	133	13,7	7,97
EFT20208.1	methylmalonyl-CoA epimerase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	84,21	152	16,8	5,85
EFT20412.1	glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, type I [Propionibacterium acnes HL045PA1]	83,88	335	35,9	5,76
EFT20309.1	hypothetical protein HMPREF9566_01734 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	83,83	371	39,1	6,47
EFT21351.1	chaperonin GroL [Propionibacterium acnes HL045PA1]	82,90	544	56,8	4,74
EFT20632.1	ribosome recycling factor [Propionibacterium acnes HL045PA1]	80,98	184	20,9	5,59
EFT22113.1	methylmalonyl-CoA carboxyltransferase 1.3S subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	80,00	120	11,6	4,67
EFT20825.1	ribosomal protein S16 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	79,59	147	15,9	6,60
EFT20618.1	iron-sulfur cluster assembly accessory protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	79,49	117	12,5	4,60
EFT20413.1	phosphoglycerate kinase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	79,35	402	42,2	5,15
EFT20153.1	hypothetical protein HMPREF9566_02080 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	78,57	98	11,0	4,37
EFT20498.1	methylmalonyl-CoA mutase, small subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	75,16	636	69,1	4,97
EFT19697.1	chaperonin GroL [Propionibacterium acnes HL045PA1]	75,14	531	56,4	4,87
EFT21984.1	ferritin-like protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	75,00	176	19,0	4,84
EFT19563.1	tetrahydrofolate dehydrogenase/cyclohydrolase, NAD(P)-binding domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	74,22	287	30,3	6,23
EFT21559.1	hypothetical protein HMPREF9566_00300 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	72,79	272	29,7	5,02
EFT21039.1	ribosomal protein L10 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	72,55	204	20,9	5,50
EFT19593.1	succinate-CoA ligase, alpha subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	72,39	297	30,6	6,14
EFT21497.1	bacterial transferase hexapeptide repeat protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	72,20	205	21,7	4,82
EFT19621.1	ribosomal protein L6 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	71,11	180	19,8	9,57
EFT22076.1	chaperone protein DnaK [Propionibacterium acnes HL045PA1]	70,99	617	66,3	4,78
EFT21631.1	fumarate hydratase, class II [Propionibacterium acnes HL045PA1]	69,87	468	50,7	5,78
EFT19607.1	50S ribosomal protein L4 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	69,10	301	32,3	8,73
EFT20480.1	peroxiredoxin, Ohr subfamily [Propionibacterium acnes HL045PA1]	69,01	142	14,7	5,08
EFT20358.1	DivIVA domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	68,98	361	40,1	5,25
WP_002514883.1	MULTISPECIES: 30S ribosomal protein S7 [Propionibacteriaceae]	68,59	156	17,6	10,35
EFT21938.1	hypothetical protein HMPREF9566_00045 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	67,90	271	29,1	4,21
EFT19608.1	ribosomal protein L23 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	67,65	102	11,3	10,13
EFT21459.1	phosphopyruvate hydratase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	66,90	426	45,5	4,70
EFT19499.1	putative phosphomethylpyrimidine kinase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	66,67	267	27,9	5,03
EFT21163.1	hypothetical protein HMPREF9566_00798 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	66,67	105	11,8	8,62
EFT20080.1	acyl carrier protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	66,67	81	9,0	4,03
EFT21575.1	phosphoenolpyruvate-dependent sugar phosphotransferase system, EIIA 2 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	66,01	153	16,0	4,82
EFT19595.1	translation elongation factor Tu [Propionibacterium acnes HL045PA1]	65,99	397	44,1	5,53
EFT20616.1	PspA/IM30 family protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	65,54	267	29,5	5,30
EFT19642.1	ribosomal protein L17 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	65,36	179	19,2	9,44
EFT20211.1	thioredoxin [Propionibacterium acnes HL045PA1]	65,18	313	33,1	4,77
EFT19605.1	ribosomal protein S10 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	65,05	103	11,7	9,42

Adaptation de souches acnéique et non acnéique de *Cutibacterium acnes* à un environnement sébum-like : Supplémentary data 1

EFT20492.1	redoxin family protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	64,67	167	17,7	5,33
EFT19696.1	chaperonin GroS [Propionibacterium acnes HL045PA1]	64,29	98	10,6	4,92
EFT21038.1	ribosomal protein L1 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	64,22	232	24,7	8,95
EFT20873.1	CsbD-like protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	63,38	71	7,3	7,24
EFT20110.1	RecA protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	63,22	348	37,1	5,40
EFT21499.1	oxidoreductase, NAD-binding domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	62,73	330	35,5	5,72
EFT21503.1	oxidoreductase, short chain dehydrogenase/reductase family protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	62,41	266	28,5	4,72
EFT20310.1	peptidyl-prolyl cis-trans isomerase, cyclophilin-type [Propionibacterium acnes HL045PA1]	62,35	170	18,4	5,73
EFT22117.1	hypothetical protein HMPREF9566_00227 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	62,29	175	19,1	4,32
EFT20089.1	hypothetical protein HMPREF9566_02016 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	62,25	151	16,4	4,49
EFT20093.1	pyrimidine operon regulatory protein/uracil phosphoribosyltransferase PyrR [Propionibacterium acnes HL045PA1]	61,78	191	20,9	5,69
EFT21565.1	ferritin-like protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	61,63	172	19,0	4,34
EFT21238.1	phosphocarrier, HPr family [Propionibacterium acnes HL045PA1]	61,36	88	9,0	4,75
EFT20944.1	dihydroxyacetone kinase, L subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	61,01	218	22,1	5,05
EFT20762.1	guanosine pentaphosphate synthetase I/polyribonucleotide nucleotidyltransferase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	60,85	733	78,9	4,86
EFT19664.1	ribosomal protein S9 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	60,69	173	18,6	10,13
EFT22129.1	peroxiredoxin [Propionibacterium acnes HL045PA1]	60,43	187	20,8	4,70
WP_002516025.1	MULTISPECIES: ADP-forming succinate--CoA ligase subunit beta [Propionibacteriaceae]	60,36	391	41,3	4,83
EFT20661.1	FeS assembly ATPase SufC [Propionibacterium acnes HL045PA1]	59,92	257	28,0	5,27
EFT21898.1	hypothetical protein HMPREF9566_00001, partial [Propionibacterium acnes HL045PA1]	59,52	336	34,5	10,15
EFT21250.1	phosphoglycerate mutase 1 family [Propionibacterium acnes HL045PA1]	59,44	249	28,0	6,24
EFT20207.1	hypothetical protein HMPREF9566_02138 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	59,10	445	48,5	5,07
EFT21605.1	transcriptional regulator, TetR family [Propionibacterium acnes HL045PA1]	59,07	215	23,4	6,15
EFT21509.1	nucleotide sugar dehydrogenase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	59,03	432	46,9	4,97
EFT20633.1	UMP kinase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	58,82	238	25,7	5,22
EFT19623.1	ribosomal protein S5 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	58,60	215	22,6	9,98
WP_002515697.1	MULTISPECIES: dihydroorotate dehydrogenase-like protein [Propionibacteriaceae]	58,51	335	35,6	4,70
EFT19640.1	ribosomal protein S4 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	58,21	201	23,2	9,98
EFT20359.1	C4-type zinc finger protein, DksA/TraR family [Propionibacterium acnes HL045PA1]	57,86	159	17,2	4,86
EFT21243.1	CarD-like protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	57,76	161	18,2	5,49
EFT20061.1	pyridoxal 5'-phosphate synthase, synthase subunit Pdx1 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	57,71	279	29,1	4,96
EFT19899.1	ATP synthase F1, alpha subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	57,61	545	58,9	5,14
EFT19606.1	50S ribosomal protein L3 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	57,40	223	23,5	10,04
EFT19901.1	ATP synthase F0, B subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	57,07	184	20,1	4,79
EFT20634.1	translation elongation factor Ts [Propionibacterium acnes HL045PA1]	56,67	270	28,5	5,14
EFT21145.1	hypoxanthine phosphoribosyltransferase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	56,52	184	20,4	5,02
EFT19641.1	DNA-directed RNA polymerase, alpha subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	56,51	338	36,8	4,50
EFT20817.1	ribosomal protein L19 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	56,41	117	13,1	10,54
WP_002547814.1	MULTISPECIES: pyruvate kinase [Propionibacteriaceae]	56,39	477	51,8	5,60
EFT20414.1	triose-phosphate isomerase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	56,37	259	27,4	5,03
EFT19618.1	ribosomal protein L5 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	56,19	210	23,8	9,80
WP_002547	MULTISPECIES: malate dehydrogenase [Propionibacteriaceae]	55,66	327	34,6	5,15

Adaptation de souches acnéique et non acnéique de *Cutibacterium acnes* à un environnement sébum-like : Supplémentary data 1

971.1					
EFT21571.1	single-strand binding family protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	55,43	184	19,4	5,31
EFT20283.1	hypothetical protein HMPREF9566_02214 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	55,34	356	40,1	5,31
EFT21990.1	oxidoreductase, aldo/keto reductase family protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	55,31	273	29,7	4,94
EFT19927.1	DoxX family protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	55,24	210	22,0	10,95
EFT21980.1	Raf-like protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	54,25	153	16,4	4,73
EFT20082.1	hypothetical protein HMPREF9566_02009 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	54,14	290	30,1	5,21
EFT22111.1	methylmalonyl-CoA carboxyltransferase 12S subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	54,01	524	56,4	5,81
EFT20859.1	translation initiation factor IF-3 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	53,99	213	24,0	9,72
EFT19703.1	IMP dehydrogenase family protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	53,68	367	39,3	5,48
EFT19611.1	ribosomal protein L22 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	53,59	153	16,7	11,06
EFT22130.1	phosphoribosylaminoimidazolesuccinocarboxamide synthase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	53,57	420	46,4	4,79
EFT20154.1	hypothetical protein HMPREF9566_02081 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	53,54	99	10,8	5,41
EFT20353.1	cell division protein FtsZ [Propionibacterium acnes HL045PA1]	53,48	417	42,8	4,68
EFT22107.1	fructose-bisphosphate aldolase, class II [Propionibacterium acnes HL045PA1]	53,37	341	36,8	5,22
EFT19617.1	ribosomal protein L24 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	53,28	122	13,5	10,24
EFT20373.1	putative ribosomal protein S1 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	53,21	498	55,1	4,65
WP_002547932.1	MULTISPECIES: pyrophosphate--fructose-6-phosphate 1-phosphotransferase [Propionibacteriaceae]	53,13	399	42,9	5,06
EFT22109.1	PAS domain S-box protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	52,88	452	49,2	4,89
EFT19737.1	hypothetical protein HMPREF9566_02371 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	52,63	285	30,4	9,76
EFT21294.1	glycine C-acetyltransferase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	52,54	394	42,9	5,36
EFT20664.1	FeS assembly protein SufB [Propionibacterium acnes HL045PA1]	52,49	482	53,5	5,54
EFT21085.1	transcriptional regulator, PadR family [Propionibacterium acnes HL045PA1]	52,36	191	21,4	6,64
WP_002547753.1	MULTISPECIES: fructose bisphosphate aldolase [Propionibacteriaceae]	52,32	302	33,4	5,49
EFT20794.1	proline--tRNA ligase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	52,15	581	63,7	5,10
EFT21992.1	hypothetical protein HMPREF9566_00101 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	52,08	432	44,0	10,02
EFT20059.1	cysteine synthase A [Propionibacterium acnes HL045PA1]	51,77	311	31,9	4,82
EFT19980.1	malic enzyme, NAD binding domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	51,76	568	61,8	5,76
EFT22067.1	pyruvate, phosphate dikinase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	51,53	883	96,4	4,97
EFT21212.1	oxidoreductase, short chain dehydrogenase/reductase family protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	51,52	264	28,2	7,08
EFT21256.1	glycine hydroxymethyltransferase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	51,32	491	52,9	6,06
EFT20330.1	Hsp20/alpha crystallin family protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	51,32	152	16,7	5,02
EFT22110.1	conserved carboxylase domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	51,31	497	54,7	5,50
EFT21444.1	ribose-phosphate diphosphokinase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	50,65	310	34,0	5,54
EFT19620.1	ribosomal protein S8 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	50,37	135	14,6	9,58
EFT19900.1	ATP synthase F1, delta subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	50,19	263	28,4	5,59
WP_015588713.1	arginine--tRNA ligase [Cutibacterium acnes]	50,18	556	61,1	5,06
EFT21035.1	transcription termination/antitermination factor NusG [Propionibacterium acnes HL045PA1]	50,17	303	33,5	4,21
EFT19727.1	translation elongation factor G [Propionibacterium acnes HL045PA1]	49,78	697	76,6	5,02
EFT19535.1	DNA-binding protein HB1 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	49,45	91	9,6	9,82
EFT20682.1	DsbA-like protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	49,43	265	28,6	7,96
EFT20692.1	trigger factor [Propionibacterium acnes HL045PA1]	49,43	530	57,7	4,64

Adaptation de souches acnéique et non acnéique de *Cutibacterium acnes* à un environnement sébum-like : Supplémentary data 1

WP_002518130.1	MULTISPECIES: ornithine carbamoyltransferase [Propionibacteriaceae]	49,40	334	36,6	5,95
EFT20659.1	SUF system FeS assembly protein, NifU family [Propionibacterium acnes HL045PA1]	49,40	166	18,3	4,56
EFT22128.1	alkyl hydroperoxide reductase, F subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	49,24	524	55,6	5,19
EFT21399.1	putative regulatory protein (CxxC_CxxC_SSSS) [Propionibacterium acnes HL045PA1]	49,00	100	10,4	5,38
EFT21569.1	ribosomal protein L9 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	48,99	149	16,1	9,76
EFT20857.1	ribosomal protein L20 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	48,78	123	14,0	11,15
EFT20440.1	hypothetical protein HMPREF9566_01722 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	48,62	218	23,1	6,04
EFT19614.1	ribosomal protein L29 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	48,05	77	8,9	6,77
EFT20611.1	2-oxoglutarate dehydrogenase, E2 component, dihydrolipoamide succinyltransferase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	47,93	459	47,6	4,93
EFT20923.1	hypothetical protein HMPREF9566_01193 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	47,62	84	9,5	5,00
EFT21041.1	DNA-directed RNA polymerase, beta subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	47,51	1185	131,2	5,15
EFT22077.1	co-chaperone GrpE [Propionibacterium acnes HL045PA1]	47,51	221	24,3	4,34
EFT20635.1	ribosomal protein S2 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	47,00	283	31,5	6,30
WP_002547880.1	MULTISPECIES: hypothetical protein [Propionibacteriaceae]	46,94	245	27,5	5,41
EFT20284.1	aspartate--tRNA ligase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	46,86	606	66,5	5,22
WP_002547822.1	MULTISPECIES: arginine deiminase [Propionibacteriaceae]	46,86	414	45,7	5,24
EFT21247.1	phosphate transport system regulatory protein PhoU [Propionibacterium acnes HL045PA1]	46,85	222	24,4	4,82
EFT20157.1	hypothetical protein HMPREF9566_02084 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	46,72	244	26,9	4,22
EFT19585.1	putative purine nucleotide phosphorylase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	46,67	270	27,7	6,04
EFT20423.1	ribosomal protein L21 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	46,43	112	12,2	9,52
EFT20499.1	methylmalonyl-CoA mutase large subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	46,23	729	80,1	5,49
EFT21498.1	DegT/DnrJ/EryC1/StrS aminotransferase family protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	46,22	370	39,2	5,72
EFT20232.1	TIGR03085 family protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	45,97	211	23,1	8,25
EFT20761.1	dihydrodipicolinate reductase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	45,93	246	25,9	4,98
EFT19616.1	ribosomal protein L14 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	45,90	122	13,5	9,94
EFT20187.1	FHA domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	45,83	192	20,4	4,79
EFT19763.1	peptide chain release factor 2 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	45,55	371	41,4	4,78
EFT19573.1	basic membrane protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	45,28	318	33,5	8,13
EFT21964.1	intracellular protease, PfpI family [Propionibacterium acnes HL045PA1]	45,25	179	19,0	4,86
EFT20965.1	NADH dehydrogenase subunit E [Propionibacterium acnes HL045PA1]	45,21	261	28,4	5,00
EFT20365.1	response regulator receiver domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	45,12	215	23,8	4,67
EFT19612.1	ribosomal protein S3 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	44,98	269	29,7	10,65
EFT19897.1	ATP synthase F1, beta subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	44,83	484	52,8	4,75
EFT21037.1	ribosomal protein L11 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	44,76	143	15,1	9,17
EFT21779.1	UDP-glucose 4-epimerase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	44,76	353	38,5	5,25
EFT20612.1	cytosol aminopeptidase family, catalytic domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	44,69	508	52,1	5,05
EFT20554.1	hypothetical protein HMPREF9566_01647 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	44,56	386	40,8	4,91
WP_002547887.1	MULTISPECIES: transcription termination factor Rho [Propionibacteriaceae]	44,55	633	70,6	9,41
EFT19625.1	ribosomal protein L15 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	44,52	146	15,5	9,80
EFT19877.1	glycosyltransferase, group 2 family protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	44,49	272	30,2	7,02
EFT21646.1	glycerol kinase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	44,47	515	56,8	5,02
WP_002515693.1	MULTISPECIES: DUF349 domain-containing protein [Propionibacteriaceae]	44,26	427	48,5	6,19

Adaptation de souches acnéique et non acnéique de *Cutibacterium acnes* à un environnement sébum-like : Supplémentary data 1

WP_002516994.1	MULTISPECIES: pyruvate dehydrogenase [Propionibacteriaceae]	44,21	579	62,1	6,33
EFT21656.1	OsmC-like protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	44,14	145	15,3	5,34
EFT21159.1	2-amino-4-hydroxy-6-hydroxymethyldihydropteridine diphosphokinase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	44,00	175	19,1	4,67
EFT21388.1	putative N-acetylglucosamine-6-phosphate deacetylase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	43,35	376	39,1	5,58
EFT21977.1	hypothetical protein HMPREF9566_00085 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	43,15	197	20,5	9,72
EFT21651.1	thioredoxin-disulfide reductase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	43,14	350	37,2	4,65
WP_002548085.1	MULTISPECIES: aspartate ammonia-lyase [Propionibacteriaceae]	42,65	490	53,8	4,88
EFT19883.1	dihydrolipoyl dehydrogenase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	42,18	467	49,7	5,66
WP_002513226.1	MULTISPECIES: thioredoxin [Propionibacteriaceae]	42,15	121	13,4	4,64
EFT20666.1	ABC transporter, solute-binding protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	42,12	368	39,8	8,46
EFT21135.1	amine oxidase (flavin-containing) [Propionibacterium acnes HL045PA1]	42,09	449	47,6	5,10
EFT19702.1	inosine-5'-monophosphate dehydrogenase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	42,06	504	53,7	5,48
EFT19779.1	branched-chain-amino-acid transaminase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	41,87	363	39,9	5,34
EFT21201.1	aspartate-semialdehyde dehydrogenase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	41,79	347	36,0	5,33
EFT19898.1	ATP synthase F1, gamma subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	41,72	314	34,5	5,55
EFT21227.1	phosphate ABC transporter, phosphate-binding protein PstS [Propionibacterium acnes HL045PA1]	41,51	383	39,5	8,40
EFT20643.1	SPFH/Band 7/PHB domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	41,49	388	42,3	5,54
EFT20919.1	peptidase dimerization domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	41,39	447	47,2	4,89
EFT21476.1	pyridine nucleotide-disulfide oxidoreductase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	41,32	605	66,4	5,39
EFT21276.1	hypothetical protein HMPREF9566_00911 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	41,28	172	18,5	4,73
EFT20272.1	adenine phosphoribosyltransferase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	41,24	177	18,4	4,77
EFT19730.1	ribosomal subunit interface protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	41,04	212	23,7	6,16
EFT20553.1	cellulase (glycosyl hydrolase family 5) [Propionibacterium acnes HL045PA1]	40,97	493	53,1	6,38
EFT21008.1	hypothetical protein HMPREF9566_01152 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	40,96	188	20,5	10,13
EFT21613.1	alanine dehydrogenase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	40,81	370	38,1	5,40
EFT21040.1	ribosomal protein L7/L12 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	40,77	130	13,7	4,59
EFT21142.1	inorganic diphosphatase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	40,76	184	20,7	4,42
WP_032497379.1	MULTISPECIES: serine/threonine protein kinase [Propionibacteriaceae]	40,53	375	43,2	5,01
EFT19797.1	peptidyl-prolyl cis-trans isomerase, FKBP-type [Propionibacterium acnes HL045PA1]	40,50	279	29,1	9,10
EFT21389.1	iron dependent repressor DNA binding domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	40,42	240	26,3	4,87
EFT22021.1	triacylglycerol lipase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	40,41	339	36,0	7,31
EFT22072.1	response regulator receiver domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	40,33	243	27,3	8,37
EFT20308.1	hypothetical protein HMPREF9566_02239 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	40,23	256	27,2	9,22
EFT21791.1	succinate-semialdehyde dehydrogenase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	40,21	485	51,9	4,89
WP_002524362.1	Fe-S cluster assembly protein SufD [Cutibacterium acnes]	39,89	366	39,6	5,38
EFT22037.1	Transketolase, pyridine binding domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	39,82	334	36,3	5,60
EFT19687.1	putative glycoprotease GCP [Propionibacterium acnes HL045PA1]	39,77	347	36,0	5,08
WP_002516335.1	MULTISPECIES: argininosuccinate synthase [Propionibacteriaceae]	39,28	471	51,6	5,02
EFT21381.1	cold-shock DNA-binding domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	39,26	135	14,6	9,26
EFT21939.1	SH3 domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	38,78	343	36,6	10,14
EFT21483.1	hypothetical protein HMPREF9566_00672 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	38,50	226	24,0	5,06
EFT20781.1	ribosome-binding factor A [Propionibacterium acnes HL045PA1]	38,46	143	15,6	6,20

Adaptation de souches acnéique et non acnéique de *Cutibacterium acnes* à un environnement sébum-like : Supplémentary data 1

EFT21237.1	phosphoenolpyruvate-protein phosphotransferase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	38,42	557	57,7	4,92
EFT21700.1	R3H domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	38,42	203	22,2	4,17
EFT21042.1	DNA-directed RNA polymerase, beta' subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	38,13	129 3	143,3	6,95
EFT19852.1	ribose-phosphate 3-epimerase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	38,12	223	24,1	6,29
EFT21165.1	ATPase family associated with various cellular activities (AAA) [Propionibacterium acnes HL045PA1]	38,03	844	93,3	5,16
EFT21456.1	hypothetical protein HMPREF9566_01095 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	38,01	171	18,0	8,32
EFT20164.1	aconitate hydratase 1 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	37,95	888	96,3	4,89
WP_002519 225.1	MULTISPECIES: hypothetical protein [Propionibacteriaceae]	37,92	327	34,1	6,71
EFT19707.1	GMP synthase (glutamine-hydrolyzing) domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	37,91	517	55,6	5,14
EFT20754.1	pyridoxamine 5'-phosphate oxidase family protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	37,86	140	15,5	4,41
EFT19609.1	ribosomal protein L2 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	37,77	278	30,2	11,1 4
EFT20210.1	phosphoglucomutase, alpha-D-glucose phosphate-specific [Propionibacterium acnes HL045PA1]	37,38	543	58,5	5,01
EFT21541.1	putative streptolysin associated protein SagB [Propionibacterium acnes HL045PA1]	37,17	304	32,6	7,42
EFT20597.1	hypothetical protein HMPREF9566_01691 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	37,11	256	28,1	10,2 9
EFT20627.1	Glu/Leu/Phe/Val dehydrogenase, dimerization domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	37,08	445	48,1	5,22
EFT19613.1	ribosomal protein L16 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	36,69	139	15,7	10,5 5
EFT20356.1	hypothetical protein HMPREF9566_01781 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	36,63	172	19,4	5,31
EFT21482.1	iron-sulfur cluster-binding protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	36,59	511	57,0	7,72
EFT20820.1	succinate dehydrogenase or fumarate reductase, flavoprotein subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	36,30	675	75,7	6,58
EFT20172.1	putative tryptophan 2,3-dioxygenase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	36,24	458	50,7	5,39
EFT20500.1	LAO/AO transport system ATPase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	36,21	348	37,2	5,30
EFT20896.1	ErfK/YbiS/YcfS/YnhG [Propionibacterium acnes HL045PA1]	36,20	384	41,2	8,63
EFT21242.1	PTS system, Lactose/Cellobiose specific IIB subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	36,08	97	10,7	9,06
EFT20929.1	NlpC/P60 family protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	35,82	388	40,4	10,6 4
EFT20829.1	signal recognition particle-docking protein FtsY [Propionibacterium acnes HL045PA1]	35,61	396	41,2	4,84
EFT20966.1	NADH oxidoreductase (quinone), F subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	35,59	444	48,5	6,06
WP_002547 903.1	MULTISPECIES: hypothetical protein [Propionibacteriaceae]	35,58	267	28,7	9,61
EFT20487.1	carbamate kinase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	35,55	301	32,0	4,93
EFT19798.1	pseudouridylate synthase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	35,51	245	27,4	8,21
WP_002516 042.1	MULTISPECIES: 50S ribosomal protein L13 [Propionibacteriaceae]	35,37	147	16,3	10,0 4
EFT21158.1	dihydroneopterin aldolase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	35,00	120	12,9	5,40
WP_002522 398.1	MULTISPECIES: universal stress protein [Propionibacteriaceae]	34,86	284	29,2	5,95
WP_002517 483.1	MULTISPECIES: DNA polymerase III subunit beta [Propionibacteriaceae]	34,72	386	41,2	5,05
EFT22124.1	adenylosuccinate synthase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	34,72	432	47,3	5,33
EFT21840.1	hypothetical protein HMPREF9566_00582 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	34,48	174	19,9	6,30
EFT22078.1	chaperone protein DnaJ [Propionibacterium acnes HL045PA1]	34,47	380	40,6	8,59
EFT20963.1	NADH dehydrogenase, C subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	34,31	274	30,6	5,66
EFT20490.1	ACT domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	34,30	172	18,4	4,78
EFT20551.1	dihydrodipicolinate synthase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	34,13	293	30,7	4,93
WP_002548	MULTISPECIES: porphobilinogen synthase [Propionibacteriaceae]	33,91	348	37,5	4,98

Adaptation de souches acnéique et non acnéique de *Cutibacterium acnes* à un environnement sébum-like : Supplémentary data 1

154.1					
EFT20422.1	S1 RNA binding domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	33,75	803	88,6	7,66
EFT21987.1	glucose-6-phosphate isomerase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	33,75	560	61,4	5,33
EFT21109.1	hypothetical protein HMPREF9566_00743 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	33,71	178	18,2	8,68
EFT20100.1	orotidine 5'-phosphate decarboxylase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	33,47	236	24,3	5,41
EFT20789.1	transcription termination factor NusA [Propionibacterium acnes HL045PA1]	33,44	323	35,7	5,96
EFT20689.1	endopeptidase Clp [Propionibacterium acnes HL045PA1]	33,20	244	26,6	4,89
WP_002517014.1	MULTISPECIES: 4-hydroxy-3-methylbut-2-en-1-yl diphosphate synthase (flavodoxin) [Propionibacteriaceae]	33,16	380	40,4	5,57
EFT21764.1	ABC transporter, ATP-binding protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	33,14	344	36,9	5,94
EFT20340.1	ATPase family associated with various cellular activities (AAA) [Propionibacterium acnes HL045PA1]	33,02	318	34,4	6,96
EFT19917.1	homoserine dehydrogenase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	32,88	441	46,6	5,26
EFT21034.1	preprotein translocase, SecE subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	32,87	216	23,5	5,25
EFT21324.1	cobalt transport protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	32,64	144	14,9	5,31
EFT20042.1	glycine--tRNA ligase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	32,61	506	57,2	6,99
EFT20481.1	DJ-1/PfpI family protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	32,31	229	24,5	5,00
WP_002513867.1	MULTISPECIES: RNA polymerase-binding protein RbpA [Propionibacteriaceae]	32,20	118	12,9	7,34
WP_002524305.1	MULTISPECIES: DoxX family protein [Propionibacteriaceae]	32,09	268	29,2	6,39
EFT19684.1	hydrolase, P-loop family [Propionibacterium acnes HL045PA1]	31,99	297	30,8	4,54
EFT21030.1	hypothetical protein HMPREF9566_01125 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	31,69	142	15,7	5,02
EFT19536.1	nicotinate phosphoribosyltransferase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	31,61	446	47,4	5,85
EFT20336.1	aminomethyltransferase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	31,54	371	39,5	5,22
EFT20887.1	SH3 domain protein, partial [Propionibacterium acnes HL045PA1]	31,47	232	24,7	10,37
WP_002516065.1	MULTISPECIES: glutamate--tRNA ligase [Propionibacteriaceae]	31,39	497	56,3	5,33
EFT21606.1	aminotransferase, class IV [Propionibacterium acnes HL045PA1]	31,23	269	28,8	4,93
EFT21518.1	pyridine nucleotide-disulfide oxidoreductase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	30,87	460	49,6	5,88
EFT19896.1	ATP synthase F1, epsilon subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	30,82	146	16,0	5,55
EFT20265.1	DNA-binding regulatory protein, YebC/PmpR family [Propionibacterium acnes HL045PA1]	30,68	264	28,8	4,78
EFT19665.1	phosphoglucosamine mutase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	30,67	450	47,5	5,50
EFT20945.1	dihydroxyacetone kinase, DhaK subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	30,63	333	34,7	4,98
EFT20559.1	aminopeptidase P domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	30,52	498	56,0	5,03
EFT20658.1	hypothetical protein HMPREF9566_01456 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	30,51	118	13,0	4,06
EFT20593.1	PTS system, glucose subfamily, IIA component [Propionibacterium acnes HL045PA1]	30,49	164	16,8	4,41
EFT20303.1	methionine adenosyltransferase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	30,48	397	42,2	5,05
EFT19583.1	AMP-binding enzyme [Propionibacterium acnes HL045PA1]	30,48	607	66,2	5,36
WP_002517521.1	MULTISPECIES: 1-phosphofructokinase [Propionibacteriaceae]	30,38	316	32,6	5,25
EFT19649.1	superoxide dismutase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	30,24	205	23,3	5,86
EFT22068.1	FHA domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	30,18	391	41,2	4,49
EFT21169.1	LamB/YcsF family protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	30,08	256	26,5	5,57
EFT22112.1	hypothetical protein HMPREF9566_00222 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	30,00	80	8,8	9,38
EFT21187.1	uroporphyrinogen-III synthase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	29,88	241	25,2	6,39
EFT20585.1	glutamine synthetase, type I [Propionibacterium acnes HL045PA1]	29,81	473	53,2	5,30
EFT20790.1	hypothetical protein HMPREF9566_01406 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	29,78	178	19,5	5,02
EFT21540.1	hypothetical protein HMPREF9566_00647 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	29,57	328	35,7	4,86
WP_002548	MULTISPECIES: histidinol-phosphate transaminase [Propionibacteriaceae]	29,55	352	38,4	5,20

Adaptation de souches acnéique et non acnéique de *Cutibacterium acnes* à un environnement sébum-like : Supplémentary data 1

047.1					
EFT21481.1	cysteine-rich domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	29,48	268	29,1	5,20
EFT21009.1	antioxydant, AhpC/TSA family [Propionibacterium acnes HL045PA1]	29,19	161	17,4	5,91
EFT21395.1	UTP--glucose-1-phosphate uridylyltransferase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	28,82	465	51,1	4,79
EFT19543.1	tRNA nucleotidyltransferase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	28,74	254	27,1	5,26
EFT20727.1	ATP-binding cassette protein, ChvD family [Propionibacterium acnes HL045PA1]	28,70	561	62,0	5,20
EFT19803.1	CTP synthase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	28,65	562	60,7	6,74
EFT20964.1	NADH dehydrogenase subunit D [Propionibacterium acnes HL045PA1]	28,64	433	48,0	5,10
EFT20976.1	polyprenyl synthetase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	28,40	324	34,7	4,86
EFT20967.1	NADH dehydrogenase (quinone), G subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	28,33	812	86,5	5,68
EFT21202.1	pyrroline-5-carboxylate reductase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	28,14	263	26,1	5,15
EFT22131.1	phosphoribosylformylglycinamide synthase I [Propionibacterium acnes HL045PA1]	28,13	224	23,7	5,96
EFT20278.1	histidine--tRNA ligase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	27,97	454	50,2	6,20
EFT19528.1	hypothetical protein HMPREF9566_02665 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	27,73	339	36,1	5,21
EFT20647.1	putative enoyl-(acyl carrier protein) reductase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	27,63	257	27,2	5,19
EFT20297.1	translation elongation factor P [Propionibacterium acnes HL045PA1]	27,51	189	21,1	5,07
EFT19783.1	ketol-acid reductoisomerase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	27,49	342	37,3	5,24
EFT19671.1	glutamine-fructose-6-phosphate transaminase (isomerizing) [Propionibacterium acnes HL045PA1]	27,32	615	67,0	5,33
EFT20081.1	beta-ketoacyl-acyl-carrier-protein synthase III [Propionibacterium acnes HL045PA1]	27,11	332	35,3	5,82
EFT21963.1	ABC transporter, substrate-binding protein, family 5 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	27,03	555	60,5	7,56
EFT20533.1	putative NAD(P)(+) transhydrogenase (AB-specific), alpha subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	26,99	352	36,7	4,89
WP_002516 127.1	MULTISPECIES: ArgR family transcriptional regulator [Propionibacteriaceae]	26,92	182	19,1	4,97
EFT21899.1	B3/4 domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	26,86	242	26,4	5,06
EFT22036.1	pyruvate dehydrogenase E1 component, alpha subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	26,78	351	38,2	4,61
EFT19622.1	ribosomal protein L18 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	26,77	127	13,7	10,9 3
EFT20550.1	O-methyltransferase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	26,73	217	23,3	4,68
EFT21331.1	uroporphyrinogen-III C-methyltransferase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	26,36	258	26,8	5,10
EFT19495.1	TQXA domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	26,33	452	47,9	5,53
EFT21475.1	pyruvate synthase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	26,25	120	131,8	5,90 4
EFT21539.1	putative YcaO-like family [Propionibacterium acnes HL045PA1]	26,24	442	48,4	6,54
EFT20819.1	succinate dehydrogenase/fumarate reductase iron-sulfur subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	26,07	257	27,5	6,39
EFT21196.1	malic enzyme, NAD binding domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	25,88	541	59,6	5,71
EFT19985.1	leucine--tRNA ligase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	25,79	826	92,4	5,17
WP_002520 574.1	MULTISPECIES: hypothetical protein [Propionibacteriaceae]	25,64	195	20,5	8,27
EFT22061.1	succinate CoA transferase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	25,60	504	55,0	5,91
EFT21649.1	trypsin [Propionibacterium acnes HL045PA1]	25,51	341	33,9	9,11
EFT20124.1	ribonucleoside-diphosphate reductase, adenosylcobalamin-dependent [Propionibacterium acnes HL045PA1]	25,47	950	103,9	5,26
EFT19850.1	preprotein translocase, SecA subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	25,39	898	101,3	5,26
EFT19894.1	ATP:cob(I)alamin adenosyltransferase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	25,34	221	24,1	4,81
EFT19714.1	NLPA lipoprotein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	25,31	320	33,8	8,13
EFT19584.1	phosphoglucomutase/phosphomannomutase, alpha/beta/alpha domain II [Propionibacterium acnes HL045PA1]	25,27	558	59,3	5,19
EFT19638.1	30S ribosomal protein S13 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	25,20	123	14,0	10,9 2

Adaptation de souches acnéique et non acnéique de *Cutibacterium acnes* à un environnement sébum-like : Supplémentary data 1

EFT20683.1	Anticodon-binding domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	24,94	870	97,3	5,24
EFT21062.1	FHA domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	24,89	229	25,1	6,44
EFT21521.1	hypothetical protein HMPREF9566_00628 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	24,82	137	15,3	4,92
EFT20073.1	ATPase family associated with various cellular activities (AAA) [Propionibacterium acnes HL045PA1]	24,81	395	42,7	5,25
EFT21496.1	hypothetical protein HMPREF9566_00603 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	24,81	258	26,9	8,40
EFT21185.1	glutamate-1-semialdehyde-2,1-aminomutase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	24,77	436	45,4	4,94
EFT20054.1	putative alpha,alpha-trehalose-phosphate synthase (UDP-forming) [Propionibacterium acnes HL045PA1]	24,63	467	52,8	6,43
EFT19544.1	non-canonical purine NTP pyrophosphatase, RdgB/HAM1 family [Propionibacterium acnes HL045PA1]	24,51	204	22,0	5,22
EFT21104.1	endoribonuclease L-PSP [Propionibacterium acnes HL045PA1]	24,50	151	14,9	4,81
EFT20475.1	GTP-binding protein YchF [Propionibacterium acnes HL045PA1]	24,37	357	38,7	4,61
WP_002522 288.1	MULTISPECIES: hypothetical protein [Propionibacteriaceae]	24,35	308	32,5	5,81
EFT20806.1	1-deoxy-D-xylulose 5-phosphate reductoisomerase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	24,32	407	42,4	5,03
EFT21558.1	serine--tRNA ligase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	24,29	424	46,5	5,24
EFT20333.1	FCD domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	24,27	239	26,1	5,76
WP_002515 854.1	MULTISPECIES: glycosyltransferase family 4 protein [Propionibacteriaceae]	24,26	371	40,0	7,18
EFT21699.1	FemAB family protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	24,24	363	40,7	6,71
EFT21191.1	glutamyl-tRNA _{glu} reductase domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	24,22	446	47,1	5,21
EFT19920.1	oxoglutarate dehydrogenase (succinyl-transferring), E1 component [Propionibacterium acnes HL045PA1]	24,19	123 6	136,7	6,71
EFT20011.1	putative chaperone protein DnaJ [Propionibacterium acnes HL045PA1]	23,98	392	41,8	6,38
EFT21586.1	heavy metal-associated domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	23,85	130	12,9	5,22
EFT19579.1	methionine--tRNA ligase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	23,83	554	61,5	5,00
EFT20179.1	threonine--tRNA ligase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	23,80	689	77,3	5,82
EFT21284.1	ABC transporter, ATP-binding protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	23,77	366	39,7	5,40
EFT19639.1	30S ribosomal protein S11 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	23,70	135	14,2	11,4 1
EFT21998.1	ROK family protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	23,62	271	29,1	6,35
EFT20665.1	transcriptional regulator, ArsR family [Propionibacterium acnes HL045PA1]	23,62	254	27,3	6,80
EFT20757.1	hypothetical protein HMPREF9566_01373 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	23,52	557	60,8	5,58
EFT21593.1	glycerol-3-phosphate dehydrogenase, anaerobic, B subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	23,49	447	46,5	6,21
EFT20201.1	hypothetical protein HMPREF9566_02132 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	23,37	338	37,0	4,70
EFT21033.1	aminotransferase, class I/II [Propionibacterium acnes HL045PA1]	23,28	421	45,7	6,27
EFT20733.1	oligoribonuclease [Propionibacterium acnes HL045PA1]	23,27	202	22,5	5,16
EFT21443.1	UDP-N-acetylglucosamine diphosphorylase/glucosamine-1-phosphate N-acetyltransferase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	23,15	432	45,7	4,82
EFT21967.1	aspartate kinase, monofunctional class [Propionibacterium acnes HL045PA1]	23,11	424	44,8	5,11
EFT22126.1	adenylosuccinate lyase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	23,06	477	52,2	5,22
EFT19769.1	D-ala D-ala ligase N-terminal domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	23,01	365	39,2	5,36
EFT21147.1	ATP-dependent metalloproteinase HflB [Propionibacterium acnes HL045PA1]	22,87	717	77,2	5,57
WP_002514 214.1	MULTISPECIES: tyrosine--tRNA ligase [Propionibacteriaceae]	22,73	418	46,2	5,73
EFT20026.1	prolyl aminopeptidase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	22,39	335	37,8	4,87
EFT21815.1	catalase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	22,36	483	54,3	5,52
EFT20827.1	signal recognition particle protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	22,35	528	57,1	8,95
EFT19568.1	isocitrate dehydrogenase, NADP-dependent [Propionibacterium acnes HL045PA1]	22,21	734	79,9	4,89
EFT22020.1	cellulase (glycosyl hydrolase family 5) [Propionibacterium acnes HL045PA1]	22,20	500	54,0	6,71

Adaptation de souches acnéique et non acnéique de *Cutibacterium acnes* à un environnement sébum-like : Supplémentary data 1

EFT19863.1	putative cytidylate kinase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	22,16	185	20,2	5,11
EFT20248.1	N-acetylmuramic acid 6-phosphate etherase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	22,04	304	31,3	5,24
EFT21302.1	oxidoreductase, zinc-binding dehydrogenase family protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	21,89	338	36,2	5,12
EFT20969.1	NADH-quinone oxidoreductase, chain I [Propionibacterium acnes HL045PA1]	21,72	198	22,3	5,16
EFT20841.1	ABC transporter, solute-binding protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	21,56	436	47,5	8,31
EFT21448.1	ribosomal protein L25, Ctc-form [Propionibacterium acnes HL045PA1]	21,46	205	22,3	4,65
EFT20491.1	oxidoreductase, aldo/keto reductase family protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	21,43	322	34,8	4,83
EFT20132.1	RNA polymerase sigma factor RpoD [Propionibacterium acnes HL045PA1]	21,33	511	55,6	6,42
EFT20714.1	membrane alanyl aminopeptidase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	21,15	870	96,8	4,93
EFT21948.1	amidase, hydantoinase/carbamoylase family [Propionibacterium acnes HL045PA1]	21,11	398	42,0	4,84
EFT20107.1	transcriptional regulator, DeoR family [Propionibacterium acnes HL045PA1]	21,03	252	26,4	7,75
WP_002516074.1	MULTISPECIES: glycerophosphoryl diester phosphodiesterase [Propionibacteriaceae]	20,97	248	27,4	5,07
EFT19827.1	putative hydrolase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	20,97	453	50,0	4,74
WP_002522034.1	MULTISPECIES: haloacid dehalogenase [Propionibacteriaceae]	20,85	259	28,3	4,87
EFT20474.1	aminopeptidase I zinc metalloprotease (M18) [Propionibacterium acnes HL045PA1]	20,56	428	45,9	6,16
EFT20940.1	lactate/malate dehydrogenase, NAD binding domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	20,56	321	33,6	4,97
WP_002548210.1	MULTISPECIES: ferrochelataze [Propionibacteriaceae]	20,50	683	74,0	5,12
EFT21526.1	CobQ/CobB/MinD/ParA nucleotide binding domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	20,42	284	29,8	4,92
EFT19559.1	phosphoribosylaminoimidazolecarboxamide formyltransferase/IMP cyclohydrolase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	20,35	516	55,0	5,40
EFT20855.1	phenylalanine--tRNA ligase, alpha subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	20,33	369	40,1	5,71
EFT20473.1	putative flagellar protein FlIS [Propionibacterium acnes HL045PA1]	20,20	406	44,3	6,10
EFT20434.1	iojap-like protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	20,15	134	15,2	4,93
WP_002518460.1	MULTISPECIES: bifunctional riboflavin kinase/FAD synthetase [Propionibacteriaceae]	20,13	298	32,2	5,21
EFT21233.1	hypothetical protein HMPREF9566_00868 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	19,88	166	18,6	4,54
EFT21197.1	hypothetical protein HMPREF9566_00832 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	19,81	212	23,2	5,59
EFT22115.1	GTP-binding protein TypA [Propionibacterium acnes HL045PA1]	19,68	620	68,4	5,07
EFT22070.1	deoxyribose-phosphate aldolase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	19,64	224	23,0	5,43
EFT21079.1	hypothetical protein HMPREF9566_00712 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	19,58	240	25,8	9,52
EFT21542.1	hypothetical protein HMPREF9566_00649 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	19,54	174	19,8	5,30
EFT19725.1	ribosomal protein S12 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	19,51	123	13,6	11,50
EFT20874.1	hypothetical protein HMPREF9566_01281 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	19,50	159	17,1	4,91
EFT20230.1	aspartyl/glutamyl-tRNA(Asn/Gln) amidotransferase, A subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	19,36	501	53,0	5,08
EFT20351.1	UDP-N-acetylmuramate--L-alanine ligase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	19,32	471	49,4	5,05
EFT20159.1	TrkA N-terminal domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	19,18	219	23,8	4,91
EFT20018.1	hypothetical protein HMPREF9566_01943 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	19,01	405	43,2	5,94
EFT21471.1	glycosyltransferase, group 1 family protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	18,93	391	43,1	8,94
EFT20690.1	endopeptidase Clp [Propionibacterium acnes HL045PA1]	18,91	201	21,6	4,87
EFT21974.1	polysaccharide deacetylase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	18,91	497	52,5	8,85
WP_002520185.1	NAD-glutamate dehydrogenase [Cutibacterium acnes]	18,80	1569	172,2	5,35
EFT22081.1	GroES-like protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	18,73	347	36,9	6,01
EFT21527.1	hypothetical protein HMPREF9566_00634 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	18,70	123	13,0	9,47
EFT21636.1	ABC transporter, solute-binding protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	18,58	436	45,6	7,77

Adaptation de souches acnéique et non acnéique de *Cutibacterium acnes* à un environnement sébum-like : Supplémentary data 1

WP_002516995.1	MULTISPECIES: translation initiation factor IF-2 [Propionibacteriaceae]	18,57	964	101,3	8,63
EFT21018.1	thiamine pyrophosphate enzyme, C-terminal TPP binding domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	18,56	361	38,5	5,63
WP_002517988.1	MULTISPECIES: methionyl-tRNA formyltransferase [Propionibacteriaceae]	18,41	315	33,1	5,52
EFT21195.1	DNA repair protein RadA [Propionibacterium acnes HL045PA1]	18,28	465	49,2	8,62
EFT21686.1	CobQ/CobB/MinD/ParA nucleotide binding domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	18,18	330	35,5	5,58
WP_002516796.1	MULTISPECIES: UDP-N-acetylglucosamine 1-carboxyvinyltransferase [Propionibacteriaceae]	18,11	508	56,0	5,63
EFT21141.1	hypothetical protein HMPREF9566_00776 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	18,10	337	36,3	7,20
EFT21716.1	DNA gyrase, A subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	18,07	891	98,7	5,39
EFT20101.1	orotate phosphoribosyltransferase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	18,06	216	23,0	5,54
EFT20044.1	succinate dehydrogenase or fumarate reductase, flavoprotein subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	18,03	710	78,1	7,97
EFT20898.1	SH3 domain protein, partial [Propionibacterium acnes HL045PA1]	17,90	257	26,6	10,6 2
EFT19598.1	glutamine--tRNA ligase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	17,70	565	63,8	5,78
EFT20079.1	putative beta-ketoacyl-acyl-carrier-protein synthase II [Propionibacterium acnes HL045PA1]	17,49	423	43,8	5,14
EFT19567.1	putative formyltetrahydrofolate deformylase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	17,31	283	31,2	6,46
EFT20710.1	ribose 5-phosphate isomerase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	17,20	157	17,2	5,50
EFT21054.1	lysine--tRNA ligase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	17,00	494	55,2	5,02
EFT20152.1	hypothetical protein HMPREF9566_02079 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	16,99	359	38,5	5,08
EFT22006.1	oxidoreductase, FAD/FMN-binding protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	16,94	366	39,1	5,52
EFT21249.1	polysaccharide deacetylase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	16,91	278	30,3	9,28
WP_002547930.1	MULTISPECIES: TrkA family potassium uptake protein [Propionibacteriaceae]	16,82	220	24,1	6,57
EFT20816.1	signal peptidase I [Propionibacterium acnes HL045PA1]	16,79	274	29,7	8,07
EFT19916.1	threonine synthase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	16,76	358	37,4	5,15
EFT19932.1	putative phosphoglycerate dehydrogenase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	16,67	396	42,8	5,59
EFT21661.1	transketolase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	16,59	687	73,8	5,01
EFT20300.1	guanylate kinase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	16,58	199	21,8	5,77
EFT22069.1	hypothetical protein HMPREF9566_00179 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	16,53	242	27,0	5,21
WP_002515562.1	MULTISPECIES: elongation factor 4 [Propionibacteriaceae]	16,37	611	66,8	5,41
EFT20335.1	glycine cleavage system H protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	16,26	123	13,0	3,95
EFT20441.1	IMP dehydrogenase family protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	16,23	493	53,0	5,82
EFT19979.1	L-lactate dehydrogenase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	16,15	322	34,0	5,49
EFT21271.1	RNA methyltransferase, TrmH family, group 3 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	16,04	318	32,8	10,0 2
EFT20455.1	oxidoreductase, aldo/keto reductase family protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	16,03	287	31,5	5,30
EFT22098.1	ATP-dependent chaperone protein ClpB [Propionibacterium acnes HL045PA1]	15,99	857	93,6	5,21
EFT22044.1	hypothetical protein HMPREF9566_00153 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	15,86	227	23,5	10,1 4
EFT20828.1	hypothetical protein HMPREF9566_01336 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	15,53	380	42,4	9,91
EFT20854.1	phenylalanine--tRNA ligase, beta subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	15,49	839	89,2	5,15
EFT20914.1	phosphoribosylformylglycinamide synthase II [Propionibacterium acnes HL045PA1]	15,47	750	79,3	4,68
WP_023031405.1	MULTISPECIES: long-chain fatty acid--CoA ligase [Propionibacteriaceae]	15,37	644	70,9	6,09
EFT21685.1	ParB-like protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	15,26	308	34,4	5,11
EFT20803.1	TENA/THI-4 family protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	15,06	239	26,6	4,63
EFT21913.1	NAD(P)H quinone oxidoreductase, PIG3 family [Propionibacterium acnes HL045PA1]	15,02	333	35,2	5,44

Adaptation de souches acnéique et non acnéique de *Cutibacterium acnes* à un environnement sébum-like : Supplémentary data 1

EFT21019.1	2-oxoacid:acceptor oxidoreductase, alpha subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	14,81	655	70,3	6,65
EFT21320.1	periplasmic binding protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	14,61	356	37,9	8,32
EFT21678.1	hypothetical protein HMPREF9566_00419 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	14,56	112	125,3	5,34
EFT20888.1	citrate (Si)-synthase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	14,49	428	48,1	6,39
EFT21935.1	hypothetical protein HMPREF9566_00042 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	14,44	187	19,8	8,44
EFT21627.1	nucleotidyl transferase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	14,39	278	30,2	4,77
EFT20922.1	phosphoribosylformylglycinamide cyclo-ligase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	14,37	355	37,0	4,72
EFT20912.1	membrane alanyl aminopeptidase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	14,34	844	94,4	5,55
EFT19513.1	phosphoribosylaminoimidazole carboxylase, catalytic subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	14,29	196	20,4	8,50
EFT21513.1	UDP-N-acetylglucosamine 2-epimerase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	14,29	357	38,5	5,36
WP_002550607.1	MULTISPECIES: cysteine--tRNA ligase [Propionibacteriaceae]	14,29	476	52,7	5,88
EFT20660.1	cysteine desulfurase, SufS subfamily [Propionibacterium acnes HL045PA1]	14,29	413	44,5	5,36
EFT19775.1	transcriptional regulator, IclR family, C-terminal domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	14,23	239	24,9	10,81
WP_002547844.1	MULTISPECIES: DNA-binding response regulator [Propionibacteriaceae]	13,99	143	14,9	4,87
EFT21229.1	polyphosphate kinase 1 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	13,84	701	79,1	6,10
EFT20094.1	aspartate carbamoyltransferase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	13,69	314	34,7	5,49
EFT21648.1	putative sugar-binding domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	13,65	315	33,6	7,20
WP_002516545.1	MULTISPECIES: 5-(carboxyamino)imidazole ribonucleotide synthase [Propionibacteriaceae]	13,59	390	41,9	5,05
EFT21940.1	hydrolase, alpha/beta domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	13,49	415	46,1	5,52
EFT22125.1	phosphoribosylamine--glycine ligase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	13,44	439	45,3	4,83
EFT20345.1	UDP-N-acetylmuramoyl-L-alanyl-D-glutamate--2,6-diaminopimelate ligase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	13,43	499	52,2	4,93
EFT21494.1	hypothetical protein HMPREF9566_00601 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	13,33	375	42,2	6,70
EFT20287.1	alanine--tRNA ligase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	13,12	892	95,7	5,21
WP_002519413.1	MULTISPECIES: argininosuccinate lyase [Propionibacteriaceae]	13,03	468	50,5	5,15
EFT20247.1	transcriptional regulator, RpiR family [Propionibacterium acnes HL045PA1]	12,97	293	31,4	6,61
EFT19857.1	hypothetical protein HMPREF9566_02246 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	12,96	301	33,2	5,02
EFT20273.1	TrkA N-terminal domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	12,91	364	39,8	6,83
EFT20429.1	Obg family GTPase CgtA [Propionibacterium acnes HL045PA1]	12,87	505	53,9	5,15
EFT20721.1	AMP-binding enzyme [Propionibacterium acnes HL045PA1]	12,76	635	69,5	7,06
EFT19673.1	YjeF domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	12,68	481	49,8	4,81
WP_002550824.1	MULTISPECIES: tryptophan--tRNA ligase [Propionibacteriaceae]	12,67	363	39,6	6,11
EFT21706.1	chromosomal replication initiator protein DnaA [Propionibacterium acnes HL045PA1]	12,66	474	53,3	5,31
EFT20231.1	aspartyl/glutamyl-tRNA(Asn/Gln) amidotransferase, B subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	12,07	497	54,3	5,14
EFT21717.1	hypothetical protein HMPREF9566_00458 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	12,02	208	22,9	9,74
EFT20549.1	glucose-1-phosphate adenyltransferase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	12,01	408	44,7	5,48
EFT21161.1	putative cell division topological specificity factor MinE [Propionibacterium acnes HL045PA1]	12,00	225	24,9	8,72
EFT19762.1	cell division ATP-binding protein FtsE [Propionibacterium acnes HL045PA1]	11,84	228	25,6	9,61
EFT20931.1	ABC transporter, solute-binding protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	11,36	440	47,3	9,13
EFT21166.1	hypothetical protein HMPREF9566_00801 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	11,34	335	37,5	5,99
EFT21124.1	DNA topoisomerase I [Propionibacterium acnes HL045PA1]	11,19	929	102,5	6,99
EFT21047.1	bacterial cytochrome ubiquinol oxidase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	11,07	506	55,8	8,73
EFT22089.1	response regulator receiver domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	10,71	224	24,3	5,07

Adaptation de souches acnéique et non acnéique de *Cutibacterium acnes* à un environnement sébum-like : Supplémentary data 1

EFT19540.1	ferrous iron transport protein B [Propionibacterium acnes HL045PA1]	10,67	628	67,5	6,27
WP_032496461.1	MULTISPECIES: formate--tetrahydrofolate ligase [Propionibacteriaceae]	10,62	565	59,9	6,43
EFT21793.1	phosphorylase, glycogen/starch/alpha-glucan family [Propionibacterium acnes HL045PA1]	10,50	762	87,1	5,22
EFT20087.1	pyruvate dehydrogenase (acetyl-transferring), homodimeric type [Propionibacterium acnes HL045PA1]	10,24	928	102,8	5,54
EFT20574.1	methionine aminopeptidase, type I [Propionibacterium acnes HL045PA1]	10,13	237	26,2	5,15
WP_032496889.1	MULTISPECIES: citrate synthase [Propionibacteriaceae]	10,11	435	48,5	7,18
EFT21626.1	GHMP kinase, N-terminal domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	10,10	396	41,8	4,97
EFT21715.1	DNA gyrase, B subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	9,93	685	76,0	5,19
EFT21057.1	kinase domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	9,81	632	66,9	5,80
EFT22038.1	2-oxo acid dehydrogenase acyltransferase (catalytic domain) [Propionibacterium acnes HL045PA1]	9,59	469	50,1	5,25
EFT19910.1	peptide chain release factor 1 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	9,42	361	39,8	5,33
EFT21701.1	membrane protein insertase, YidC/Oxa1 family [Propionibacterium acnes HL045PA1]	8,91	359	40,6	10,24
EFT21032.1	UDP-N-acetylenolpyruvoylglucosamine reductase domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	8,78	376	39,8	5,02
EFT20921.1	amidophosphoribosyltransferase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	8,69	495	53,2	5,90
EFT19908.1	Sua5/YciO/YrdC/YwIC family protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	8,62	290	30,0	4,23
EFT21356.1	myo-inositol catabolism protein IolB [Propionibacterium acnes HL045PA1]	8,62	290	31,8	4,91
EFT20334.1	glycine dehydrogenase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	8,33	996	107,9	5,66
EFT21314.1	precorrin-4 C(11)-methyltransferase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	8,05	323	35,0	6,05
EFT19864.1	ribosome biogenesis GTPase Der [Propionibacterium acnes HL045PA1]	7,24	456	49,8	6,68
EFT21058.1	penicillin-binding protein, transpeptidase domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	7,16	475	50,6	9,54
EFT20996.1	hypothetical protein HMPREF9566_01174, partial [Propionibacterium acnes HL045PA1]	7,10	803	85,2	4,84
EFT21265.1	hyaluronate lyase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	7,02	826	90,0	6,65
EFT20271.1	export membrane protein SecF [Propionibacterium acnes HL045PA1]	6,65	391	42,6	9,82
EFT20346.1	UDP-N-acetylmuramoyl-tripeptide--D-alanyl-D-alanine ligase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	6,60	485	51,3	5,31
EFT20984.1	hypothetical protein HMPREF9566_01258 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	6,47	309	33,9	8,31
EFT20712.1	DNA ligase (NAD+) [Propionibacterium acnes HL045PA1]	6,35	740	81,0	5,38
EFT19506.1	carboxyl transferase domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	6,30	524	57,3	5,49
EFT21920.1	galactokinase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	6,08	411	43,2	5,00
EFT21718.1	lactate/malate dehydrogenase, NAD binding domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	5,44	331	34,7	5,92
EFT21966.1	transglycosylase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	5,36	840	88,8	9,35
EFT19856.1	YhgE/Pip domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	3,16	728	77,9	9,35

Adaptation de souches acnéique et non acnéique de *Cutibacterium acnes* à un environnement sébum-like : Supplémentary data 1

Cutibacterium acnes RT4 HL045PA1/HM-516 (Acneic strain) Proteins found in the 3 replicates and in a specific medium (BHI, RCM or SLM)

Proteins Classification

Energetic and intermediate metabolism
Ribosomal & protein synthesis
Membrane & export
DNA synth
Hypothetical

Accession N°	Description	Medium
EFT19500.1	oxidoreductase, short chain dehydrogenase/reductase family protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	BHI
EFT19517.1	glycosyltransferase, group 2 family protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	BHI
EFT19610.1	ribosomal protein S19 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	BHI
EFT19615.1	30S ribosomal protein S17 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	BHI
EFT19658.1	tRNA (guanine-N(7)-)-methyltransferase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	BHI
EFT19705.1	serine O-acetyltransferase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	BHI
EFT19713.1	ABC transporter, ATP-binding protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	BHI
EFT19765.1	FtsK/SpoIIIE family protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	BHI
EFT19791.1	twin arginine-targeting protein translocase, TatA/E family [Propionibacterium acnes HL045PA1]	BHI
EFT19800.1	CobQ/CobB/MinD/ParA nucleotide binding domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	BHI
EFT19808.1	NAD(+)/NADH kinase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	BHI
EFT19840.1	hypothetical protein HMPREF9566_02353 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	BHI
EFT19841.1	hypothetical protein HMPREF9566_02354 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	BHI
EFT19851.1	hypothetical protein HMPREF9566_02240 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	BHI
EFT19871.1	HAD hydrolase, family IIB [Propionibacterium acnes HL045PA1]	BHI
EFT19926.1	RNA polymerase sigma-70 factor [Propionibacterium acnes HL045PA1]	BHI
EFT19931.1	histidinol-phosphate phosphatase HisN [Propionibacterium acnes HL045PA1]	BHI
EFT19990.1	ribosomal protein S20 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	BHI
EFT20040.1	response regulator receiver domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	BHI
EFT20077.1	pyridoxal phosphate enzyme, YggS family [Propionibacterium acnes HL045PA1]	BHI
EFT20116.1	hypothetical protein HMPREF9566_02043 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	BHI
EFT20217.1	1,4-alpha-glucan branching enzyme [Propionibacterium acnes HL045PA1]	BHI
EFT20228.1	hypothetical protein HMPREF9566_02159 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	BHI
EFT20261.1	histidinol-phosphate transaminase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	BHI
EFT20264.1	bifunctional HisA/TrpF protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	BHI
EFT20280.1	acetyltransferase, GNAT family [Propionibacterium acnes HL045PA1]	BHI
EFT20325.1	polyprenyl synthetase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	BHI
EFT20342.1	S-adenosyl-methyltransferase MraW [Propionibacterium acnes HL045PA1]	BHI
EFT20371.1	sortase family protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	BHI
EFT20406.1	phosphoglycerate mutase family protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	BHI
EFT20419.1	nucleoside diphosphate kinase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	BHI
EFT20431.1	glutamate-5-semialdehyde dehydrogenase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	BHI
EFT20464.1	hypothetical protein HMPREF9566_01557 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	BHI
EFT20495.1	nucleotide sugar dehydrogenase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	BHI

Adaptation de souches acnéique et non acnéique de *Cutibacterium acnes* à un environnement sébum-like : Supplémentary data 1

EFT20530.1	phosphoribosyl transferase domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	BHI
EFT20531.1	acetyltransferase, GNAT family [Propionibacterium acnes HL045PA1]	BHI
EFT20539.1	2,3,4,5-tetrahydropyridine-2,6-dicarboxylate N-succinyltransferase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	BHI
EFT20545.1	succinyl-diaminopimelate desuccinylase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	BHI
EFT20577.1	glutamine synthetase, beta-grasp domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	BHI
EFT20592.1	phosphotransferase system, EIIB [Propionibacterium acnes HL045PA1]	BHI
EFT20648.1	3-oxoacyl-[acyl-carrier-protein] reductase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	BHI
EFT20687.1	WD40-like protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	BHI
EFT20711.1	hypothetical protein HMPREF9566_01511 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	BHI
EFT20737.1	glycosyl hydrolase family 3 N-terminal domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	BHI
EFT20764.1	ribosomal protein S15 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	BHI
EFT20970.1	NADH-ubiquinone/plastoquinone oxidoreductase chain 6 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	BHI
EFT20978.1	HpcH/HpaI aldolase/citrate lyase family protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	BHI
EFT21052.1	DNA-binding helix-turn-helix protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	BHI
EFT21061.1	FHA domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	BHI
EFT21105.1	cyclic nucleotide-binding domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	BHI
EFT21137.1	hypothetical protein HMPREF9566_00772 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	BHI
EFT21173.1	TIGR01777 family protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	BHI
EFT21194.1	hypothetical protein HMPREF9566_00829 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	BHI
EFT21232.1	D-tyrosyl-tRNA(Tyr) deacylase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	BHI
EFT21236.1	oxidoreductase, short chain dehydrogenase/reductase family protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	BHI
EFT21245.1	response regulator receiver domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	BHI
EFT21278.1	hypothetical protein HMPREF9566_00913 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	BHI
EFT21279.1	hypothetical protein HMPREF9566_00914 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	BHI
EFT21301.1	macro domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	BHI
EFT21329.1	cob(I)yrinic acid a,c-diamide adenosyltransferase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	BHI
EFT21387.1	putative phosphoserine transaminase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	BHI
EFT21401.1	MoeA N-terminal region (domain I and II) [Propionibacterium acnes HL045PA1]	BHI
EFT21508.1	transcriptional regulator, DeoR family [Propionibacterium acnes HL045PA1]	BHI
EFT21543.1	ABC transporter, ATP-binding protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	BHI
EFT21572.1	ribosomal protein S6 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	BHI
EFT21579.1	apurinic endonuclease (APN1) [Propionibacterium acnes HL045PA1]	BHI
EFT21580.1	oxidoreductase, short chain dehydrogenase/reductase family protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	BHI
EFT21585.1	copper-exporting ATPase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	BHI
EFT21595.1	4-phosphoerythronate dehydrogenase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	BHI
EFT21638.1	hypothetical protein HMPREF9566_00379 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	BHI
EFT21682.1	D-ala D-ala ligase N-terminal domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	BHI
EFT21763.1	efflux ABC transporter, permease protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	BHI
EFT21765.1	response regulator receiver domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	BHI
EFT21812.1	putative aspartate ammonia-lyase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	BHI
EFT21886.1	Ribbon-helix-helix protein, CopG family [Propionibacterium acnes HL045PA1]	BHI
EFT22132.1	BadF/BadG/BcrA/BcrD ATPase family protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	BHI
WP_002515485.1	MULTISPECIES: hypothetical protein [Propionibacteriaceae]	BHI
WP_002516881.1	MULTISPECIES: ABC transporter ATP-binding protein [Propionibacteriaceae]	BHI
WP_002517883.1	MULTISPECIES: transcriptional regulator NrdR [Propionibacteriaceae]	BHI
WP_002548028.1	MULTISPECIES: translation initiation factor IF-3 [Propionibacteriaceae]	BHI

Adaptation de souches acnéique et non acnéique de *Cutibacterium acnes* à un environnement sébum-like : Supplémentary data 1

WP_002550628.1	MULTISPECIES: S-ribosylhomocysteine lyase [Propionibacteriaceae]	BHI
WP_013069399.1	MULTISPECIES: ABC transporter ATP-binding protein [Propionibacteriaceae]	BHI
WP_032496504.1	MULTISPECIES: AI-2E family transporter [Propionibacteriaceae]	BHI
WP_075261084.1	aminodeoxychorismate lyase [Cutibacterium acnes]	BHI
EFT19529.1	cation diffusion facilitator family transporter [Propionibacterium acnes HL045PA1]	RCM
EFT19633.1	preprotein translocase, SecY subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	RCM
EFT19789.1	DSHCT (NUC185) domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	RCM
EFT19842.1	DEAD/DEAH box helicase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	RCM
EFT20053.1	luciferase family oxidoreductase, FMN-dependent, PP_0088 family [Propionibacterium acnes HL045PA1]	RCM
EFT20095.1	amidohydrolase family protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	RCM
EFT20270.1	export membrane protein SecD [Propionibacterium acnes HL045PA1]	RCM
EFT20367.1	DNA-directed DNA polymerase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	RCM
EFT20589.1	phosphotransferase system, EIIC [Propionibacterium acnes HL045PA1]	RCM
EFT20678.1	glucose-6-phosphate dehydrogenase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	RCM
EFT20960.1	geranylgeranyl reductase family [Propionibacterium acnes HL045PA1]	RCM
EFT21097.1	isoleucine--tRNA ligase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	RCM
EFT21228.1	hydrolase, NUDIX family [Propionibacterium acnes HL045PA1]	RCM
EFT21315.1	precorrin-3B C(17)-methyltransferase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	RCM
EFT21316.1	sirohydrochlorin cobaltochelataze [Propionibacterium acnes HL045PA1]	RCM
EFT21462.1	Ppx/GppA phosphatase family protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	RCM
EFT21493.1	glycosyltransferase, group 1 family protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	RCM
EFT21576.1	phosphotransferase system, EIIC [Propionibacterium acnes HL045PA1]	RCM
EFT21824.1	periplasmic binding protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	RCM
EFT21849.1	peptidase M16 inactive domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	RCM
EFT21951.1	glycosyl hydrolase family 3 N-terminal domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	RCM
EFT22120.1	dihydrodipicolinate synthetase family [Propionibacterium acnes HL045PA1]	RCM
WP_002516370.1	MULTISPECIES: N-acetyltransferase [Propionibacteriaceae]	RCM
WP_002524282.1	MULTISPECIES: precorrin-2 C(20)-methyltransferase [Propionibacteriaceae]	RCM
WP_023033117.1	MULTISPECIES: TIGR00730 family Rossmann fold protein [Propionibacteriaceae]	RCM
WP_032500461.1	MULTISPECIES: ABC transporter substrate-binding protein [Propionibacteriaceae]	RCM
EFT19856.1	YhgE/Pip domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	SLM
EFT19863.1	putative cytidylate kinase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	SLM
EFT20061.1	pyridoxal 5'-phosphate synthase, synthase subunit Pdx1 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	SLM
EFT20230.1	aspartyl/glutamyl-tRNA(Asn/Gln) amidotransferase, A subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	SLM
EFT20273.1	TrkA N-terminal domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	SLM
EFT20549.1	glucose-1-phosphate adenyllyltransferase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	SLM
EFT20828.1	hypothetical protein HMPREF9566_01336 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	SLM
EFT20931.1	ABC transporter, solute-binding protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	SLM
EFT20969.1	NADH-quinone oxidoreductase, chain I [Propionibacterium acnes HL045PA1]	SLM
EFT20984.1	hypothetical protein HMPREF9566_01258 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	SLM
EFT20996.1	hypothetical protein HMPREF9566_01174, partial [Propionibacterium acnes HL045PA1]	SLM
EFT21159.1	2-amino-4-hydroxy-6-hydroxymethylidihydropteridine diphosphokinase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	SLM
EFT21187.1	uroporphyrinogen-III synthase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	SLM
EFT21242.1	PTS system, Lactose/Cellobiose specific IIB subunit [Propionibacterium acnes HL045PA1]	SLM
EFT21249.1	polysaccharide deacetylase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	SLM
EFT21265.1	hyaluronate lyase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	SLM
EFT21475.1	pyruvate synthase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	SLM

Adaptation de souches acnéique et non acnéique de *Cutibacterium acnes* à un environnement sébum-like : Supplémentary data 1

EFT21476.1	pyridine nucleotide-disulfide oxidoreductase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	SLM
EFT21481.1	cysteine-rich domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	SLM
EFT21482.1	iron-sulfur cluster-binding protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	SLM
EFT21483.1	hypothetical protein HMPREF9566_00672 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	SLM
EFT21526.1	CobQ/CobB/MinD/ParA nucleotide binding domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	SLM
EFT21626.1	GHMP kinase, N-terminal domain protein [Propionibacterium acnes HL045PA1]	SLM
EFT21717.1	hypothetical protein HMPREF9566_00458 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	SLM
EFT21935.1	hypothetical protein HMPREF9566_00042 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	SLM
EFT22021.1	triacylglycerol lipase [Propionibacterium acnes HL045PA1]	SLM
EFT22038.1	2-oxo acid dehydrogenase acyltransferase (catalytic domain) [Propionibacterium acnes HL045PA1]	SLM
EFT22112.1	hypothetical protein HMPREF9566_00222 [Propionibacterium acnes HL045PA1]	SLM
WP_002515697.1	MULTISPECIES: dihydroorotate dehydrogenase-like protein [Propionibacteriaceae]	SLM
WP_002516065.1	MULTISPECIES: glutamate--tRNA ligase [Propionibacteriaceae]	SLM
WP_002516127.1	MULTISPECIES: ArgR family transcriptional regulator [Propionibacteriaceae]	SLM
WP_002516796.1	MULTISPECIES: UDP-N-acetylglucosamine 1-carboxyvinyltransferase [Propionibacteriaceae]	SLM
WP_002517014.1	MULTISPECIES: 4-hydroxy-3-methylbut-2-en-1-yl diphosphate synthase (flavodoxin) [Propionibacteriaceae]	SLM

Adaptation de souches acnéique et non acnéique de *Cutibacterium acnes* à un environnement sébum-like : Supplémentary data 2

Cutibacterium acnes RT6 HL110PA3/HM-554 (Non acneic strain) Proteins identified in the 3 replicates BHI

Accession	Description	ΣCover age	# AAs	MW [kDa]	calc. pI
EFT24927.1	prokaryotic transcription elongation factor, GreA/GreB domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	89,88	168	18,3	4,41
EFT26374.1	adenylate kinase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	88,36	189	20,9	5,12
EFT25269.1	cysteine synthase A [Propionibacterium acnes HL110PA3]	86,17	311	32,2	4,89
WP_002513870.1	MULTISPECIES: phosphoglycerate kinase [Propionibacteriaceae]	84,83	402	42,2	5,05
EFT25392.1	glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, type I [Propionibacterium acnes HL110PA3]	83,88	335	36,0	5,76
EFT25390.1	triose-phosphate isomerase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	82,24	259	27,5	5,03
EFT25969.1	ribosomal protein S16 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	79,59	147	16,1	6,06
EFT25031.1	iron-sulfur cluster assembly accessory protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	79,49	117	12,4	4,60
EFT26532.1	chaperonin GroL [Propionibacterium acnes HL110PA3]	77,94	544	56,8	4,74
EFT24760.1	hypothetical protein HMPREF9577_02661 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	77,86	271	29,0	4,22
EFT27228.1	ribosomal protein L10 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	72,55	204	21,0	5,49
EFT26799.1	bacterial transferase hexapeptide repeat protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	70,73	205	21,7	4,82
EFT25212.1	RecA protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	70,11	348	37,1	5,40
EFT26309.1	chaperonin GroL [Propionibacterium acnes HL110PA3]	70,06	531	56,4	4,87
EFT26360.1	ribosomal protein L6 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	69,44	180	19,8	9,57
EFT25033.1	PspA/IM30 family protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	69,17	266	29,4	5,30
WP_002532783.1	FadR family transcriptional regulator [Cutibacterium acnes]	69,01	242	26,2	6,06
EFT25054.1	DivIVA domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	68,98	361	40,1	5,25
EFT25108.1	hypothetical protein HMPREF9577_02365, partial [Propionibacterium acnes HL110PA3]	68,82	372	39,2	6,68
WP_002514883.1	MULTISPECIES: 30S ribosomal protein S7 [Propionibacteriaceae]	68,59	156	17,6	10,35
EFT25799.1	methylmalonyl-CoA carboxyltransferase 1.3S subunit [Propionibacterium acnes HL110PA3]	68,33	120	11,6	4,67
EFT25247.1	acyl carrier protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	67,90	81	8,9	4,03
EFT27117.1	fumarate hydratase, class II [Propionibacterium acnes HL110PA3]	67,74	468	50,7	5,69
EFT26346.1	ribosomal protein L23 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	67,65	102	11,3	10,13
EFT26485.1	phosphopyruvate hydratase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	67,37	426	45,6	4,68
EFT26081.1	ribosome recycling factor [Propionibacterium acnes HL110PA3]	66,30	184	20,9	5,59
EFT24905.1	peroxiredoxin, Ohr subfamily [Propionibacterium acnes HL110PA3]	65,49	142	14,7	4,93
WP_023033641.1	MULTISPECIES: pyridoxal 5'-phosphate synthase lyase subunit PdxS [Propionibacteriaceae]	65,46	304	31,8	5,12
EFT26276.1	tetrahydrofolate dehydrogenase/cyclohydrolase, NAD(P)-binding domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	65,16	287	30,3	6,23
EFT26263.1	succinate-CoA ligase, alpha subunit [Propionibacterium acnes HL110PA3]	64,98	297	30,5	5,90
WP_002514334.1	MULTISPECIES: 30S ribosomal protein S2 [Propionibacteriaceae]	64,81	287	32,0	6,05
EFT26713.1	hypothetical protein HMPREF9577_00682 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	64,76	105	11,8	8,62
EFT24822.1	ribosomal protein S6 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	64,58	96	11,2	5,58
EFT25171.1	hypothetical protein HMPREF9577_02037 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	64,29	98	11,0	4,37

Adaptation de souches acnéique et non acnéique de *Cutibacterium acnes* à un environnement sébum-like : Supplémentary data 2

EFT27182.1	ribosomal protein L1 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	64,22	232	24,7	8,95
EFT25113.1	hypothetical protein HMPREF9577_01975 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	63,60	445	48,4	5,03
EFT25918.1	CsbD-like protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	63,38	71	7,4	7,24
EFT26308.1	chaperonin GroS [Propionibacterium acnes HL110PA3]	63,27	98	10,6	4,92
EFT26801.1	oxidoreductase, NAD-binding domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	63,03	330	35,5	5,36
EFT26049.1	FeS assembly ATPase SufC [Propionibacterium acnes HL110PA3]	62,35	255	27,8	5,27
EFT26345.1	50S ribosomal protein L4 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	61,79	301	32,4	8,73
EFT25107.1	peptidyl-prolyl cis-trans isomerase, cyclophilin-type [Propionibacterium acnes HL110PA3]	61,76	170	18,4	5,73
EFT24828.1	ferritin-like protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	61,63	172	18,9	4,39
EFT25837.1	chaperone protein DnaK [Propionibacterium acnes HL110PA3]	61,43	617	66,3	4,78
EFT25556.1	ATP synthase F1, alpha subunit [Propionibacterium acnes HL110PA3]	60,55	545	58,9	5,17
EFT25801.1	methylmalonyl-CoA carboxyltransferase 12S subunit [Propionibacterium acnes HL110PA3]	60,50	524	56,4	5,81
WP_002513088.1	MULTISPECIES: phosphate transport system regulatory protein PhoU [Propionibacteriaceae]	60,36	222	24,4	4,82
EFT26349.1	ribosomal protein L22 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	60,13	153	16,7	11,18
WP_002514558.1	MULTISPECIES: arginine--tRNA ligase [Propionibacteriaceae]	60,07	556	61,1	5,06
EFT26063.1	3-oxoacyl-[acyl-carrier-protein] reductase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	59,83	239	24,8	5,29
EFT26592.1	phosphoglycerate mutase 1 family [Propionibacterium acnes HL110PA3]	59,44	249	28,0	6,09
EFT25167.1	hypothetical protein HMPREF9577_02033 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	58,61	244	26,9	4,22
EFT26362.1	ribosomal protein S5 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	58,60	215	22,6	9,98
WP_002532004.1	MULTISPECIES: malate dehydrogenase [Propionibacteriaceae]	58,41	327	34,7	5,03
EFT26935.1	amine oxidase (flavin-containing) [Propionibacterium acnes HL110PA3]	58,35	449	47,7	5,10
EFT25059.1	cell division protein FtsZ [Propionibacterium acnes HL110PA3]	58,27	417	42,8	4,68
EFT26343.1	ribosomal protein S10 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	58,25	103	11,7	9,58
EFT26380.1	ribosomal protein S4 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	58,21	201	23,2	10,02
EFT27219.1	translation elongation factor G [Propionibacterium acnes HL110PA3]	58,11	697	76,5	5,02
WP_002521976.1	MULTISPECIES: hypothetical protein [Propionibacteriaceae]	58,10	327	34,1	6,71
EFT26116.1	trigger factor [Propionibacterium acnes HL110PA3]	58,06	515	56,4	4,55
EFT26021.1	ribosome-binding factor A [Propionibacterium acnes HL110PA3]	58,04	143	15,6	9,11
EFT25053.1	C4-type zinc finger protein, DksA/TraR family [Propionibacterium acnes HL110PA3]	57,86	159	17,3	4,94
EFT25509.1	thioredoxin [Propionibacterium acnes HL110PA3]	57,51	313	33,1	4,82
EFT26384.1	translation elongation factor Tu [Propionibacterium acnes HL110PA3]	57,43	397	44,1	5,53
EFT24834.1	hypothetical protein HMPREF9577_02610 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	57,35	272	29,9	5,02
EFT26139.1	putative alanine dehydrogenase, partial [Propionibacterium acnes HL110PA3]	56,90	239	24,7	5,08
EFT25873.1	peroxiredoxin [Propionibacterium acnes HL110PA3]	56,68	187	20,8	4,70
EFT26078.1	translation elongation factor Ts [Propionibacterium acnes HL110PA3]	56,67	270	28,5	5,14
EFT26946.1	hypoxanthine phosphoribosyltransferase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	56,52	184	20,4	5,02
EFT26310.1	DNA-directed RNA polymerase, alpha subunit [Propionibacterium acnes HL110PA3]	56,51	338	36,8	4,50
EFT26357.1	ribosomal protein L5 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	56,46	209	23,7	9,77
EFT25939.1	pyridoxamine 5'-phosphate oxidase family protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	56,43	140	15,5	4,41
EFT25872.1	phosphoribosylaminoimidazolesuccinocarboxamide synthase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	56,29	421	46,6	4,77
EFT24791.1	transcriptional regulator, TetR family [Propionibacterium acnes HL110PA3]	56,28	215	23,4	6,16
EFT26164.1	putative phosphomethylpyrimidine kinase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	56,18	267	27,9	5,03
EFT25745.1	intracellular protease, PfpI family [Propionibacterium acnes HL110PA3]	55,87	179	19,0	4,86

Adaptation de souches acnéique et non acnéique de *Cutibacterium acnes* à un environnement sébum-like : Supplémentary data 2

EFT25719.1	oxidoreductase, aldo/keto reductase family protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	55,68	273	29,7	4,98
EFT25725.1	ferritin-like protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	55,68	176	19,1	4,79
EFT26334.1	ribosomal protein S9 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	55,49	173	18,6	10,13
EFT26080.1	UMP kinase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	55,46	238	25,7	5,22
EFT25554.1	ATP synthase F0, B subunit [Propionibacterium acnes HL110PA3]	55,43	184	20,2	4,79
EFT24823.1	single-strand binding family protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	55,43	184	19,4	5,31
EFT26368.1	ABC transporter, substrate-binding protein, family 5 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	55,09	570	63,0	8,73
EFT26259.1	NLPA lipoprotein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	55,00	320	33,6	7,53
EFT25085.1	Hsp20/alpha crystallin family protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	54,93	142	15,5	4,97
EFT27121.1	dihydroxyacetone kinase, L subunit [Propionibacterium acnes HL110PA3]	54,59	218	22,1	5,05
EFT24889.1	methylmalonyl-CoA mutase, small subunit [Propionibacterium acnes HL110PA3]	54,56	636	69,0	4,98
WP_002513913.1	MULTISPECIES: pyruvate kinase [Propionibacteriaceae]	54,51	477	51,8	5,47
EFT27216.1	HpcH/HpaI aldolase/citrate lyase family protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	54,51	277	29,5	4,96
EFT26888.1	transcriptional regulator, PadR family [Propionibacterium acnes HL110PA3]	54,45	191	21,5	6,64
EFT25729.1	Raf-like protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	54,25	153	16,4	4,73
EFT25245.1	hypothetical protein HMPREF9577_02111 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	54,14	290	30,1	4,98
EFT25991.1	guanosine pentaphosphate synthetase I/polyribonucleotide nucleotidyltransferase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	53,62	733	78,9	4,87
EFT25038.1	Biotin-requiring enzyme, partial [Propionibacterium acnes HL110PA3]	53,49	129	13,0	4,02
EFT26811.1	nucleotide sugar dehydrogenase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	53,47	432	46,9	4,93
EFT25317.1	DoxX family protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	53,38	133	13,7	7,97
EFT26344.1	50S ribosomal protein L3 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	53,36	223	23,5	10,08
EFT26356.1	ribosomal protein L24 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	53,28	122	13,5	10,24
EFT25039.1	putative ribosomal protein S1 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	53,21	498	55,1	4,65
EFT26258.1	ABC transporter, ATP-binding protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	53,15	365	39,0	6,70
EFT26249.1	IMP dehydrogenase family protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	53,13	367	39,3	5,48
EFT26453.1	molybdopterin binding domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	52,94	136	13,8	5,43
EFT25836.1	co-chaperone GrpE [Propionibacterium acnes HL110PA3]	52,49	221	24,3	4,35
EFT27138.1	hypothetical protein HMPREF9577_00239 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	52,38	84	9,5	5,00
EFT27269.1	hypothetical protein HMPREF9577_00046 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	52,28	285	30,2	9,73
EFT25807.1	fructose-bisphosphate aldolase, class II [Propionibacterium acnes HL110PA3]	52,20	341	36,9	5,22
WP_002513468.1	MULTISPECIES: F0F1 ATP synthase subunit beta [Propionibacteriaceae]	52,07	484	52,9	4,78
EFT25112.1	methylmalonyl-CoA epimerase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	51,32	152	16,8	5,85
EFT25803.1	conserved carboxylase domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	51,31	497	54,7	5,50
WP_002513546.1	MULTISPECIES: DUF349 domain-containing protein [Propionibacteriaceae]	51,29	427	48,5	6,19
EFT26086.1	Glu/Leu/Phe/Val dehydrogenase, dimerization domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	51,01	445	48,3	5,30
WP_014604222.1	MULTISPECIES: fructose bisphosphate aldolase [Propionibacteriaceae]	50,99	302	33,3	5,39
EFT25906.1	translation initiation factor IF-3 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	50,70	213	24,0	9,72
EFT25380.1	ribosomal protein L27 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	50,56	89	9,5	11,34
EFT26198.1	DNA-binding protein HB1 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	50,55	91	9,6	9,82
EFT24825.1	ribosomal protein L9 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	50,34	149	16,1	9,76
WP_002513454.1	MULTISPECIES: transcription termination factor Rho [Propionibacteriaceae]	50,24	633	70,6	9,41

Adaptation de souches acnéique et non acnéique de *Cutibacterium acnes* à un environnement sébum-like : Supplémentary data 2

EFT26642.1	phosphoenolpyruvate-protein phosphotransferase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	49,37	557	57,7	4,84
EFT27185.1	preprotein translocase, SecE subunit [Propionibacterium acnes HL110PA3]	49,07	216	23,6	5,25
EFT26800.1	DegT/DnrJ/EryC1/StrS aminotransferase family protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	48,92	370	39,2	5,72
EFT25908.1	ribosomal protein L20 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	48,78	123	14,0	11,15
EFT25922.1	ribosomal protein L19 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	48,72	117	13,1	10,54
WP_002513626.1	MULTISPECIES: pyrophosphate--fructose-6-phosphate 1-phosphotransferase [Propionibacteriaceae]	48,62	399	42,9	5,11
EFT26474.1	ribose-phosphate diphosphokinase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	48,39	310	34,0	5,54
EFT26829.1	putative dihydroorotate dehydrogenase 2 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	48,36	335	35,6	4,70
EFT25236.1	hypothetical protein HMPREF9577_02102 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	48,34	151	16,5	4,46
EFT26244.1	hypothetical protein HMPREF9577_01105 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	48,20	139	15,1	9,25
EFT26352.1	ribosomal protein L29 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	48,05	77	8,9	6,77
EFT25793.1	hypothetical protein HMPREF9577_01535 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	48,00	175	19,2	4,30
EFT25151.1	putative tryptophan 2,3-dioxygenase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	47,82	458	50,7	5,52
EFT26149.1	SH3 domain protein, partial [Propionibacterium acnes HL110PA3]	47,65	340	35,2	10,49
EFT26720.1	UDP-glucose 4-epimerase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	47,59	353	38,5	5,25
EFT26027.1	DsbA-like protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	47,17	265	28,6	7,96
EFT26140.1	putative rare lipoprotein A double-psi beta-barrel protein, partial [Propionibacterium acnes HL110PA3]	46,85	143	15,4	10,37
EFT26494.1	hypothetical protein HMPREF9577_00846, partial [Propionibacterium acnes HL110PA3]	46,77	124	13,7	9,92
EFT26228.1	putative purine nucleotide phosphorylase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	46,67	270	27,7	6,20
EFT25661.1	SH3 domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	46,65	343	36,5	10,14
EFT25381.1	ribosomal protein L21 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	46,43	112	12,3	9,28
EFT25434.1	aspartate--tRNA ligase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	46,20	606	66,5	5,22
EFT26351.1	ribosomal protein L16 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	46,04	139	15,7	10,55
EFT25488.1	TIGR03085 family protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	45,97	211	23,1	7,58
EFT26379.1	30S ribosomal protein S11 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	45,93	135	14,2	11,41
EFT26355.1	ribosomal protein L14 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	45,90	122	13,5	9,94
EFT25134.1	FHA domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	45,83	192	20,5	4,79
EFT25527.1	DoxX family protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	45,71	210	22,0	10,98
EFT27059.1	ABC transporter, ATP-binding protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	45,64	344	36,8	5,41
EFT26353.1	30S ribosomal protein S17 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	45,56	90	10,4	10,21
EFT26253.1	GMP synthase (glutamine-hydrolyzing) domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	45,45	517	55,6	5,14
EFT25046.1	response regulator receiver domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	45,12	215	23,8	4,67
EFT26707.1	dihydroneopterin aldolase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	45,00	120	12,7	5,16
EFT26350.1	ribosomal protein S3 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	44,98	269	29,6	10,56
WP_002514085.1	MULTISPECIES: ABC transporter substrate-binding protein [Propionibacteriaceae]	44,92	305	32,5	5,57
EFT24894.1	redoxin family protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	44,91	167	17,7	5,17
EFT26262.1	succinate-CoA ligase, beta subunit [Propionibacterium acnes HL110PA3]	44,76	391	41,4	4,81
EFT27183.1	ribosomal protein L11 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	44,76	143	15,0	9,17
EFT24942.1	cellulase (glycosyl hydrolase family 5) [Propionibacterium acnes HL110PA3]	44,62	493	53,1	6,48
EFT26364.1	ribosomal protein L15 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	44,52	146	15,5	9,73
EFT26311.1	ribosomal protein L17 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	44,39	187	20,0	7,58

Adaptation de souches acnéique et non acnéique de *Cutibacterium acnes* à un environnement sébum-like : Supplémentary data 2

EFT25849.1	pyruvate, phosphate dikinase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	44,28	883	96,4	4,98
EFT26008.1	proline--tRNA ligase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	44,06	581	63,6	5,07
EFT25721.1	glucose-6-phosphate isomerase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	43,75	560	61,4	5,24
EFT26677.1	pyrroline-5-carboxylate reductase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	43,73	263	26,0	4,88
EFT25804.1	PAS domain S-box protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	43,58	452	49,2	4,94
EFT25768.1	CRISPR system CASCADE complex protein CasC [Propionibacterium acnes HL110PA3]	43,58	374	40,2	5,07
EFT25974.1	succinate dehydrogenase or fumarate reductase, flavoprotein subunit [Propionibacterium acnes HL110PA3]	43,56	675	75,7	6,58
EFT25454.1	DNA-binding regulatory protein, YebC/PmpR family [Propionibacterium acnes HL110PA3]	43,18	264	28,7	4,81
EFT24888.1	methylmalonyl-CoA mutase large subunit [Propionibacterium acnes HL110PA3]	42,80	729	80,2	5,39
EFT25231.1	pyrimidine operon regulatory protein/uracil phosphoribosyltransferase PyrR [Propionibacterium acnes HL110PA3]	42,41	191	21,0	5,71
EFT27082.1	thioredoxin-disulfide reductase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	42,29	350	37,3	4,65
WP_023269458.1	thioredoxin [Cutibacterium acnes]	42,15	121	13,4	4,74
EFT27242.1	pseudouridylate synthase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	42,04	245	27,4	7,68
EFT27226.1	DNA-directed RNA polymerase, beta subunit [Propionibacterium acnes HL110PA3]	42,03	118	131,2	5,17
EFT26359.1	ribosomal protein S8 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	41,48	135	14,6	9,58
EFT25800.1	hypothetical protein HMPREF9577_01542 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	41,25	80	8,8	9,38
EFT25447.1	adenine phosphoribosyltransferase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	41,24	177	18,4	4,88
EFT27262.1	ribosomal subunit interface protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	41,04	212	23,8	6,16
EFT27297.1	peptide chain release factor 2 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	41,03	368	41,1	4,78
EFT26319.1	superoxide dismutase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	40,98	205	23,3	5,86
EFT25848.1	FHA domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	40,92	391	41,2	4,51
EFT26598.1	glycine hydroxymethyltransferase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	40,90	489	52,7	6,21
EFT26279.1	phosphoglucosamine mutase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	40,89	450	47,6	5,43
EFT25215.1	transcriptional regulator, DeoR family [Propionibacterium acnes HL110PA3]	40,87	252	26,4	7,75
EFT26779.1	hypothetical protein HMPREF9577_00493 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	40,80	174	20,0	5,45
EFT27227.1	ribosomal protein L7/L12 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	40,77	130	13,7	4,59
EFT25056.1	hypothetical protein HMPREF9577_02313 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	40,70	172	19,5	5,20
EFT27241.1	peptidyl-prolyl cis-trans isomerase, FKBP-type [Propionibacterium acnes HL110PA3]	40,50	279	29,1	9,29
EFT25435.1	hypothetical protein HMPREF9577_01895 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	40,45	356	40,1	5,31
WP_002514113.1	MULTISPECIES: ornithine carbamoyltransferase [Propionibacteriaceae]	40,12	334	36,7	5,95
EFT25539.1	threonine synthase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	39,94	358	37,4	5,22
EFT25879.1	hypothetical protein HMPREF9577_01506 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	39,89	188	20,5	10,27
EFT25936.1	hypothetical protein HMPREF9577_01417 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	39,86	557	60,8	5,80
EFT25607.1	hypothetical protein HMPREF9577_01868 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	39,84	256	27,1	9,10
EFT25010.1	CAMP factor (Cfa) [Propionibacterium acnes HL110PA3]	39,70	267	28,7	9,42
EFT25246.1	beta-ketoacyl-acyl-carrier-protein synthase III [Propionibacterium acnes HL110PA3]	39,46	332	35,2	5,52
EFT25951.1	ABC transporter, solute-binding protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	39,22	436	47,4	8,31
WP_032505865.1	DNA-binding protein [Cutibacterium acnes]	39,18	245	27,5	5,53
EFT27166.1	NADH dehydrogenase subunit E [Propionibacterium acnes HL110PA3]	39,08	261	28,5	4,94
EFT26615.1	oxidoreductase, short chain dehydrogenase/reductase family protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	39,02	264	28,2	7,44
WP_027584993.1	MULTISPECIES: RNA polymerase sigma factor RpoE [Propionibacteriaceae]	38,89	234	26,3	5,34
EFT26504.1	cobalt transport protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	38,89	144	14,8	4,88
EFT25382.1	S1 RNA binding domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	38,73	803	88,6	7,93

Adaptation de souches acnéique et non acnéique de *Cutibacterium acnes* à un environnement sébum-like : Supplémentary data 2

EFT25196.1	universal stress family protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	38,73	284	29,2	5,49
WP_002514074.1	MULTISPECIES: ferredoxin family protein [Propionibacteriaceae]	38,68	106	11,6	4,22
EFT26338.1	glutamate--tRNA ligase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	38,56	472	53,5	5,21
EFT25557.1	ATP synthase F1, gamma subunit [Propionibacterium acnes HL110PA3]	38,54	314	34,5	5,44
EFT26068.1	SPFH/Band 7/PHB domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	38,40	388	42,4	5,35
EFT25011.1	2-oxoglutarate dehydrogenase, E2 component, dihydrolipoamide succinyltransferase, partial [Propionibacterium acnes HL110PA3]	38,27	392	40,5	5,68
EFT26853.1	lysine--tRNA ligase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	38,06	494	55,2	5,02
EFT25248.1	putative beta-ketoacyl-acyl-carrier-protein synthase II [Propionibacterium acnes HL110PA3]	38,06	423	43,7	5,20
EFT26422.1	iron dependent repressor DNA binding domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	37,92	240	26,1	4,86
EFT26347.1	ribosomal protein L2 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	37,77	278	30,2	11,14
EFT26421.1	putative N-acetylglucosamine-6-phosphate deacetylase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	37,77	376	39,2	5,67
EFT26064.1	putative enoyl-(acyl carrier protein) reductase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	37,74	257	27,2	5,17
EFT27244.1	CobQ/CobB/MinD/ParA nucleotide binding domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	37,70	305	33,0	4,86
EFT26012.1	hypothetical protein HMPREF9577_01381 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	37,64	178	19,5	5,10
EFT27006.1	hypothetical protein HMPREF9577_00362 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	37,62	210	23,1	9,57
EFT25079.1	glycine cleavage system H protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	37,40	123	13,0	4,04
EFT25825.1	ABC transporter, ATP-binding protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	37,30	244	26,0	6,27
EFT26708.1	2-amino-4-hydroxy-6-hydroxymethyldihydropteridine diphosphokinase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	37,14	175	19,0	4,59
EFT26131.1	oligoribonuclease [Propionibacterium acnes HL110PA3]	37,13	202	22,6	5,08
EFT24887.1	LAO/AO transport system ATPase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	37,07	348	37,2	5,40
EFT24967.1	periplasmic binding protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	36,96	322	33,8	8,60
WP_002521828.1	MULTISPECIES: class F sortase [Propionibacteriaceae]	36,87	217	22,9	9,26
EFT26207.1	non-canonical purine NTP pyrophosphatase, RdgB/HAM1 family [Propionibacterium acnes HL110PA3]	36,76	204	22,1	5,22
WP_002512859.1	MULTISPECIES: 1-phosphofructokinase [Propionibacteriaceae]	36,71	316	32,5	5,58
EFT25880.1	antioxidant, AhpC/TSA family [Propionibacterium acnes HL110PA3]	36,65	161	17,4	5,91
EFT26676.1	aspartate-semialdehyde dehydrogenase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	36,60	347	36,0	5,33
EFT26348.1	ribosomal protein S19 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	36,56	93	10,5	10,58
EFT26680.1	ATPase family associated with various cellular activities (AAA) [Propionibacterium acnes HL110PA3]	36,40	783	86,8	5,44
EFT26641.1	oxidoreductase, short chain dehydrogenase/reductase family protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	36,33	245	25,7	5,19
EFT27101.1	oxidoreductase, NAD-binding domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	36,31	347	36,2	4,98
EFT27343.1	hypothetical protein HMPREF9577_00035 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	36,31	157	16,6	6,68
EFT27142.1	peptidase dimerization domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	36,24	447	47,2	4,89
EFT27259.1	tetratricopeptide repeat protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	35,95	242	26,5	4,79
EFT26670.1	DNA repair protein RadA [Propionibacterium acnes HL110PA3]	35,91	465	49,2	8,25
EFT24867.1	NAD(P)(+) transhydrogenase (AB-specific), alpha subunit [Propionibacterium acnes HL110PA3]	35,73	515	53,9	5,31
EFT27313.1	pyrimidine-nucleoside phosphorylase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	35,66	429	44,7	4,94
EFT25538.1	homoserine dehydrogenase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	35,60	441	46,6	5,20
EFT25856.1	succinate CoA transferase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	35,52	504	55,1	5,74
EFT27225.1	DNA-directed RNA polymerase, beta' subunit [Propionibacterium acnes HL110PA3]	35,50	129	143,4	7,03
EFT26541.1	glycine C-acetyltransferase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	35,28	394	42,8	5,44

Adaptation de souches acnéique et non acnéique de *Cutibacterium acnes* à un environnement sébum-like : Supplémentary data 2

WP_002512706.1	MULTISPECIES: DNA polymerase III subunit beta [Propionibacteriaceae]	35,23	386	41,2	5,11
EFT24899.1	carbamate kinase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	35,22	301	32,0	4,93
EFT25966.1	signal recognition particle protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	35,04	528	57,1	9,06
EFT25975.1	succinate dehydrogenase/fumarate reductase iron-sulfur subunit [Propionibacterium acnes HL110PA3]	35,02	257	27,5	6,39
EFT26199.1	nicotinate phosphoribosyltransferase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	34,98	446	47,4	5,99
EFT25931.1	dihydrodipicolinate reductase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	34,96	246	26,0	4,93
EFT25615.1	guanylate kinase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	34,67	199	21,8	5,77
EFT24809.1	heavy metal-associated domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	34,62	130	12,9	5,22
EFT25964.1	signal recognition particle-docking protein FtsY [Propionibacterium acnes HL110PA3]	34,60	396	41,2	4,87
EFT25492.1	hypothetical protein HMPREF9577_01952 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	34,48	203	21,9	4,41
EFT24974.1	type I restriction enzyme HsdR protein N-terminal domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	34,44	241	26,7	5,11
EFT25580.1	glycosyltransferase, group 2 family protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	34,19	272	30,2	6,81
WP_002514645.1	MULTISPECIES: argininosuccinate synthase [Propionibacteriaceae]	34,18	471	51,6	5,02
EFT26047.1	FeS assembly protein SufD [Propionibacterium acnes HL110PA3]	34,15	366	39,5	5,03
EFT27314.1	branched-chain-amino-acid transaminase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	33,88	363	39,7	5,19
EFT26587.1	oxidoreductase, short chain dehydrogenase/reductase family protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	33,72	258	27,4	5,47
EFT26911.1	hypothetical protein HMPREF9577_00627 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	33,71	178	18,2	9,04
EFT27077.1	glycerol kinase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	33,59	515	56,7	4,96
EFT25198.1	ribonucleoside-diphosphate reductase, adenosylcobalamin-dependent [Propionibacterium acnes HL110PA3]	33,58	950	103,8	5,29
WP_002514071.1	MULTISPECIES: 2,3,4,5-tetrahydropyridine-2,6-dicarboxylate N-succinyltransferase [Propionibacteriaceae]	33,44	320	33,8	6,04
EFT27303.1	D-ala D-ala ligase N-terminal domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	33,42	365	39,3	5,27
EFT25170.1	hypothetical protein HMPREF9577_02036 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	33,33	99	10,8	5,14
EFT26119.1	endopeptidase Clp [Propionibacterium acnes HL110PA3]	33,20	244	26,7	4,89
WP_002514114.1	MULTISPECIES: arginine deiminase [Propionibacteriaceae]	33,09	414	45,7	5,19
EFT26988.1	FemAB family protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	33,06	363	40,8	6,02
EFT25265.1	pyridoxal 5'-phosphate synthase, glutaminase subunit Pdx2 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	33,02	215	22,9	5,00
EFT25510.1	phosphoglucomutase, alpha-D-glucose phosphate-specific [Propionibacterium acnes HL110PA3]	32,41	543	58,4	4,96
EFT26285.1	glutamine-fructose-6-phosphate transaminase (isomerizing) [Propionibacterium acnes HL110PA3]	32,36	615	67,0	5,33
EFT26184.1	putative mannose-1-phosphate guanylyltransferase/mannose-6-phosphate isomerase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	32,12	358	38,2	5,21
WP_002512966.1	MULTISPECIES: DoxX family protein [Propionibacteriaceae]	32,09	268	29,3	6,39
EFT26296.1	hydrolase, P-loop family [Propionibacterium acnes HL110PA3]	31,99	297	30,8	4,54
EFT26127.1	glycosyl hydrolase family 3 N-terminal domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	31,98	344	36,6	9,22
EFT24790.1	aminotransferase, class IV [Propionibacterium acnes HL110PA3]	31,97	269	28,9	4,98
EFT25786.1	adenylosuccinate synthase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	31,94	432	47,3	5,33
EFT27140.1	amidophosphoribosyltransferase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	31,92	495	53,2	5,60
EFT27189.1	hypothetical protein HMPREF9577_00156 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	31,69	142	15,7	5,02
EFT26599.1	CarD-like protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	31,68	161	18,2	5,49
EFT26632.1	phosphate ABC transporter, phosphate-binding protein PstS [Propionibacterium acnes HL110PA3]	31,33	383	39,5	8,68
EFT27112.1	GHMP kinase, N-terminal domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	31,31	396	41,9	4,93
WP_002514279.1	MULTISPECIES: pyruvate dehydrogenase [Propionibacteriaceae]	31,26	579	62,1	6,25

Adaptation de souches acnéique et non acnéique de *Cutibacterium acnes* à un environnement sébum-like : Supplémentary data 2

EFT26810.1	transcriptional regulator, DeoR family [Propionibacterium acnes HL110PA3]	31,23	253	26,9	6,86
EFT24912.1	GTP-binding protein YchF [Propionibacterium acnes HL110PA3]	31,09	357	38,8	4,59
EFT26226.1	phosphoglucomutase/phosphomannomutase, alpha/beta/alpha domain II [Propionibacterium acnes HL110PA3]	30,82	558	59,2	5,03
EFT25555.1	ATP synthase F1, delta subunit [Propionibacterium acnes HL110PA3]	30,80	263	28,4	5,76
EFT24751.1	uracil phosphoribosyltransferase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	30,77	208	22,6	5,16
EFT26947.1	ATP-dependent metalloproteinase HflB [Propionibacterium acnes HL110PA3]	30,68	717	77,3	5,57
EFT27120.1	dihydroxyacetone kinase, DhaK subunit [Propionibacterium acnes HL110PA3]	30,63	333	34,6	4,98
EFT26805.1	oxidoreductase, short chain dehydrogenase/reductase family protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	30,45	266	28,6	4,81
EFT25574.1	dihydrolipoyl dehydrogenase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	30,41	467	49,7	5,77
EFT27060.1	response regulator receiver domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	30,28	218	23,8	5,00
EFT27113.1	nucleotidyl transferase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	30,22	278	30,2	4,77
EFT26248.1	inosine-5'-monophosphate dehydrogenase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	30,16	504	53,6	5,40
EFT25355.1	L-lactate dehydrogenase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	30,12	322	34,0	5,48
EFT26337.1	glutamine--tRNA ligase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	30,09	565	63,9	5,71
EFT27218.1	polyprenyl synthetase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	29,94	324	34,8	4,86
WP_002513027.1	MULTISPECIES: hydroxymethylbilane synthase [Propionibacteriaceae]	29,94	334	34,1	6,55
EFT26137.1	ATP-binding cassette protein, ChvD family [Propionibacterium acnes HL110PA3]	29,59	561	62,1	5,21
EFT25835.1	chaperone protein DnaJ [Propionibacterium acnes HL110PA3]	29,47	380	40,5	8,72
EFT26685.1	LamB/YcsF family protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	29,30	256	26,4	5,73
EFT24995.1	hypothetical protein HMPREF9577_02409 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	29,30	256	28,1	10,29
EFT24904.1	DJ-1/PfpI family protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	29,07	227	24,1	4,89
EFT27184.1	transcription termination/antitermination factor NusG [Propionibacterium acnes HL110PA3]	29,04	303	33,5	4,20
EFT26206.1	tRNA nucleotidyltransferase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	28,74	254	27,1	5,15
EFT25142.1	threonine--tRNA ligase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	28,59	689	77,3	5,69
EFT25734.1	polysaccharide deacetylase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	28,57	497	52,6	8,84
EFT26181.1	glycosyltransferase, group 2 family protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	28,53	340	36,8	8,57
EFT25953.1	putative ACR, COG1399 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	28,49	186	20,3	4,45
EFT25709.1	ROK family protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	28,48	309	33,0	6,70
EFT25037.1	cytosol aminopeptidase family, catalytic domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	28,35	508	52,2	5,00
EFT26798.1	hypothetical protein HMPREF9577_00513 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	28,29	258	27,0	8,91
EFT25067.1	UDP-N-acetylmuramoyl-L-alanyl-D-glutamate--2,6-diaminopimelate ligase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	28,26	499	52,1	4,92
EFT25871.1	phosphoribosylformylglycinamide synthase I [Propionibacterium acnes HL110PA3]	28,13	224	23,7	5,96
EFT27103.1	pyridoxal-phosphate dependent protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	28,12	473	51,3	6,01
EFT25254.1	ATPase family associated with various cellular activities (AAA) [Propionibacterium acnes HL110PA3]	28,10	395	42,7	5,25
EFT26831.1	pyridine nucleotide-disulfide oxidoreductase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	28,10	605	66,4	5,39
EFT26299.1	putative glycoprotease GCP [Propionibacterium acnes HL110PA3]	27,67	347	36,0	5,08
EFT27080.1	trypsin [Propionibacterium acnes HL110PA3]	27,57	341	33,9	9,11
EFT25618.1	translation elongation factor P [Propionibacterium acnes HL110PA3]	27,51	189	21,1	5,07
EFT26847.1	bacterial cytochrome ubiquinol oxidase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	27,27	506	55,9	8,73
EFT25172.1	hypothetical protein HMPREF9577_02038 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	27,15	361	38,8	5,10
EFT25903.1	ATP phosphoribosyltransferase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	27,11	284	30,6	5,06
EFT25430.1	DHHA1 domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	27,06	473	49,5	5,57
EFT26672.1	hypothetical protein HMPREF9577_00724 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	26,89	212	23,2	5,80
EFT26361.1	ribosomal protein L18 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	26,77	127	13,7	10,9

Adaptation de souches acnéique et non acnéique de *Cutibacterium acnes* à un environnement sébum-like : Supplémentary data 2

					3
EFT24945.1	O-methyltransferase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	26,73	217	23,3	4,68
EFT27005.1	DNA gyrase, A subunit [Propionibacterium acnes HL110PA3]	26,71	891	98,9	5,40
EFT27168.1	NADH dehydrogenase, C subunit [Propionibacterium acnes HL110PA3]	26,64	274	30,6	5,43
WP_002514284.1	MULTISPECIES: bifunctional riboflavin kinase/FAD synthetase [Propionibacteriaceae]	26,51	298	32,2	5,21
EFT25199.1	putative transcriptional regulator NrdR [Propionibacterium acnes HL110PA3]	26,47	136	15,6	8,46
EFT25654.1	hypothetical protein HMPREF9577_01767 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	26,37	273	30,1	9,51
EFT24896.1	ACT domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	26,16	172	18,4	4,78
EFT26643.1	phosphocarrier, HPr family [Propionibacterium acnes HL110PA3]	26,14	88	9,0	4,75
WP_049785441.1	MULTISPECIES: ATPase [Bacteria]	26,04	338	36,5	6,60
EFT26838.1	iron-sulfur cluster-binding protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	25,83	511	57,0	7,36
EFT25690.1	cellulase (glycosyl hydrolase family 5) [Propionibacterium acnes HL110PA3]	25,60	500	54,0	6,71
EFT25441.1	histidine--tRNA ligase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	25,55	454	50,2	6,16
WP_032499803.1	MULTISPECIES: phosphoribosylamine--glycine ligase [Propionibacteriaceae]	25,51	439	45,3	4,70
EFT25191.1	RNA polymerase sigma factor RpoD [Propionibacterium acnes HL110PA3]	25,49	510	55,5	6,62
EFT27296.1	cell division ATP-binding protein FtsE [Propionibacterium acnes HL110PA3]	25,44	228	25,6	9,61
WP_032499749.1	MULTISPECIES: 6-phosphofructokinase [Propionibacteriaceae]	25,37	402	42,0	8,05
EFT25431.1	alanine--tRNA ligase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	25,23	428	47,5	5,20
EFT26378.1	30S ribosomal protein S13 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	25,20	123	14,0	10,92
EFT27167.1	NADH dehydrogenase subunit D [Propionibacterium acnes HL110PA3]	25,17	433	48,0	5,10
EFT25021.1	IMP dehydrogenase family protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	25,15	493	52,9	6,04
EFT25605.1	ribose-phosphate 3-epimerase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	25,11	223	24,0	6,29
EFT25932.1	hypothetical protein HMPREF9577_01413 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	25,09	271	29,2	6,90
EFT26907.1	cyclic nucleotide-binding domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	24,69	243	26,2	9,00
EFT27310.1	transcriptional regulator, IclR family, C-terminal domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	24,69	239	25,0	10,61
EFT26860.1	FHA domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	24,69	162	18,0	9,80
EFT27186.1	aminotransferase, class I/II [Propionibacterium acnes HL110PA3]	24,55	444	48,1	6,16
EFT26608.1	uroporphyrinogen-III synthase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	24,52	571	60,6	5,33
EFT26157.1	putative hydrolase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	24,50	453	50,1	4,73
EFT26906.1	endoribonuclease L-PSP [Propionibacterium acnes HL110PA3]	24,50	151	15,0	4,81
EFT26861.1	FHA domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	24,45	229	25,2	6,24
WP_023269183.1	DNA-binding response regulator [Cutibacterium acnes]	24,16	149	15,7	5,02
EFT26046.1	FeS assembly protein SufB [Propionibacterium acnes HL110PA3]	24,07	482	53,4	5,54
EFT27139.1	phosphoribosylformylglycinamide cyclo-ligase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	23,94	355	37,0	4,75
EFT24944.1	dihydrodipicolinate synthase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	23,89	293	30,7	4,93
EFT27247.1	CTP synthase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	23,84	562	60,7	6,74
EFT24985.1	phosphotransferase system, EIIC [Propionibacterium acnes HL110PA3]	23,59	462	48,7	9,26
EFT24941.1	hypothetical protein HMPREF9577_02467 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	23,58	386	40,7	4,94
EFT25561.1	ATP:cob(I)alamin adenosyltransferase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	23,53	221	24,1	4,86
EFT24819.1	phosphoenolpyruvate-dependent sugar phosphotransferase system, EIIA 2 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	23,53	153	15,9	4,86
EFT26050.1	cysteine desulfurase, SufS subfamily [Propionibacterium acnes HL110PA3]	23,49	413	44,5	5,36
EFT26987.1	alanine racemase domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	23,39	342	37,2	7,20
EFT26412.1	glucosamine-6-phosphate deaminase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	23,37	261	27,3	4,87
EFT25458.1	histidinol-phosphate transaminase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	23,14	376	41,0	5,35

Adaptation de souches acnéique et non acnéique de *Cutibacterium acnes* à un environnement sébum-like : Supplémentary data 2

WP_032499729.1	MULTISPECIES: ABC transporter substrate-binding protein [Propionibacteriaceae]	23,10	290	31,4	8,54
EFT25769.1	CRISPR system CASCADE complex protein CasD [Propionibacterium acnes HL110PA3]	22,98	235	26,2	6,81
EFT27165.1	NADH oxidoreductase (quinone), F subunit [Propionibacterium acnes HL110PA3]	22,97	444	48,5	6,06
EFT26659.1	glutamate-1-semialdehyde-2,1-aminomutase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	22,94	436	45,5	4,81
EFT26179.1	cell envelope-like function transcriptional attenuator common domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	22,88	306	32,9	9,48
EFT25783.1	adenylosuccinate lyase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	22,85	477	52,2	5,22
EFT26230.1	hypothetical protein HMPREF9577_01162 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	22,82	241	26,5	5,22
WP_002513025.1	MULTISPECIES: porphobilinogen synthase [Propionibacteriaceae]	22,70	348	37,4	4,98
EFT26826.1	glycosyltransferase, group 1 family protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	22,51	391	43,1	8,78
EFT26765.1	periplasmic binding protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	22,43	370	40,5	7,91
EFT26980.1	CobQ/CobB/MinD/ParA nucleotide binding domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	22,42	330	35,6	5,58
EFT26044.1	ABC transporter, solute-binding protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	22,28	368	39,7	8,46
EFT26634.1	polyphosphate kinase 1 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	22,25	701	79,0	6,29
EFT26478.1	ribosomal protein L25, Ctc-form [Propionibacterium acnes HL110PA3]	22,00	200	21,8	4,61
EFT26559.1	precorrin-4 C(11)-methyltransferase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	21,98	323	35,0	6,02
EFT25911.1	phenylalanine--tRNA ligase, alpha subunit [Propionibacterium acnes HL110PA3]	21,95	369	40,1	5,71
EFT26176.1	phosphoribosylaminoimidazole carboxylase, catalytic subunit [Propionibacterium acnes HL110PA3]	21,94	196	20,3	7,94
WP_002513517.1	MULTISPECIES: methionyl-tRNA formyltransferase [Propionibacteriaceae]	21,90	315	33,1	5,66
EFT26148.1	ErfK/YbiS/YcfS/YnhG [Propionibacterium acnes HL110PA3]	21,88	384	41,3	8,90
EFT25973.1	succinate dehydrogenase cytochrome B subunit, b558 family [Propionibacterium acnes HL110PA3]	21,76	216	24,2	10,20
WP_002514303.1	MULTISPECIES: translation initiation factor IF-2 [Propionibacteriaceae]	21,68	964	101,4	8,63
EFT26533.1	ABC transporter, ATP-binding protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	21,58	366	39,7	5,40
EFT26238.1	isocitrate dehydrogenase, NADP-dependent [Propionibacterium acnes HL110PA3]	21,53	734	79,9	4,88
EFT26667.1	ferrochelatase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	21,38	683	74,0	5,19
EFT27128.1	putative HAD hydrolase, TIGR01457 family [Propionibacterium acnes HL110PA3]	21,24	259	28,3	4,87
EFT25923.1	signal peptidase I [Propionibacterium acnes HL110PA3]	21,17	274	29,7	8,34
EFT24895.1	oxidoreductase, aldo/keto reductase family protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	21,12	322	34,8	4,84
WP_002514214.1	MULTISPECIES: tyrosine--tRNA ligase [Propionibacteriaceae]	21,05	418	46,2	5,73
EFT25078.1	aminomethyltransferase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	21,02	371	39,5	5,17
EFT25428.1	YceG family protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	20,87	369	40,7	7,09
EFT26045.1	transcriptional regulator, ArsR family [Propionibacterium acnes HL110PA3]	20,87	254	27,3	7,01
EFT26270.1	phosphoribosylaminoimidazolecarboxamide formyltransferase/IMP cyclohydrolase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	20,74	516	54,9	5,45
EFT26669.1	hypothetical protein HMPREF9577_00721 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	20,71	367	40,3	6,40
EFT24914.1	RmuC domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	20,44	406	44,3	5,67
EFT25223.1	orotate phosphoribosyltransferase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	20,37	216	23,0	5,54
WP_032499753.1	MULTISPECIES: formate--tetrahydrofolate ligase [Propionibacteriaceae]	20,35	565	59,9	6,49
EFT27147.1	phosphoribosylformylglycinamide synthase II [Propionibacterium acnes HL110PA3]	20,27	750	79,2	4,72
EFT26426.1	UTP--glucose-1-phosphate uridylyltransferase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	20,22	465	51,2	4,75
EFT24913.1	aminopeptidase I zinc metalloprotease (M18) [Propionibacterium acnes HL110PA3]	20,09	428	46,0	6,38
EFT26251.1	serine O-acetyltransferase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	20,00	190	20,4	9,85
EFT26819.1	pyridine nucleotide-disulfide oxidoreductase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	20,00	460	49,5	6,55
EFT26561.1	sirohdrochlorin cobaltochelate, partial [Propionibacterium acnes HL110PA3]	19,82	328	34,9	5,00

Adaptation de souches acnéique et non acnéique de *Cutibacterium acnes* à un environnement sébum-like : Supplémentary data 2

WP_023269209.1	MULTISPECIES: amidinotransferase [Propionibacteriaceae]	19,73	375	43,1	5,10
WP_002521373.1	MULTISPECIES: ABC transporter ATP-binding protein [Propionibacteriaceae]	19,56	271	28,8	5,01
EFT27221.1	ribosomal protein S12 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	19,51	123	13,6	11,50
WP_032499734.1	MULTISPECIES: DUF885 domain-containing protein [Propionibacteriaceae]	19,49	549	60,9	4,75
EFT26102.1	hypothetical protein HMPREF9577_01273 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	19,35	429	47,1	5,50
EFT26134.1	hypothetical protein HMPREF9577_01255 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	19,32	621	66,9	5,01
EFT26856.1	kinase domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	19,15	632	66,8	5,71
EFT25322.1	putative chaperone protein DnaJ [Propionibacterium acnes HL110PA3]	19,13	392	41,9	6,55
EFT25100.1	Acyltransferase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	19,12	251	27,3	9,83
WP_032499732.1	MULTISPECIES: cell division topological specificity factor MinE [Propionibacteriaceae]	19,11	225	24,9	8,72
WP_002513659.1	MULTISPECIES: TrkA family potassium uptake protein [Propionibacteriaceae]	19,09	220	24,1	6,57
EFT25374.1	glutamate-5-semialdehyde dehydrogenase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	19,04	415	43,9	5,22
WP_014604503.1	MULTISPECIES: 16S rRNA (cytosine(1402)-N(4))-methyltransferase RsmH [Propionibacteriaceae]	18,99	337	37,3	6,40
EFT26118.1	endopeptidase Clp [Propionibacterium acnes HL110PA3]	18,91	201	21,6	4,87
EFT27346.1	preprotein translocase, SecA subunit [Propionibacterium acnes HL110PA3]	18,71	898	101,3	5,26
EFT24936.1	aminopeptidase P domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	18,67	498	55,9	5,01
EFT26564.1	hyaluronate lyase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	18,62	795	86,2	6,92
EFT25376.1	Obg family GTPase CgtA [Propionibacterium acnes HL110PA3]	18,61	505	53,9	5,15
EFT25660.1	hydrolase, alpha/beta domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	18,55	415	46,2	5,60
EFT24815.1	apurinic endonuclease (APN1) [Propionibacterium acnes HL110PA3]	18,49	265	27,7	5,47
EFT26754.1	catalase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	18,43	483	54,3	5,52
EFT25612.1	methionine adenosyltransferase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	18,39	397	42,2	5,08
EFT26968.1	hypothetical protein HMPREF9577_00324 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	18,38	112	125,3	5,36
EFT25490.1	aspartyl/glutamyl-tRNA(Asn/Gln) amidotransferase, A subunit [Propionibacterium acnes HL110PA3]	18,36	501	52,9	5,14
EFT26419.1	hypothetical protein HMPREF9577_00920 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	18,35	278	30,1	9,32
EFT25743.1	transglycosylase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	18,33	840	88,8	9,35
EFT24770.1	NAD(P)H quinone oxidoreductase, PIG3 family [Propionibacterium acnes HL110PA3]	18,32	333	35,1	5,44
EFT25371.1	iojap-like protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	18,21	357	39,3	5,82
EFT27301.1	thiamine-phosphate kinase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	18,13	320	32,6	4,75
EFT26574.1	hypothetical protein HMPREF9577_00809 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	17,98	178	19,1	4,82
WP_032505846.1	valine--tRNA ligase [Cutibacterium acnes]	17,93	870	97,2	5,27
EFT25315.1	hypothetical protein HMPREF9577_02183 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	17,78	405	43,4	5,50
EFT26807.1	putative ATP synthase F0, A subunit [Propionibacterium acnes HL110PA3]	17,76	670	68,2	6,67
EFT27340.1	tryptophan--tRNA ligase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	17,63	363	39,7	5,97
EFT26414.1	hypothetical protein HMPREF9577_00915 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	17,29	266	28,7	5,40
EFT26473.1	UDP-N-acetylglucosamine diphosphorylase/glucosamine-1-phosphate N-acetyltransferase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	17,13	432	45,8	4,75
EFT25348.1	leucine--tRNA ligase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	17,07	826	92,5	5,12
EFT27091.1	transketolase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	16,93	685	73,5	4,98
WP_032502361.1	MULTISPECIES: histidinol-phosphatase [Propionibacteriaceae]	16,79	262	28,4	5,26
EFT25099.1	hypothetical protein HMPREF9577_02356 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	16,76	173	19,4	9,48
EFT24814.1	oxidoreductase, short chain dehydrogenase/reductase family protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	16,73	269	29,1	6,18

Adaptation de souches acnéique et non acnéique de *Cutibacterium acnes* à un environnement sébum-like : Supplémentary data 2

EFT26568.1	RNA methyltransferase, TrmH family, group 3 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	16,67	318	32,9	9,70
EFT26549.1	oxidoreductase, zinc-binding dehydrogenase family protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	16,57	338	36,2	5,25
EFT26569.1	cysteine--tRNA ligase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	16,39	476	52,7	5,67
EFT26942.1	hypothetical protein HMPREF9577_00659 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	16,32	337	36,3	7,85
EFT25671.1	hypothetical protein HMPREF9577_01620 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	16,28	129	13,7	9,79
WP_002514408.1	MULTISPECIES: long-chain fatty acid--CoA ligase [Propionibacteriaceae]	16,22	635	69,4	6,93
EFT25398.1	phosphoglycerate mutase family protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	16,13	248	27,0	5,83
EFT25824.1	response regulator receiver domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	16,07	224	24,2	5,00
EFT24989.1	glutamine synthetase, type I [Propionibacterium acnes HL110PA3]	15,86	473	53,1	5,25
EFT25659.1	hypothetical protein HMPREF9577_01734 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	15,77	241	26,5	4,35
EFT26990.1	R3H domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	15,76	203	22,0	4,16
EFT25034.1	hypothetical protein HMPREF9577_02388 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	15,54	251	28,2	11,19
EFT25229.1	dihydroorotase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	15,51	445	47,6	5,31
EFT25459.1	histidinol dehydrogenase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	15,49	439	46,1	5,03
WP_032505536.1	peptide ABC transporter substrate-binding protein [Cutibacterium acnes]	15,49	568	62,5	9,28
EFT26813.1	glycosyltransferase, group 1 family protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	15,46	304	32,7	5,76
EFT25913.1	biotin synthase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	15,46	388	42,3	5,99
EFT26432.1	MoeA N-terminal region (domain I and II) [Propionibacterium acnes HL110PA3]	15,17	435	45,5	5,34
WP_002513742.1	MULTISPECIES: YggS family pyridoxal phosphate-dependent enzyme [Propionibacteriaceae]	15,13	238	26,2	5,12
EFT27007.1	lactate/malate dehydrogenase, NAD binding domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	15,11	331	34,7	6,14
EFT25061.1	UDP-N-acetylmuramate--L-alanine ligase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	15,07	471	49,5	5,10
EFT26925.1	DNA topoisomerase I [Propionibacterium acnes HL110PA3]	14,95	930	102,6	6,77
EFT26540.1	putative L-threonine 3-dehydrogenase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	14,78	345	37,3	5,02
EFT25343.1	ribosomal protein S20 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	14,77	88	9,7	11,69
EFT25788.1	FCD domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	14,75	244	26,8	6,23
EFT25064.1	UDP-N-acetylmuramoyl-L-alanine--D-glutamate ligase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	14,66	498	52,9	5,29
WP_014604291.1	MULTISPECIES: carbohydrate kinase family protein [Propionibacteriaceae]	14,47	311	32,5	4,60
EFT24757.1	hypothetical protein HMPREF9577_02658 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	14,44	187	19,7	8,81
EFT24850.1	oligopeptide transporter, OPT family [Propionibacterium acnes HL110PA3]	14,33	642	65,9	8,92
EFT26814.1	UDP-N-acetylglucosamine 2-epimerase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	14,29	357	38,6	5,53
EFT27134.1	ABC transporter, solute-binding protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	14,25	421	45,4	9,04
WP_014604180.1	MULTISPECIES: methionine--tRNA ligase [Propionibacteriaceae]	14,02	592	65,6	5,21
EFT26294.1	DEAD/DEAH box helicase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	13,85	491	52,5	8,12
EFT25240.1	pyruvate dehydrogenase (acetyl--transferring), homodimeric type [Propionibacterium acnes HL110PA3]	13,69	928	102,7	5,50
EFT26126.1	hypothetical protein HMPREF9577_01245 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	13,67	607	64,8	4,67
EFT27079.1	putative sugar-binding domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	13,65	315	33,5	7,20
EFT25770.1	CRISPR system CASCADE complex protein CasE [Propionibacterium acnes HL110PA3]	13,57	221	24,2	11,39
EFT25446.1	TrkA N-terminal domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	13,46	364	39,8	7,15
EFT24807.1	replicative DNA helicase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	13,39	448	49,8	5,17
EFT25066.1	UDP-N-acetylmuramoyl-tripeptide--D-alanyl-D-alanine ligase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	13,20	485	51,3	5,33
EFT25522.1	putative phosphoglycerate dehydrogenase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	13,13	396	42,8	5,33

Adaptation de souches acnéique et non acnéique de *Cutibacterium acnes* à un environnement sébum-like : Supplémentary data 2

EFT25517.1	ABC transporter, substrate-binding protein, family 5 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	13,13	495	53,4	8,47
WP_002513456.1	MULTISPECIES: peptide chain release factor 1 [Propionibacteriaceae]	13,02	361	39,9	5,26
EFT25740.1	polysaccharide deacetylase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	12,86	412	43,3	7,14
EFT25547.1	Sua5/YciO/YrdC/YwC family protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	12,76	290	30,0	4,27
EFT27258.1	HAD hydrolase, family IIA [Propionibacterium acnes HL110PA3]	12,65	332	34,8	4,65
EFT27213.1	hypothetical protein HMPREF9577_00183 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	12,58	310	33,7	7,40
EFT27181.1	ABC transporter, ATP-binding protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	12,50	232	25,1	6,11
EFT25286.1	glycine--tRNA ligase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	12,45	506	57,2	7,14
EFT27164.1	NADH dehydrogenase (quinone), G subunit [Propionibacterium acnes HL110PA3]	12,44	812	86,5	5,68
EFT27204.1	peptidase family M13 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	12,42	660	73,9	5,06
EFT26689.1	TIGR01777 family protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	12,37	299	32,4	6,73
EFT25897.1	oxidoreductase, aldo/keto reductase family protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	12,35	324	34,7	7,74
EFT25993.1	1-deoxy-D-xylulose 5-phosphate reductoisomerase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	12,29	407	42,3	4,98
WP_002514808.1	MULTISPECIES: 50S ribosomal protein L13 [Propionibacteriaceae]	12,24	147	16,3	10,17
EFT26857.1	penicillin-binding protein, transpeptidase domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	12,00	475	50,8	9,51
WP_074025678.1	MULTISPECIES: DUF2510 domain-containing protein [Propionibacteriaceae]	11,76	289	31,4	5,33
EFT25448.1	export membrane protein SecF [Propionibacterium acnes HL110PA3]	11,65	395	42,9	9,76
WP_032501742.1	MULTISPECIES: argininosuccinate lyase [Propionibacteriaceae]	11,54	468	50,6	5,20
EFT24835.1	serine--tRNA ligase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	11,32	424	46,5	5,24
WP_014604459.1	MULTISPECIES: ribonuclease Y [Propionibacteriaceae]	11,25	542	59,5	5,39
EFT27299.1	FtsK/SpoIIIE family protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	11,04	788	84,6	5,83
EFT26175.1	phosphoribosylaminoimidazole carboxylase, ATPase subunit [Propionibacterium acnes HL110PA3]	11,03	390	41,8	5,14
EFT27149.1	membrane alanyl aminopeptidase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	10,78	844	94,3	5,54
EFT25912.1	phenylalanine--tRNA ligase, beta subunit [Propionibacterium acnes HL110PA3]	10,73	839	89,2	5,17
EFT26979.1	ParB-like protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	10,71	308	34,3	5,15
EFT26058.1	hypothetical protein HMPREF9577_01330 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	10,70	187	20,4	10,43
EFT27002.1	mannose-6-phosphate isomerase, class I [Propionibacterium acnes HL110PA3]	10,63	395	42,1	4,79
EFT25593.1	ribosome biogenesis GTPase Der [Propionibacterium acnes HL110PA3]	10,53	456	49,8	6,68
EFT26560.1	precorrin-3B C(17)-methyltransferase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	10,51	856	90,9	5,50
EFT25816.1	ATP-dependent chaperone protein ClpB [Propionibacterium acnes HL110PA3]	10,50	857	93,6	5,14
EFT26099.1	membrane alanyl aminopeptidase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	10,46	870	96,6	4,98
EFT26730.1	phosphorylase, glycogen/starch/alpha-glucan family [Propionibacterium acnes HL110PA3]	10,37	762	87,0	5,25
WP_032505845.1	phosphogluconate dehydrogenase (NADP(+)-dependent, decarboxylating) [Cutibacterium acnes]	10,37	482	52,3	5,47
EFT26830.1	pyruvate synthase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	10,22	1204	131,9	5,77
EFT27251.1	DNA repair protein RecN [Propionibacterium acnes HL110PA3]	10,20	559	59,5	5,29
EFT26602.1	ATPase/histidine kinase/DNA gyrase B/HSP90 domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	10,18	393	42,5	5,52
EFT26170.1	carboxyl transferase domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	10,11	524	57,2	5,49
EFT25204.1	diaminopimelate epimerase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	9,89	273	29,6	5,90
EFT27058.1	efflux ABC transporter, permease protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	9,72	823	87,1	7,64
WP_002513822.1	MULTISPECIES: elongation factor 4 [Propionibacteriaceae]	9,66	611	66,9	5,41

Adaptation de souches acnéique et non acnéique de *Cutibacterium acnes* à un environnement sébum-like : Supplémentary data 2

EFT26717.1	glycosyl hydrolase family 20, catalytic domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	9,57	512	55,7	5,64
WP_002512649.1	MULTISPECIES: CCA tRNA nucleotidyltransferase [Bacteria]	9,42	499	56,4	6,29
EFT25489.1	aspartyl/glutamyl-tRNA(Asn/Gln) amidotransferase, B subunit [Propionibacterium acnes HL110PA3]	9,05	497	54,4	5,10
EFT25613.1	phosphopantothenoylcysteine decarboxylase/phosphopantothenate--cysteine ligase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	8,78	410	42,9	6,13
EFT26165.1	oxidoreductase, short chain dehydrogenase/reductase family protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	8,61	244	25,9	6,32
EFT25283.1	succinate dehydrogenase or fumarate reductase, flavoprotein subunit [Propionibacterium acnes HL110PA3]	8,59	710	78,0	7,81
EFT25387.1	bifunctional protein FolC [Propionibacterium acnes HL110PA3]	8,52	481	50,6	4,73
EFT26790.1	transglycosylase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	8,47	779	83,9	9,55
WP_032499643.1	MULTISPECIES: lipoate-protein ligase B [Propionibacteriaceae]	8,46	272	30,3	6,60
EFT26488.1	Ppx/GppA phosphatase family protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	8,06	310	32,8	5,06
EFT25575.1	putative UDP-N-acetylglucosamine 1-carboxyvinyltransferase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	7,80	487	53,7	5,38
EFT27318.1	ketol-acid reductoisomerase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	7,60	342	37,3	5,14
EFT27004.1	DNA gyrase, B subunit [Propionibacterium acnes HL110PA3]	7,45	685	75,9	5,21
EFT24856.1	succinyl-diaminopimelate desuccinylase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	6,96	359	39,5	5,24
WP_002514181.1	MULTISPECIES: long-chain fatty acid--CoA ligase [Propionibacteriaceae]	6,83	644	70,8	6,09
EFT27187.1	UDP-N-acetylenolpyruvoylglucosamine reductase domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	6,65	376	39,8	5,07
EFT25316.1	ATP-dependent DNA helicase, RecQ family [Propionibacterium acnes HL110PA3]	6,01	716	77,5	8,19
EFT25044.1	DNA-directed DNA polymerase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	5,04	892	98,1	5,06
EFT26122.1	WD40-like protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	4,97	108 6	118,6	5,17

Adaptation de souches acnéique et non acnéique de *Cutibacterium acnes* à un environnement sébum-like : Supplémentary data 2

Cutibacterium acnes RT6 HL110PA3/HM-554 (Non acneic strain) Proteins identified in the 3 replicates RCM

Accession	Description	ΣCoverage	# AAs	MW [kDa]	calc. pI
EFT26374.1	adenylate kinase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	88,36	189	20,9	5,12
EFT25112.1	methylmalonyl-CoA epimerase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	84,21	152	16,8	5,85
EFT25392.1	glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, type I [Propionibacterium acnes HL110PA3]	83,88	335	36,0	5,76
EFT25918.1	CsbD-like protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	81,69	71	7,4	7,24
EFT25317.1	DoxX family protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	80,45	133	13,7	7,97
EFT26309.1	chaperonin GroL [Propionibacterium acnes HL110PA3]	80,04	531	56,4	4,87
EFT25969.1	ribosomal protein S16 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	79,59	147	16,1	6,06
EFT25031.1	iron-sulfur cluster assembly accessory protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	79,49	117	12,4	4,60
EFT26532.1	chaperonin GroL [Propionibacterium acnes HL110PA3]	77,94	544	56,8	4,74
EFT25837.1	chaperone protein DnaK [Propionibacterium acnes HL110PA3]	76,18	617	66,3	4,78
EFT26081.1	ribosome recycling factor [Propionibacterium acnes HL110PA3]	75,54	184	20,9	5,59
EFT25725.1	ferritin-like protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	75,00	176	19,1	4,79
EFT26801.1	oxidoreductase, NAD-binding domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	74,55	330	35,5	5,36
EFT25108.1	hypothetical protein HMPREF9577_02365, partial [Propionibacterium acnes HL110PA3]	74,19	372	39,2	6,68
WP_002513870.1	MULTISPECIES: phosphoglycerate kinase [Propionibacteriaceae]	73,63	402	42,2	5,05
EFT27117.1	fumarate hydratase, class II [Propionibacterium acnes HL110PA3]	72,65	468	50,7	5,69
EFT27228.1	ribosomal protein L10 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	72,55	204	21,0	5,49
EFT26263.1	succinate-CoA ligase, alpha subunit [Propionibacterium acnes HL110PA3]	72,39	297	30,5	5,90
EFT25059.1	cell division protein FtsZ [Propionibacterium acnes HL110PA3]	71,94	417	42,8	4,68
EFT25054.1	DivIVA domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	71,47	361	40,1	5,25
EFT26799.1	bacterial transferase hexapeptide repeat protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	70,73	205	21,7	4,82
WP_002513913.1	MULTISPECIES: pyruvate kinase [Propionibacteriaceae]	70,02	477	51,8	5,47
EFT25113.1	hypothetical protein HMPREF9577_01975 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	69,66	445	48,4	5,03
EFT25390.1	triose-phosphate isomerase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	68,73	259	27,5	5,03
WP_002514883.1	MULTISPECIES: 30S ribosomal protein S7 [Propionibacteriaceae]	68,59	156	17,6	10,35
EFT25033.1	PspA/IM30 family protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	68,42	266	29,4	5,30
EFT26198.1	DNA-binding protein HB1 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	68,13	91	9,6	9,82
EFT26713.1	hypothetical protein HMPREF9577_00682 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	66,67	105	11,8	8,62
EFT26485.1	phosphopyruvate hydratase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	66,67	426	45,6	4,68
EFT25247.1	acyl carrier protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	66,67	81	8,9	4,03
EFT26384.1	translation elongation factor Tu [Propionibacterium acnes HL110PA3]	66,50	397	44,1	5,53
EFT24927.1	prokaryotic transcription elongation factor, GreA/GreB domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	66,07	168	18,3	4,41
EFT25212.1	RecA protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	65,52	348	37,1	5,40
EFT25267.1	pyridoxal 5'-phosphate synthase, synthase subunit Pdx1 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	65,23	279	29,2	4,96
EFT25991.1	guanosine pentaphosphate synthetase I/polyribonucleotide nucleotidyltransferase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	65,21	733	78,9	4,87
EFT26310.1	DNA-directed RNA polymerase, alpha subunit [Propionibacterium acnes HL110PA3]	65,09	338	36,8	4,50
EFT26343.1	ribosomal protein S10 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	65,05	103	11,7	9,58
EFT26352.1	ribosomal protein L29 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	64,94	77	8,9	6,77
EFT27182.1	ribosomal protein L1 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	64,22	232	24,7	8,95

Adaptation de souches acnéique et non acnéique de *Cutibacterium acnes* à un environnement sébum-like : Supplémentary data 2

EFT27166.1	NADH dehydrogenase subunit E [Propionibacterium acnes HL110PA3]	63,98	261	28,5	4,94
EFT25872.1	phosphoribosylaminoimidazolesuccinocarboxamide synthase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	63,42	421	46,6	4,77
EFT26308.1	chaperonin GroS [Propionibacterium acnes HL110PA3]	63,27	98	10,6	4,92
EFT26811.1	nucleotide sugar dehydrogenase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	62,73	432	46,9	4,93
EFT26086.1	Glu/Leu/Phe/Val dehydrogenase, dimerization domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	62,47	445	48,3	5,30
EFT26345.1	50S ribosomal protein L4 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	62,46	301	32,4	8,73
EFT25231.1	pyrimidine operon regulatory protein/uracil phosphoribosyltransferase PyrR [Propionibacterium acnes HL110PA3]	61,78	191	21,0	5,71
EFT25107.1	peptidyl-prolyl cis-trans isomerase, cyclophilin-type [Propionibacterium acnes HL110PA3]	61,76	170	18,4	5,73
EFT24828.1	ferritin-like protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	61,63	172	18,9	4,39
WP_002532783.1	FadR family transcriptional regulator [Cutibacterium acnes]	61,57	242	26,2	6,06
EFT26643.1	phosphocarrier, HPr family [Propionibacterium acnes HL110PA3]	61,36	88	9,0	4,75
EFT27121.1	dihydroxyacetone kinase, L subunit [Propionibacterium acnes HL110PA3]	61,01	218	22,1	5,05
EFT26276.1	tetrahydrofolate dehydrogenase/cyclohydrolase, NAD(P)-binding domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	60,98	287	30,3	6,23
EFT25556.1	ATP synthase F1, alpha subunit [Propionibacterium acnes HL110PA3]	60,73	545	58,9	5,17
EFT24834.1	hypothetical protein HMPREF9577_02610 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	60,66	272	29,9	5,02
EFT26829.1	putative dihydroorotate dehydrogenase 2 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	60,60	335	35,6	4,70
EFT25801.1	methylmalonyl-CoA carboxyltransferase 12S subunit [Propionibacterium acnes HL110PA3]	60,31	524	56,4	5,81
EFT27219.1	translation elongation factor G [Propionibacterium acnes HL110PA3]	59,68	697	76,5	5,02
EFT27269.1	hypothetical protein HMPREF9577_00046 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	59,65	285	30,2	9,73
EFT25039.1	putative ribosomal protein S1 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	59,24	498	55,1	4,65
EFT25906.1	translation initiation factor IF-3 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	59,15	213	24,0	9,72
WP_002514558.1	MULTISPECIES: arginine--tRNA ligase [Propionibacteriaceae]	58,45	556	61,1	5,06
WP_002532004.1	MULTISPECIES: malate dehydrogenase [Propionibacteriaceae]	58,41	327	34,7	5,03
EFT25807.1	fructose-bisphosphate aldolase, class II [Propionibacterium acnes HL110PA3]	58,36	341	36,9	5,22
EFT24889.1	methylmalonyl-CoA mutase, small subunit [Propionibacterium acnes HL110PA3]	58,33	636	69,0	4,98
EFT26380.1	ribosomal protein S4 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	58,21	201	23,2	10,02
EFT25171.1	hypothetical protein HMPREF9577_02037 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	58,16	98	11,0	4,37
EFT26116.1	trigger factor [Propionibacterium acnes HL110PA3]	58,06	515	56,4	4,55
WP_002514645.1	MULTISPECIES: argininosuccinate synthase [Propionibacteriaceae]	57,96	471	51,6	5,02
EFT26599.1	CarD-like protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	57,76	161	18,2	5,49
EFT26344.1	50S ribosomal protein L3 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	57,40	223	23,5	10,08
EFT25447.1	adenine phosphoribosyltransferase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	57,06	177	18,4	4,88
WP_002513468.1	MULTISPECIES: F0F1 ATP synthase subunit beta [Propionibacteriaceae]	56,82	484	52,9	4,78
EFT26946.1	hypoxanthine phosphoribosyltransferase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	56,52	184	20,4	5,02
EFT26357.1	ribosomal protein L5 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	56,46	209	23,7	9,77
EFT24760.1	hypothetical protein HMPREF9577_02661 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	56,46	271	29,0	4,22
EFT25454.1	DNA-binding regulatory protein, YebC/PmpR family [Propionibacterium acnes HL110PA3]	56,06	264	28,7	4,81
WP_014604222.1	MULTISPECIES: fructose bisphosphate aldolase [Propionibacteriaceae]	55,63	302	33,3	5,39
EFT26334.1	ribosomal protein S9 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	55,49	173	18,6	10,13
EFT25554.1	ATP synthase F0, B subunit [Propionibacterium acnes HL110PA3]	55,43	184	20,2	4,79

Adaptation de souches acnéique et non acnéique de *Cutibacterium acnes* à un environnement sébum-like : Supplémentary data 2

EFT24823.1	single-strand binding family protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	55,43	184	19,4	5,31
EFT26008.1	proline--tRNA ligase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	55,42	581	63,6	5,07
EFT26262.1	succinate-CoA ligase, beta subunit [Propionibacterium acnes HL110PA3]	55,24	391	41,4	4,81
EFT26027.1	DsbA-like protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	55,09	265	28,6	7,96
WP_002514334.1	MULTISPECIES: 30S ribosomal protein S2 [Propionibacteriaceae]	55,05	287	32,0	6,05
EFT26592.1	phosphoglycerate mutase 1 family [Propionibacterium acnes HL110PA3]	55,02	249	28,0	6,09
EFT25974.1	succinate dehydrogenase or fumarate reductase, flavoprotein subunit [Propionibacterium acnes HL110PA3]	54,96	675	75,7	6,58
EFT25085.1	Hsp20/alpha crystallin family protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	54,93	142	15,5	4,97
EFT26349.1	ribosomal protein L22 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	54,90	153	16,7	11,18
EFT26164.1	putative phosphomethylpyrimidine kinase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	54,68	267	27,9	5,03
EFT26720.1	UDP-glucose 4-epimerase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	54,39	353	38,5	5,25
EFT25729.1	Raf-like protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	54,25	153	16,4	4,73
EFT25011.1	2-oxoglutarate dehydrogenase, E2 component, dihydrolipoamide succinyltransferase, partial [Propionibacterium acnes HL110PA3]	54,08	392	40,5	5,68
EFT26360.1	ribosomal protein L6 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	53,89	180	19,8	9,57
EFT26139.1	putative alanine dehydrogenase, partial [Propionibacterium acnes HL110PA3]	53,56	239	24,7	5,08
EFT26243.1	basic membrane protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	53,46	318	33,5	7,78
EFT26049.1	FeS assembly ATPase SufC [Propionibacterium acnes HL110PA3]	53,33	255	27,8	5,27
EFT25167.1	hypothetical protein HMPREF9577_02033 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	53,28	244	26,9	4,22
EFT26356.1	ribosomal protein L24 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	53,28	122	13,5	10,24
EFT26347.1	ribosomal protein L2 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	53,24	278	30,2	11,14
EFT26249.1	IMP dehydrogenase family protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	53,13	367	39,3	5,48
EFT24981.1	phosphotransferase system, EIIB [Propionibacterium acnes HL110PA3]	52,63	76	8,0	4,06
EFT26474.1	ribose-phosphate diphosphokinase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	52,58	310	34,0	5,54
EFT27138.1	hypothetical protein HMPREF9577_00239 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	52,38	84	9,5	5,00
EFT25799.1	methylmalonyl-CoA carboxyltransferase 1.3S subunit [Propionibacterium acnes HL110PA3]	51,67	120	11,6	4,67
EFT26348.1	ribosomal protein S19 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	51,61	93	10,5	10,58
EFT27227.1	ribosomal protein L7/L12 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	51,54	130	13,7	4,59
WP_002513626.1	MULTISPECIES: pyrophosphate--fructose-6-phosphate 1-phosphotransferase [Propionibacteriaceae]	50,88	399	42,9	5,11
EFT25380.1	ribosomal protein L27 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	50,56	89	9,5	11,34
EFT27165.1	NADH oxidoreductase (quinone), F subunit [Propionibacterium acnes HL110PA3]	50,45	444	48,5	6,06
WP_002513088.1	MULTISPECIES: phosphate transport system regulatory protein PhoU [Propionibacteriaceae]	50,00	222	24,4	4,82
EFT25849.1	pyruvate, phosphate dikinase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	49,94	883	96,4	4,98
EFT26708.1	2-amino-4-hydroxy-6-hydroxymethylidihydropteridine diphosphokinase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	49,71	175	19,0	4,59
EFT25908.1	ribosomal protein L20 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	49,59	123	14,0	11,15
WP_002514085.1	MULTISPECIES: ABC transporter substrate-binding protein [Propionibacteriaceae]	49,51	305	32,5	5,57
EFT25607.1	hypothetical protein HMPREF9577_01868 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	49,22	256	27,1	9,10
EFT26800.1	DegT/DnrJ/EryC1/StrS aminotransferase family protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	49,19	370	39,2	5,72
EFT26677.1	pyrroline-5-carboxylate reductase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	49,05	263	26,0	4,88
EFT24825.1	ribosomal protein L9 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	48,99	149	16,1	9,76
EFT27185.1	preprotein translocase, SecE subunit [Propionibacterium acnes HL110PA3]	48,61	216	23,6	5,25

Adaptation de souches acnéique et non acnéique de *Cutibacterium acnes* à un environnement sébum-like : Supplémentary data 2

EFT24791.1	transcriptional regulator, TetR family [Propionibacterium acnes HL110PA3]	48,37	215	23,4	6,16
EFT25719.1	oxidoreductase, aldo/keto reductase family protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	48,35	273	29,7	4,98
EFT26346.1	ribosomal protein L23 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	48,04	102	11,3	10,13
EFT24905.1	peroxiredoxin, Ohr subfamily [Propionibacterium acnes HL110PA3]	47,89	142	14,7	4,93
EFT25230.1	aspartate carbamoyltransferase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	47,77	314	34,6	5,40
EFT26149.1	SH3 domain protein, partial [Propionibacterium acnes HL110PA3]	47,65	340	35,2	10,49
EFT26244.1	hypothetical protein HMPREF9577_01105 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	47,48	139	15,1	9,25
EFT25037.1	cytosol aminopeptidase family, catalytic domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	47,44	508	52,2	5,00
EFT27208.1	hypothetical protein HMPREF9577_00178 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	47,17	159	16,5	9,72
EFT24942.1	cellulase (glycosyl hydrolase family 5) [Propionibacterium acnes HL110PA3]	46,45	493	53,1	6,48
EFT25381.1	ribosomal protein L21 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	46,43	112	12,3	9,28
WP_002514113.1	MULTISPECIES: ornithine carbamoyltransferase [Propionibacteriaceae]	46,41	334	36,7	5,95
EFT26021.1	ribosome-binding factor A [Propionibacterium acnes HL110PA3]	46,15	143	15,6	9,11
EFT26351.1	ribosomal protein L16 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	46,04	139	15,7	10,55
EFT25931.1	dihydrodipicolinate reductase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	45,93	246	26,0	4,93
EFT26355.1	ribosomal protein L14 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	45,90	122	13,5	9,94
EFT25134.1	FHA domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	45,83	192	20,5	4,79
EFT27059.1	ABC transporter, ATP-binding protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	45,64	344	36,8	5,41
EFT26598.1	glycine hydroxymethyltransferase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	45,60	489	52,7	6,21
EFT26831.1	pyridine nucleotide-disulfide oxidoreductase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	45,45	605	66,4	5,39
EFT25803.1	conserved carboxylase domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	45,27	497	54,7	5,50
EFT26379.1	30S ribosomal protein S11 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	45,19	135	14,2	11,41
WP_002513454.1	MULTISPECIES: transcription termination factor Rho [Propionibacteriaceae]	45,18	633	70,6	9,41
EFT25046.1	response regulator receiver domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	45,12	215	23,8	4,67
EFT26362.1	ribosomal protein S5 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	45,12	215	22,6	9,98
EFT26350.1	ribosomal protein S3 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	44,98	269	29,6	10,56
EFT25555.1	ATP synthase F1, delta subunit [Propionibacterium acnes HL110PA3]	44,87	263	28,4	5,76
EFT27183.1	ribosomal protein L11 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	44,76	143	15,0	9,17
EFT26632.1	phosphate ABC transporter, phosphate-binding protein PstS [Propionibacterium acnes HL110PA3]	44,65	383	39,5	8,68
EFT26935.1	amine oxidase (flavin-containing) [Propionibacterium acnes HL110PA3]	44,54	449	47,7	5,10
EFT26364.1	ribosomal protein L15 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	44,52	146	15,5	9,73
EFT26311.1	ribosomal protein L17 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	44,39	187	20,0	7,58
EFT26078.1	translation elongation factor Ts [Propionibacterium acnes HL110PA3]	44,07	270	28,5	5,14
EFT26228.1	putative purine nucleotide phosphorylase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	44,07	270	27,7	6,20
EFT25745.1	intracellular protease, PfpI family [Propionibacterium acnes HL110PA3]	43,58	179	19,0	4,86
EFT26541.1	glycine C-acetyltransferase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	43,40	394	42,8	5,44
WP_002512706.1	MULTISPECIES: DNA polymerase III subunit beta [Propionibacteriaceae]	42,75	386	41,2	5,11
EFT25848.1	FHA domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	42,71	391	41,2	4,51
EFT25836.1	co-chaperone GrpE [Propionibacterium acnes HL110PA3]	42,53	221	24,3	4,35
EFT24761.1	hypothetical protein HMPREF9577_02622 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	42,30	409	41,8	9,67
EFT26378.1	30S ribosomal protein S13 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	42,28	123	14,0	10,92
EFT27226.1	DNA-directed RNA polymerase, beta subunit [Propionibacterium acnes HL110PA3]	42,28	118	131,2	5,17

Adaptation de souches acnéique et non acnéique de *Cutibacterium acnes* à un environnement sébum-like : Supplémentary data 2

			5		
EFT25434.1	aspartate--tRNA ligase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	42,24	606	66,5	5,22
EFT26642.1	phosphoenolpyruvate-protein phosphotransferase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	42,19	557	57,7	4,84
WP_023269458.1	thioredoxin [Cutibacterium acnes]	42,15	121	13,4	4,74
WP_002514279.1	MULTISPECIES: pyruvate dehydrogenase [Propionibacteriaceae]	42,14	579	62,1	6,25
EFT24888.1	methylmalonyl-CoA mutase large subunit [Propionibacterium acnes HL110PA3]	42,11	729	80,2	5,39
EFT26422.1	iron dependent repressor DNA binding domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	42,08	240	26,1	4,86
EFT26615.1	oxidoreductase, short chain dehydrogenase/reductase family protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	42,05	264	28,2	7,44
EFT25557.1	ATP synthase F1, gamma subunit [Propionibacterium acnes HL110PA3]	41,72	314	34,5	5,44
EFT26080.1	UMP kinase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	41,60	238	25,7	5,22
EFT26359.1	ribosomal protein S8 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	41,48	135	14,6	9,58
EFT25056.1	hypothetical protein HMPREF9577_02313 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	41,28	172	19,5	5,20
EFT27262.1	ribosomal subunit interface protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	41,04	212	23,8	6,16
EFT25509.1	thioredoxin [Propionibacterium acnes HL110PA3]	40,89	313	33,1	4,82
EFT25435.1	hypothetical protein HMPREF9577_01895 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	40,73	356	40,1	5,31
EFT25245.1	hypothetical protein HMPREF9577_02111 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	40,69	290	30,1	4,98
EFT25574.1	dihydrolipoyl dehydrogenase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	40,26	467	49,7	5,77
WP_002513546.1	MULTISPECIES: DUF349 domain-containing protein [Propionibacteriaceae]	40,05	427	48,5	6,19
EFT26430.1	putative regulatory protein (CxxC_CxxC_SSSS) [Propionibacterium acnes HL110PA3]	40,00	100	10,4	5,38
EFT25879.1	hypothetical protein HMPREF9577_01506 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	39,89	188	20,5	10,27
EFT25010.1	CAMP factor (Cfa) [Propionibacterium acnes HL110PA3]	39,70	267	28,7	9,42
EFT27142.1	peptidase dimerization domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	39,60	447	47,2	4,89
EFT26765.1	periplasmic binding protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	39,19	370	40,5	7,91
WP_032505865.1	DNA-binding protein [Cutibacterium acnes]	39,18	245	27,5	5,53
EFT25721.1	glucose-6-phosphate isomerase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	39,11	560	61,4	5,24
EFT25661.1	SH3 domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	39,07	343	36,5	10,14
EFT25873.1	peroxiredoxin [Propionibacterium acnes HL110PA3]	39,04	187	20,8	4,70
EFT26504.1	cobalt transport protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	38,89	144	14,8	4,88
EFT26285.1	glutamine-fructose-6-phosphate transaminase (isomerizing) [Propionibacterium acnes HL110PA3]	38,70	615	67,0	5,33
EFT26248.1	inosine-5'-monophosphate dehydrogenase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	38,69	504	53,6	5,40
EFT25922.1	ribosomal protein L19 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	38,46	117	13,1	10,54
EFT27297.1	peptide chain release factor 2 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	38,32	368	41,1	4,78
EFT25382.1	S1 RNA binding domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	38,23	803	88,6	7,93
EFT27225.1	DNA-directed RNA polymerase, beta' subunit [Propionibacterium acnes HL110PA3]	38,05	1293	143,4	7,03
EFT26482.1	hypothetical protein HMPREF9577_00986 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	38,01	171	18,0	7,91
EFT25939.1	pyridoxamine 5'-phosphate oxidase family protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	37,86	140	15,5	4,41
EFT26279.1	phosphoglucosamine mutase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	37,56	450	47,6	5,43
EFT27241.1	peptidyl-prolyl cis-trans isomerase, FKBP-type [Propionibacterium acnes HL110PA3]	36,92	279	29,1	9,29
EFT27167.1	NADH dehydrogenase subunit D [Propionibacterium acnes HL110PA3]	36,72	433	48,0	5,10
EFT24819.1	phosphoenolpyruvate-dependent sugar phosphotransferase system, EIIA 2 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	36,60	153	15,9	4,86
WP_075260636.1	aspartate ammonia-lyase [Cutibacterium acnes]	36,33	490	53,7	4,94

Adaptation de souches acnéique et non acnéique de *Cutibacterium acnes* à un environnement sébum-like : Supplémentary data 2

EFT25690.1	cellulase (glycosyl hydrolase family 5) [Propionibacterium acnes HL110PA3]	35,60	500	54,0	6,71
EFT26068.1	SPFH/Band 7/PHB domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	35,57	388	42,4	5,35
EFT24899.1	carbamate kinase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	35,22	301	32,0	4,93
EFT25510.1	phosphoglucomutase, alpha-D-glucose phosphate-specific [Propionibacterium acnes HL110PA3]	35,17	543	58,4	4,96
EFT25975.1	succinate dehydrogenase/fumarate reductase iron-sulfur subunit [Propionibacterium acnes HL110PA3]	35,02	257	27,5	6,39
EFT25022.1	hypothetical protein HMPREF9577_02376 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	34,86	218	23,1	5,86
EFT24809.1	heavy metal-associated domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	34,62	130	12,9	5,22
EFT25734.1	polysaccharide deacetylase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	34,61	497	52,6	8,84
EFT25053.1	C4-type zinc finger protein, DksA/TraR family [Propionibacterium acnes HL110PA3]	34,59	159	17,3	4,94
EFT25198.1	ribonucleoside-diphosphate reductase, adenosylcobalamin-dependent [Propionibacterium acnes HL110PA3]	34,53	950	103,8	5,29
EFT25786.1	adenylosuccinate synthase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	34,49	432	47,3	5,33
EFT25964.1	signal recognition particle-docking protein FtsY [Propionibacterium acnes HL110PA3]	34,34	396	41,2	4,87
EFT27162.1	NADH-quinone oxidoreductase, chain I [Propionibacterium acnes HL110PA3]	34,17	199	22,4	5,35
EFT25880.1	antioxidant, AhpC/TSA family [Propionibacterium acnes HL110PA3]	34,16	161	17,4	5,91
EFT26047.1	FeS assembly protein SufD [Propionibacterium acnes HL110PA3]	34,15	366	39,5	5,03
EFT26338.1	glutamate--tRNA ligase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	34,11	472	53,5	5,21
WP_002521 976.1	MULTISPECIES: hypothetical protein [Propionibacteriaceae]	33,94	327	34,1	6,71
EFT25196.1	universal stress family protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	33,80	284	29,2	5,49
EFT26911.1	hypothetical protein HMPREF9577_00627 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	33,71	178	18,2	9,04
EFT26988.1	FemAB family protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	33,61	363	40,8	6,02
EFT25170.1	hypothetical protein HMPREF9577_02036 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	33,33	99	10,8	5,14
EFT25079.1	glycine cleavage system H protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	33,33	123	13,0	4,04
WP_002513 025.1	MULTISPECIES: porphobilinogen synthase [Propionibacteriaceae]	33,05	348	37,4	4,98
EFT25265.1	pyridoxal 5'-phosphate synthase, glutaminase subunit Pdx2 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	33,02	215	22,9	5,00
EFT26421.1	putative N-acetylglucosamine-6-phosphate deacetylase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	32,98	376	39,2	5,67
EFT25229.1	dihydroorotase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	32,81	445	47,6	5,31
EFT27242.1	pseudouridylate synthase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	32,65	245	27,4	7,68
EFT27164.1	NADH dehydrogenase (quinone), G subunit [Propionibacterium acnes HL110PA3]	32,51	812	86,5	5,68
EFT27077.1	glycerol kinase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	32,43	515	56,7	4,96
EFT24995.1	hypothetical protein HMPREF9577_02409 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	32,42	256	28,1	10,2 9
EFT26253.1	GMP synthase (glutamine-hydrolyzing) domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	32,30	517	55,6	5,14
EFT27314.1	branched-chain-amino-acid transaminase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	32,23	363	39,7	5,19
EFT25816.1	ATP-dependent chaperone protein ClpB [Propionibacterium acnes HL110PA3]	32,21	857	93,6	5,14
WP_002513 867.1	MULTISPECIES: RNA polymerase-binding protein RbpA [Propionibacteriaceae]	32,20	118	12,9	7,34
EFT25038.1	Biotin-requiring enzyme, partial [Propionibacterium acnes HL110PA3]	31,78	129	13,0	4,02
WP_002512 966.1	MULTISPECIES: DoxX family protein [Propionibacteriaceae]	31,72	268	29,3	6,39
EFT26226.1	phosphoglucomutase/phosphomannomutase, alpha/beta/alpha domain II [Propionibacterium acnes HL110PA3]	31,72	558	59,2	5,03
WP_032499 729.1	MULTISPECIES: ABC transporter substrate-binding protein [Propionibacteriaceae]	31,72	290	31,4	8,54
EFT25246.1	beta-ketoacyl-acyl-carrier-protein synthase III [Propionibacterium acnes HL110PA3]	31,63	332	35,2	5,52
EFT25936.1	hypothetical protein HMPREF9577_01417 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	31,60	557	60,8	5,80
EFT27216.1	HpcH/HpaI aldolase/citrate lyase family protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	31,41	277	29,5	4,96

Adaptation de souches acnéique et non acnéique de *Cutibacterium acnes* à un environnement sébum-like : Supplémentary data 2

EFT26680.1	ATPase family associated with various cellular activities (AAA) [Propionibacterium acnes HL110PA3]	31,16	783	86,8	5,44
EFT26830.1	pyruvate synthase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	31,06	120 4	131,9	5,77
WP_023269 209.1	MULTISPECIES: amidinotransferase [Propionibacteriaceae]	30,93	375	43,1	5,10
EFT25269.1	cysteine synthase A [Propionibacterium acnes HL110PA3]	30,87	311	32,2	4,89
EFT24751.1	uracil phosphoribosyltransferase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	30,77	208	22,6	5,16
EFT25768.1	CRISPR system CASCADE complex protein CasC [Propionibacterium acnes HL110PA3]	30,75	374	40,2	5,07
EFT26270.1	phosphoribosylaminoimidazolecarboxamide formyltransferase/IMP cyclohydrolase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	30,23	516	54,9	5,45
EFT26131.1	oligoribonuclease [Propionibacterium acnes HL110PA3]	30,20	202	22,6	5,08
EFT25254.1	ATPase family associated with various cellular activities (AAA) [Propionibacterium acnes HL110PA3]	30,13	395	42,7	5,25
EFT24936.1	aminopeptidase P domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	30,12	498	55,9	5,01
EFT24989.1	glutamine synthetase, type I [Propionibacterium acnes HL110PA3]	29,81	473	53,1	5,25
EFT25236.1	hypothetical protein HMPREF9577_02102 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	29,80	151	16,5	4,46
EFT25654.1	hypothetical protein HMPREF9577_01767 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	29,67	273	30,1	9,51
EFT26861.1	FHA domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	29,26	229	25,2	6,24
WP_032505 519.1	ABC transporter substrate-binding protein [Cutibacterium acnes]	29,10	323	34,7	9,23
EFT25561.1	ATP:cob(I)alamin adenosyltransferase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	28,96	221	24,1	4,86
EFT25835.1	chaperone protein DnaJ [Propionibacterium acnes HL110PA3]	28,95	380	40,5	8,72
EFT26137.1	ATP-binding cassette protein, ChvD family [Propionibacterium acnes HL110PA3]	28,70	561	62,1	5,21
EFT26587.1	oxidoreductase, short chain dehydrogenase/reductase family protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	28,68	258	27,4	5,47
EFT27247.1	CTP synthase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	28,65	562	60,7	6,74
EFT25527.1	DoxX family protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	28,57	210	22,0	10,9 8
WP_002514 808.1	MULTISPECIES: 50S ribosomal protein L13 [Propionibacteriaceae]	28,57	147	16,3	10,1 7
EFT26676.1	aspartate-semialdehyde dehydrogenase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	28,53	347	36,0	5,33
EFT26063.1	3-oxoacyl-[acyl-carrier-protein] reductase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	28,45	239	24,8	5,29
EFT25673.1	Transketolase, pyridine binding domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	28,44	334	36,2	5,73
EFT24985.1	phosphotransferase system, EIIC [Propionibacterium acnes HL110PA3]	28,35	462	48,7	9,26
EFT26798.1	hypothetical protein HMPREF9577_00513 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	28,29	258	27,0	8,91
EFT25431.1	alanine--tRNA ligase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	28,27	428	47,5	5,20
EFT26494.1	hypothetical protein HMPREF9577_00846, partial [Propionibacterium acnes HL110PA3]	28,23	124	13,7	9,92
EFT26013.1	transcription termination factor NusA [Propionibacterium acnes HL110PA3]	28,17	323	35,6	6,15
EFT25871.1	phosphoribosylformylglycinamide synthase I [Propionibacterium acnes HL110PA3]	28,13	224	23,7	5,96
EFT25538.1	homoserine dehydrogenase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	28,12	441	46,6	5,20
WP_002521 828.1	MULTISPECIES: class F sortase [Propionibacteriaceae]	28,11	217	22,9	9,26
EFT27006.1	hypothetical protein HMPREF9577_00362 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	28,10	210	23,1	9,57
WP_032499 700.1	MULTISPECIES: ABC transporter substrate-binding protein [Propionibacteriaceae]	27,92	308	31,8	5,36
EFT24974.1	type I restriction enzyme HsdR protein N-terminal domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	27,80	241	26,7	5,11
EFT25430.1	DHHA1 domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	27,70	473	49,5	5,57
EFT26299.1	putative glycoprotease GCP [Propionibacterium acnes HL110PA3]	27,67	347	36,0	5,08
EFT26064.1	putative enoyl-(acyl carrier protein) reductase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	27,63	257	27,2	5,17
EFT27120.1	dihydroxyacetone kinase, DhaK subunit [Propionibacterium acnes HL110PA3]	27,63	333	34,6	4,98
EFT27244.1	CobQ/CobB/MinD/ParA nucleotide binding domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	27,54	305	33,0	4,86

Adaptation de souches acnéique et non acnéique de *Cutibacterium acnes* à un environnement sébum-like : Supplémentary data 2

EFT25224.1	orotidine 5'-phosphate decarboxylase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	27,54	236	24,3	5,59
EFT25618.1	translation elongation factor P [Propionibacterium acnes HL110PA3]	27,51	189	21,1	5,07
EFT25783.1	adenylosuccinate lyase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	27,46	477	52,2	5,22
EFT25856.1	succinate CoA transferase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	27,38	504	55,1	5,74
WP_027584993.1	MULTISPECIES: RNA polymerase sigma factor RpoE [Propionibacteriaceae]	27,35	234	26,3	5,34
EFT26847.1	bacterial cytochrome ubiquinol oxidase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	27,27	506	55,9	8,73
EFT25490.1	aspartyl/glutamyl-tRNA(Asn/Gln) amidotransferase, A subunit [Propionibacterium acnes HL110PA3]	26,95	501	52,9	5,14
EFT27082.1	thioredoxin-disulfide reductase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	26,86	350	37,3	4,65
WP_032505846.1	valine--tRNA ligase [Cutibacterium acnes]	26,78	870	97,2	5,27
EFT26361.1	ribosomal protein L18 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	26,77	127	13,7	10,93
EFT25804.1	PAS domain S-box protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	26,77	452	49,2	4,94
WP_032501742.1	MULTISPECIES: argininosuccinate lyase [Propionibacteriaceae]	26,71	468	50,6	5,20
EFT27168.1	NADH dehydrogenase, C subunit [Propionibacterium acnes HL110PA3]	26,64	274	30,6	5,43
EFT26412.1	glucosamine-6-phosphate deaminase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	26,44	261	27,3	4,87
EFT24867.1	NAD(P)(+) transhydrogenase (AB-specific), alpha subunit [Propionibacterium acnes HL110PA3]	26,41	515	53,9	5,31
EFT27346.1	preprotein translocase, SecA subunit [Propionibacterium acnes HL110PA3]	26,17	898	101,3	5,26
EFT24896.1	ACT domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	26,16	172	18,4	4,78
EFT25286.1	glycine--tRNA ligase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	26,09	506	57,2	7,14
WP_002514114.1	MULTISPECIES: arginine deiminase [Propionibacteriaceae]	26,09	414	45,7	5,19
EFT26947.1	ATP-dependent metallopeptidase HflB [Propionibacterium acnes HL110PA3]	26,08	717	77,3	5,57
WP_049785441.1	MULTISPECIES: ATPase [Bacteria]	26,04	338	36,5	6,60
EFT27259.1	tetratricopeptide repeat protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	26,03	242	26,5	4,79
EFT25911.1	phenylalanine--tRNA ligase, alpha subunit [Propionibacterium acnes HL110PA3]	26,02	369	40,1	5,71
EFT26368.1	ABC transporter, substrate-binding protein, family 5 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	25,96	570	63,0	8,73
EFT25580.1	glycosyltransferase, group 2 family protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	25,74	272	30,2	6,81
EFT27080.1	trypsin [Propionibacterium acnes HL110PA3]	25,51	341	33,9	9,11
EFT26987.1	alanine racemase domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	25,44	342	37,2	7,20
WP_002514071.1	MULTISPECIES: 2,3,4,5-tetrahydropyridine-2,6-dicarboxylate N-succinyltransferase [Propionibacteriaceae]	25,31	320	33,8	6,04
EFT26574.1	hypothetical protein HMPREF9577_00809 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	25,28	178	19,1	4,82
EFT25842.1	response regulator receiver domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	25,10	243	27,2	6,71
WP_002514214.1	MULTISPECIES: tyrosine--tRNA ligase [Propionibacteriaceae]	24,88	418	46,2	5,73
EFT24941.1	hypothetical protein HMPREF9577_02467 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	24,87	386	40,7	4,94
EFT27186.1	aminotransferase, class I/II [Propionibacterium acnes HL110PA3]	24,77	444	48,1	6,16
EFT27135.1	NlpC/P60 family protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	24,74	388	40,5	10,64
EFT25642.1	2,3-diaminopropionate biosynthesis protein SbnB [Propionibacterium acnes HL110PA3]	24,62	329	36,0	6,34
EFT26207.1	non-canonical purine NTP pyrophosphatase, RdgB/HAM1 family [Propionibacterium acnes HL110PA3]	24,51	204	22,1	5,22
EFT26906.1	endoribonuclease L-PSP [Propionibacterium acnes HL110PA3]	24,50	151	15,0	4,81
EFT24887.1	LAO/AO transport system ATPase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	24,14	348	37,2	5,40
EFT25793.1	hypothetical protein HMPREF9577_01535 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	24,00	175	19,2	4,30
EFT24894.1	redoxin family protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	23,95	167	17,7	5,17
WP_002513027.1	MULTISPECIES: hydroxymethylbilane synthase [Propionibacteriaceae]	23,95	334	34,1	6,55

Adaptation de souches acnéique et non acnéique de *Cutibacterium acnes* à un environnement sébum-like : Supplémentary data 2

EFT24944.1	dihydrodipicolinate synthase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	23,89	293	30,7	4,93
EFT26533.1	ABC transporter, ATP-binding protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	23,77	366	39,7	5,40
EFT25348.1	leucine--tRNA ligase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	23,73	826	92,5	5,12
EFT26012.1	hypothetical protein HMPREF9577_01381 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	23,60	178	19,5	5,10
EFT25322.1	putative chaperone protein DnaJ [Propionibacterium acnes HL110PA3]	23,47	392	41,9	6,55
EFT26148.1	ErfK/YbiS/YcfS/YnhG [Propionibacterium acnes HL110PA3]	23,44	384	41,3	8,90
EFT26426.1	UTP--glucose-1-phosphate uridylyltransferase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	23,01	465	51,2	4,75
EFT24912.1	GTP-binding protein YchF [Propionibacterium acnes HL110PA3]	22,97	357	38,8	4,59
EFT25078.1	aminomethyltransferase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	22,91	371	39,5	5,17
EFT25615.1	guanylate kinase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	22,61	199	21,8	5,77
EFT25951.1	ABC transporter, solute-binding protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	22,48	436	47,4	8,31
WP_032499749.1	MULTISPECIES: 6-phosphofructokinase [Propionibacteriaceae]	22,39	402	42,0	8,05
WP_002512874.1	MULTISPECIES: DoxX family membrane protein [Propionibacteriaceae]	22,30	139	15,2	8,60
EFT26605.1	polysaccharide deacetylase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	22,30	278	30,3	9,28
WP_023269183.1	DNA-binding response regulator [Cutibacterium acnes]	22,15	149	15,7	5,02
EFT27313.1	pyrimidine-nucleoside phosphorylase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	22,14	429	44,7	4,94
WP_002513514.1	MULTISPECIES: hypothetical protein [Propionibacteriaceae]	22,06	281	29,9	9,58
EFT26559.1	precorrin-4 C(11)-methyltransferase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	21,98	323	35,0	6,02
EFT26838.1	iron-sulfur cluster-binding protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	21,92	511	57,0	7,36
EFT25441.1	histidine--tRNA ligase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	21,59	454	50,2	6,16
EFT26184.1	putative mannose-1-phosphate guanylyltransferase/mannose-6-phosphate isomerase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	21,51	358	38,2	5,21
WP_002514303.1	MULTISPECIES: translation initiation factor IF-2 [Propionibacteriaceae]	21,47	964	101,4	8,63
EFT25966.1	signal recognition particle protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	21,40	528	57,1	9,06
EFT26853.1	lysine--tRNA ligase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	21,26	494	55,2	5,02
EFT27340.1	tryptophan--tRNA ligase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	21,21	363	39,7	5,97
WP_014604180.1	MULTISPECIES: methionine--tRNA ligase [Propionibacteriaceae]	21,11	592	65,6	5,21
EFT26157.1	putative hydrolase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	20,97	453	50,1	4,73
EFT27128.1	putative HAD hydrolase, TIGR01457 family [Propionibacterium acnes HL110PA3]	20,85	259	28,3	4,87
EFT24790.1	aminotransferase, class IV [Propionibacterium acnes HL110PA3]	20,82	269	28,9	4,98
EFT26584.1	kinase, PfkB family [Propionibacterium acnes HL110PA3]	20,77	366	39,2	5,25
EFT27318.1	ketol-acid reductoisomerase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	20,76	342	37,3	5,14
EFT25458.1	histidinol-phosphate transaminase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	20,74	376	41,0	5,35
EFT25489.1	aspartyl/glutamyl-tRNA(Asn/Gln) amidotransferase, B subunit [Propionibacterium acnes HL110PA3]	20,72	497	54,4	5,10
EFT26968.1	hypothetical protein HMPREF9577_00324 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	20,69	112	125,3	5,36
EFT26779.1	hypothetical protein HMPREF9577_00493 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	20,69	174	20,0	5,45
EFT26907.1	cyclic nucleotide-binding domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	20,58	243	26,2	9,00
EFT24835.1	serine--tRNA ligase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	20,52	424	46,5	5,24
EFT26667.1	ferrochelataze [Propionibacterium acnes HL110PA3]	20,50	683	74,0	5,19
EFT25223.1	orotate phosphoribosyltransferase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	20,37	216	23,0	5,54
EFT25142.1	threonine--tRNA ligase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	20,32	689	77,3	5,69
EFT27005.1	DNA gyrase, A subunit [Propionibacterium acnes HL110PA3]	20,20	891	98,9	5,40
EFT26990.1	R3H domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	20,20	203	22,0	4,16
EFT25767.1	putative CRISPR system CASCADE complex protein CasB [Propionibacterium acnes HL110PA3]	20,10	209	23,0	7,39

Adaptation de souches acnéique et non acnéique de *Cutibacterium acnes* à un environnement sébum-like : Supplémentary data 2

EFT27140.1	amidophosphoribosyltransferase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	20,00	495	53,2	5,60
EFT26230.1	hypothetical protein HMPREF9577_01162 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	19,92	241	26,5	5,22
EFT26638.1	hypothetical protein HMPREF9577_00763 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	19,88	166	18,6	4,54
EFT25923.1	signal peptidase I [Propionibacterium acnes HL110PA3]	19,71	274	29,7	8,34
EFT27221.1	ribosomal protein S12 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	19,51	123	13,6	11,50
EFT26046.1	FeS assembly protein SufB [Propionibacterium acnes HL110PA3]	19,50	482	53,4	5,54
EFT26979.1	ParB-like protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	19,48	308	34,3	5,15
EFT26337.1	glutamine--tRNA ligase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	19,47	565	63,9	5,71
EFT25227.1	carbamoyl-phosphate synthase, large subunit [Propionibacterium acnes HL110PA3]	19,10	1068	116,3	4,86
EFT26118.1	endopeptidase Clp [Propionibacterium acnes HL110PA3]	18,91	201	21,6	4,87
EFT26119.1	endopeptidase Clp [Propionibacterium acnes HL110PA3]	18,85	244	26,7	4,89
EFT25428.1	YceG family protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	18,70	369	40,7	7,09
WP_002513483.1	MULTISPECIES: UDP-N-acetylglucosamine 1-carboxyvinyltransferase [Propionibacteriaceae]	18,70	508	56,0	5,63
EFT27125.1	lactate/malate dehydrogenase, NAD binding domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	18,69	321	33,6	4,83
EFT25021.1	IMP dehydrogenase family protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	18,66	493	52,9	6,04
EFT25315.1	hypothetical protein HMPREF9577_02183 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	18,52	405	43,4	5,50
WP_002513822.1	MULTISPECIES: elongation factor 4 [Propionibacteriaceae]	18,49	611	66,9	5,41
EFT27218.1	polyprenyl synthetase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	18,21	324	34,8	4,86
EFT25973.1	succinate dehydrogenase cytochrome B subunit, b558 family [Propionibacterium acnes HL110PA3]	18,06	216	24,2	10,20
EFT24895.1	oxidoreductase, aldo/keto reductase family protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	18,01	322	34,8	4,84
EFT25172.1	hypothetical protein HMPREF9577_02038 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	18,01	361	38,8	5,10
EFT25593.1	ribosome biogenesis GTPase Der [Propionibacterium acnes HL110PA3]	17,98	456	49,8	6,68
EFT24945.1	O-methyltransferase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	17,97	217	23,3	4,68
EFT26176.1	phosphoribosylaminoimidazole carboxylase, catalytic subunit [Propionibacterium acnes HL110PA3]	17,86	196	20,3	7,94
EFT25067.1	UDP-N-acetylmuramoyl-L-alanyl-D-glutamate--2,6-diaminopimelate ligase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	17,84	499	52,1	4,92
EFT26659.1	glutamate-1-semialdehyde-2,1-aminomutase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	17,66	436	45,5	4,81
EFT27184.1	transcription termination/antitermination factor NusG [Propionibacterium acnes HL110PA3]	17,49	303	33,5	4,20
EFT25769.1	CRISPR system CASCADE complex protein CasD [Propionibacterium acnes HL110PA3]	17,45	235	26,2	6,81
EFT25371.1	iojap-like protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	17,37	357	39,3	5,82
EFT26980.1	CobQ/CobB/MinD/ParA nucleotide binding domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	17,27	330	35,6	5,58
EFT25191.1	RNA polymerase sigma factor RpoD [Propionibacterium acnes HL110PA3]	17,25	510	55,5	6,62
EFT26103.1	ribose 5-phosphate isomerase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	17,20	157	17,1	5,31
EFT27091.1	transketolase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	16,93	685	73,5	4,98
EFT27303.1	D-ala D-ala ligase N-terminal domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	16,71	365	39,3	5,27
EFT25671.1	hypothetical protein HMPREF9577_01620 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	16,28	129	13,7	9,79
EFT25594.1	putative cytidylate kinase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	16,22	185	20,2	5,33
EFT27079.1	putative sugar-binding domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	15,87	315	33,5	7,20
EFT25534.1	oxoglutarate dehydrogenase (succinyl-transferring), E1 component [Propionibacterium acnes HL110PA3]	15,77	1211	134,0	6,80
EFT25446.1	TrkA N-terminal domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	15,66	364	39,8	7,15
EFT25795.1	GTP-binding protein TypA [Propionibacterium acnes HL110PA3]	15,65	620	68,4	5,10
EFT25034.1	hypothetical protein HMPREF9577_02388 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	15,54	251	28,2	11,19

Adaptation de souches acnéique et non acnéique de *Cutibacterium acnes* à un environnement sébum-like : Supplémentary data 2

EFT25414.1	hypothetical protein HMPREF9577_02283 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	15,33	137	15,7	9,85
WP_002512859.1	MULTISPECIES: 1-phosphofructokinase [Propionibacteriaceae]	15,19	316	32,5	5,58
EFT25559.1	ATP synthase F1, epsilon subunit [Propionibacterium acnes HL110PA3]	15,07	146	15,9	5,81
EFT25672.1	2-oxo acid dehydrogenase acyltransferase (catalytic domain) [Propionibacterium acnes HL110PA3]	14,93	469	50,1	5,25
EFT27139.1	phosphoribosylformylglycinamide cyclo-ligase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	14,65	355	37,0	4,75
EFT26561.1	sirohydrochlorin cobaltochelate, partial [Propionibacterium acnes HL110PA3]	14,63	328	34,9	5,00
EFT26045.1	transcriptional regulator, ArsR family [Propionibacterium acnes HL110PA3]	14,57	254	27,3	7,01
EFT27147.1	phosphoribosylformylglycinamide synthase II [Propionibacterium acnes HL110PA3]	14,53	750	79,2	4,72
EFT24757.1	hypothetical protein HMPREF9577_02658 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	14,44	187	19,7	8,81
EFT27113.1	nucleotidyl transferase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	14,39	278	30,2	4,77
EFT27310.1	transcriptional regulator, IclR family, C-terminal domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	14,23	239	25,0	10,61
EFT26882.1	hypothetical protein HMPREF9577_00597 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	14,17	240	25,8	9,47
WP_002514408.1	MULTISPECIES: long-chain fatty acid--CoA ligase [Propionibacteriaceae]	14,17	635	69,4	6,93
EFT24850.1	oligopeptide transporter, OPT family [Propionibacterium acnes HL110PA3]	14,17	642	65,9	8,92
EFT26473.1	UDP-N-acetylglucosamine diphosphorylase/glucosamine-1-phosphate N-acetyltransferase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	14,12	432	45,8	4,75
EFT25160.1	aconitate hydratase 1 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	14,08	888	96,3	4,94
EFT26560.1	precorrin-3B C(17)-methyltransferase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	14,02	856	90,9	5,50
EFT26805.1	oxidoreductase, short chain dehydrogenase/reductase family protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	13,91	266	28,6	4,81
EFT26294.1	DEAD/DEAH box helicase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	13,85	491	52,5	8,12
EFT26888.1	transcriptional regulator, PadR family [Propionibacterium acnes HL110PA3]	13,61	191	21,5	6,64
WP_023269107.1	MULTISPECIES: protein translocase subunit SecD [Propionibacteriaceae]	13,59	552	58,3	7,24
EFT27213.1	hypothetical protein HMPREF9577_00183 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	13,55	310	33,7	7,40
EFT26568.1	RNA methyltransferase, TrmH family, group 3 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	13,52	318	32,9	9,70
EFT25912.1	phenylalanine--tRNA ligase, beta subunit [Propionibacterium acnes HL110PA3]	13,47	839	89,2	5,17
EFT26634.1	polyphosphate kinase 1 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	13,27	701	79,0	6,29
EFT26134.1	hypothetical protein HMPREF9577_01255 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	13,20	621	66,9	5,01
EFT25066.1	UDP-N-acetylmuramoyl-tripeptide--D-alanyl-D-alanine ligase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	13,20	485	51,3	5,33
EFT25250.1	pyridoxal phosphate enzyme, YggS family [Propionibacterium acnes HL110PA3]	13,13	198	21,9	4,97
EFT25061.1	UDP-N-acetylmuramate--L-alanine ligase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	12,95	471	49,5	5,10
EFT26813.1	glycosyltransferase, group 1 family protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	12,83	304	32,7	5,76
EFT24904.1	DJ-1/PfpI family protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	12,78	227	24,1	4,89
EFT26754.1	catalase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	12,63	483	54,3	5,52
EFT27004.1	DNA gyrase, B subunit [Propionibacterium acnes HL110PA3]	12,26	685	75,9	5,21
WP_002521373.1	MULTISPECIES: ABC transporter ATP-binding protein [Propionibacteriaceae]	12,18	271	28,8	5,01
WP_014604503.1	MULTISPECIES: 16S rRNA (cytosine(1402)-N(4))-methyltransferase RsmH [Propionibacteriaceae]	12,17	337	37,3	6,40
EFT27149.1	membrane alanyl aminopeptidase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	12,09	844	94,3	5,54
EFT25064.1	UDP-N-acetylmuramoyl-L-alanine--D-glutamate ligase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	11,85	498	52,9	5,29
WP_002513456.1	MULTISPECIES: peptide chain release factor 1 [Propionibacteriaceae]	11,63	361	39,9	5,26
EFT26478.1	ribosomal protein L25, Ctc-form [Propionibacterium acnes HL110PA3]	11,50	200	21,8	4,61
EFT26199.1	nicotinate phosphoribosyltransferase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	11,21	446	47,4	5,99
EFT26564.1	hyaluronate lyase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	11,19	795	86,2	6,92
EFT27301.1	thiamine-phosphate kinase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	10,94	320	32,6	4,75

Adaptation de souches acnéique et non acnéique de *Cutibacterium acnes* à un environnement sébum-like : Supplémentary data 2

EFT25374.1	glutamate-5-semialdehyde dehydrogenase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	10,84	415	43,9	5,22
EFT26856.1	kinase domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	10,76	632	66,8	5,71
EFT26925.1	DNA topoisomerase I [Propionibacterium acnes HL110PA3]	10,32	930	102,6	6,77
EFT26670.1	DNA repair protein RadA [Propionibacterium acnes HL110PA3]	10,32	465	49,2	8,25
EFT26857.1	penicillin-binding protein, transpeptidase domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	10,11	475	50,8	9,51
EFT25522.1	putative phosphoglycerate dehydrogenase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	10,10	396	42,8	5,33
EFT27200.1	2-oxoacid:acceptor oxidoreductase, alpha subunit [Propionibacterium acnes HL110PA3]	9,79	654	70,3	6,73
EFT26287.1	putative YjeF domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	9,77	481	49,9	4,81
EFT27161.1	NADH-ubiquinone/plastoquinone oxidoreductase chain 6 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	9,51	284	29,7	7,25
EFT26448.1	nitrate reductase, beta subunit [Propionibacterium acnes HL110PA3]	9,27	507	56,5	6,47
EFT26900.1	isoleucine--tRNA ligase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	9,07	111 4	124,9	5,22
EFT27252.1	NAD(+)/NADH kinase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	9,00	311	34,2	5,95
EFT26991.1	membrane protein insertase, YidC/Oxa1 family [Propionibacterium acnes HL110PA3]	8,91	359	40,6	10,2 4
EFT25743.1	transglycosylase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	8,81	840	88,8	9,35
EFT25547.1	Sua5/YciO/YrdC/YwC family protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	8,62	290	30,0	4,27
EFT27058.1	efflux ABC transporter, permease protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	8,51	823	87,1	7,64
EFT26238.1	isocitrate dehydrogenase, NADP-dependent [Propionibacterium acnes HL110PA3]	8,45	734	79,9	4,88
EFT24959.1	methionine aminopeptidase, type I [Propionibacterium acnes HL110PA3]	8,13	246	27,1	5,01
WP_032496 544.1	MULTISPECIES: citrate synthase [Propionibacteriaceae]	8,05	435	48,5	7,36
EFT27337.1	DEAD/DEAH box helicase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	7,69	494	54,5	9,54
EFT27187.1	UDP-N-acetylenolpyruvoylglucosamine reductase domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	6,65	376	39,8	5,07
EFT27201.1	thiamine pyrophosphate enzyme, C-terminal TPP binding domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	6,09	361	38,3	5,63
EFT26730.1	phosphorylase, glycogen/starch/alpha-glucan family [Propionibacterium acnes HL110PA3]	6,04	762	87,0	5,25
EFT25506.1	phosphotransferase system, EIIB [Propionibacterium acnes HL110PA3]	6,02	681	71,7	5,62
WP_002514 181.1	MULTISPECIES: long-chain fatty acid--CoA ligase [Propionibacteriaceae]	5,43	644	70,8	6,09
EFT24913.1	aminopeptidase I zinc metalloprotease (M18) [Propionibacterium acnes HL110PA3]	5,14	428	46,0	6,38
WP_002533 454.1	NAD-glutamate dehydrogenase [Cutibacterium acnes]	4,21	156 9	172,4	5,39
EFT27299.1	FtsK/SpoIIIE family protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	2,54	788	84,6	5,83

Adaptation de souches acnéique et non acnéique de *Cutibacterium acnes* à un environnement sébum-like : Supplémentary data 2

Cutibacterium acnes RT6 HL110PA3/HM-554 (Non acneic strain) Proteins identified in the 3 replicates SLM

Accession	Description	ΣCover age	# AAs	MW [kDa]	calc. pI
EFT26799.1	bacterial transferase hexapeptide repeat protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	85,37	205	21,7	4,82
EFT25112.1	methylmalonyl-CoA epimerase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	84,21	152	16,8	5,85
EFT25392.1	glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, type I [Propionibacterium acnes HL110PA3]	83,88	335	36,0	5,76
EFT26532.1	chaperonin GroL [Propionibacterium acnes HL110PA3]	81,43	544	56,8	4,74
EFT25317.1	DoxX family protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	80,45	133	13,7	7,97
EFT26309.1	chaperonin GroL [Propionibacterium acnes HL110PA3]	80,04	531	56,4	4,87
EFT25031.1	iron-sulfur cluster assembly accessory protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	79,49	117	12,4	4,60
EFT26374.1	adenylate kinase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	78,31	189	20,9	5,12
WP_023033641.1	MULTISPECIES: pyridoxal 5'-phosphate synthase lyase subunit PdxS [Propionibacteriaceae]	78,29	304	31,8	5,12
EFT25969.1	ribosomal protein S16 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	74,83	147	16,1	6,06
EFT26801.1	oxidoreductase, NAD-binding domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	74,55	330	35,5	5,36
EFT26263.1	succinate-CoA ligase, alpha subunit [Propionibacterium acnes HL110PA3]	72,73	297	30,5	5,90
EFT27228.1	ribosomal protein L10 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	72,55	204	21,0	5,49
EFT24905.1	peroxiredoxin, Ohr subfamily [Propionibacterium acnes HL110PA3]	71,83	142	14,7	4,93
EFT25837.1	chaperone protein DnaK [Propionibacterium acnes HL110PA3]	69,69	617	66,3	4,78
EFT25269.1	cysteine synthase A [Propionibacterium acnes HL110PA3]	69,13	311	32,2	4,89
EFT25108.1	hypothetical protein HMPREF9577_02365, partial [Propionibacterium acnes HL110PA3]	69,09	372	39,2	6,68
WP_002513870.1	MULTISPECIES: phosphoglycerate kinase [Propionibacteriaceae]	68,91	402	42,2	5,05
EFT25556.1	ATP synthase F1, alpha subunit [Propionibacterium acnes HL110PA3]	68,62	545	58,9	5,17
WP_002514883.1	MULTISPECIES: 30S ribosomal protein S7 [Propionibacteriaceae]	67,95	156	17,6	10,35
EFT27121.1	dihydroxyacetone kinase, L subunit [Propionibacterium acnes HL110PA3]	66,97	218	22,1	5,05
EFT25054.1	DivIVA domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	66,76	361	40,1	5,25
EFT25247.1	acyl carrier protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	66,67	81	8,9	4,03
EFT26384.1	translation elongation factor Tu [Propionibacterium acnes HL110PA3]	66,50	397	44,1	5,53
EFT26485.1	phosphopyruvate hydratase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	66,43	426	45,6	4,68
EFT26550.1	ABC transporter, ATP-binding protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	66,35	315	33,7	5,52
WP_002514645.1	MULTISPECIES: argininosuccinate synthase [Propionibacteriaceae]	65,82	471	51,6	5,02
EFT25801.1	methylmalonyl-CoA carboxyltransferase 12S subunit [Propionibacterium acnes HL110PA3]	65,27	524	56,4	5,81
EFT26713.1	hypothetical protein HMPREF9577_00682 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	64,76	105	11,8	8,62
EFT24834.1	hypothetical protein HMPREF9577_02610 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	64,34	272	29,9	5,02
EFT27182.1	ribosomal protein L1 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	64,22	232	24,7	8,95
WP_014604222.1	MULTISPECIES: fructose bisphosphate aldolase [Propionibacteriaceae]	63,91	302	33,3	5,39
EFT25390.1	triose-phosphate isomerase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	63,71	259	27,5	5,03
EFT27117.1	fumarate hydratase, class II [Propionibacterium acnes HL110PA3]	63,46	468	50,7	5,69
EFT25918.1	CsbD-like protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	63,38	71	7,4	7,24
EFT26308.1	chaperonin GroS [Propionibacterium acnes HL110PA3]	63,27	98	10,6	4,92
EFT25991.1	guanosine pentaphosphate synthetase I/polyribonucleotide nucleotidyltransferase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	62,76	733	78,9	4,87
EFT25033.1	PspA/IM30 family protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	62,41	266	29,4	5,30

Adaptation de souches acnéique et non acnéique de *Cutibacterium acnes* à un environnement sébum-like : Supplémentary data 2

EFT26345.1	50S ribosomal protein L4 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	62,13	301	32,4	8,73
EFT26615.1	oxidoreductase, short chain dehydrogenase/reductase family protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	62,12	264	28,2	7,44
EFT26081.1	ribosome recycling factor [Propionibacterium acnes HL110PA3]	61,96	184	20,9	5,59
EFT25212.1	RecA protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	61,78	348	37,1	5,40
EFT25231.1	pyrimidine operon regulatory protein/uracil phosphoribosyltransferase PyrR [Propionibacterium acnes HL110PA3]	61,78	191	21,0	5,71
EFT25107.1	peptidyl-prolyl cis-trans isomerase, cyclophilin-type [Propionibacterium acnes HL110PA3]	61,76	170	18,4	5,73
EFT24760.1	hypothetical protein HMPREF9577_02661 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	61,25	271	29,0	4,22
EFT26139.1	putative alanine dehydrogenase, partial [Propionibacterium acnes HL110PA3]	61,09	239	24,7	5,08
EFT24889.1	methylmalonyl-CoA mutase, small subunit [Propionibacterium acnes HL110PA3]	61,01	636	69,0	4,98
EFT26049.1	FeS assembly ATPase SufC [Propionibacterium acnes HL110PA3]	60,78	255	27,8	5,27
EFT26343.1	ribosomal protein S10 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	60,19	103	11,7	9,58
EFT25873.1	peroxiredoxin [Propionibacterium acnes HL110PA3]	59,89	187	20,8	4,70
EFT26829.1	putative dihydroorotate dehydrogenase 2 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	59,70	335	35,6	4,70
EFT27269.1	hypothetical protein HMPREF9577_00046 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	59,65	285	30,2	9,73
WP_002513 913.1	MULTISPECIES: pyruvate kinase [Propionibacteriaceae]	59,54	477	51,8	5,47
EFT26592.1	phosphoglycerate mutase 1 family [Propionibacterium acnes HL110PA3]	59,44	249	28,0	6,09
WP_002513 468.1	MULTISPECIES: F0F1 ATP synthase subunit beta [Propionibacteriaceae]	58,88	484	52,9	4,78
EFT26805.1	oxidoreductase, short chain dehydrogenase/reductase family protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	58,65	266	28,6	4,81
EFT26380.1	ribosomal protein S4 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	58,21	201	23,2	10,0 2
EFT25167.1	hypothetical protein HMPREF9577_02033 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	58,20	244	26,9	4,22
EFT25171.1	hypothetical protein HMPREF9577_02037 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	58,16	98	11,0	4,37
EFT26116.1	trigger factor [Propionibacterium acnes HL110PA3]	58,06	515	56,4	4,55
WP_002513 945.1	MULTISPECIES: Hsp20/alpha crystallin family protein [Propionibacteriaceae]	57,89	152	16,7	5,02
EFT26276.1	tetrahydrofolate dehydrogenase/cyclohydrolase, NAD(P)-binding domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	57,84	287	30,3	6,23
EFT25849.1	pyruvate, phosphate dikinase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	57,64	883	96,4	4,98
EFT26474.1	ribose-phosphate diphosphokinase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	57,42	310	34,0	5,54
EFT26344.1	50S ribosomal protein L3 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	57,40	223	23,5	10,0 8
EFT26027.1	DsbA-like protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	57,36	265	28,6	7,96
EFT24822.1	ribosomal protein S6 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	57,29	96	11,2	5,58
EFT27166.1	NADH dehydrogenase subunit E [Propionibacterium acnes HL110PA3]	57,09	261	28,5	4,94
EFT27219.1	translation elongation factor G [Propionibacterium acnes HL110PA3]	56,81	697	76,5	5,02
EFT26249.1	IMP dehydrogenase family protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	56,68	367	39,3	5,48
EFT26008.1	proline--tRNA ligase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	56,63	581	63,6	5,07
EFT25113.1	hypothetical protein HMPREF9577_01975 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	56,63	445	48,4	5,03
EFT25836.1	co-chaperone GrpE [Propionibacterium acnes HL110PA3]	56,56	221	24,3	4,35
EFT26946.1	hypoxanthine phosphoribosyltransferase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	56,52	184	20,4	5,02
EFT26357.1	ribosomal protein L5 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	56,46	209	23,7	9,77
WP_002514 334.1	MULTISPECIES: 30S ribosomal protein S2 [Propionibacteriaceae]	56,45	287	32,0	6,05
EFT24791.1	transcriptional regulator, TetR family [Propionibacterium acnes HL110PA3]	56,28	215	23,4	6,16
EFT25725.1	ferritin-like protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	55,68	176	19,1	4,79
EFT24823.1	single-strand binding family protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	55,43	184	19,4	5,31
EFT26310.1	DNA-directed RNA polymerase, alpha subunit [Propionibacterium acnes HL110PA3]	55,03	338	36,8	4,50

Adaptation de souches acnéique et non acnéique de *Cutibacterium acnes* à un environnement sébum-like : Supplémentary data 2

EFT26360.1	ribosomal protein L6 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	55,00	180	19,8	9,57
EFT26334.1	ribosomal protein S9 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	54,91	173	18,6	10,13
EFT26349.1	ribosomal protein L22 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	54,90	153	16,7	11,18
EFT26811.1	nucleotide sugar dehydrogenase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	54,86	432	46,9	4,93
EFT26164.1	putative phosphomethylpyrimidine kinase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	54,68	267	27,9	5,03
EFT24927.1	prokaryotic transcription elongation factor, GreA/GreB domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	54,17	168	18,3	4,41
EFT26356.1	ribosomal protein L24 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	54,10	122	13,5	10,24
EFT26362.1	ribosomal protein S5 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	53,95	215	22,6	9,98
EFT27059.1	ABC transporter, ATP-binding protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	53,78	344	36,8	5,41
EFT25039.1	putative ribosomal protein S1 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	53,61	498	55,1	4,65
EFT25038.1	Biotin-requiring enzyme, partial [Propionibacterium acnes HL110PA3]	53,49	129	13,0	4,02
WP_002514558.1	MULTISPECIES: arginine--tRNA ligase [Propionibacteriaceae]	53,42	556	61,1	5,06
EFT25803.1	conserved carboxylase domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	52,72	497	54,7	5,50
EFT26131.1	oligoribonuclease [Propionibacterium acnes HL110PA3]	52,48	202	22,6	5,08
EFT26720.1	UDP-glucose 4-epimerase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	52,12	353	38,5	5,25
WP_002532783.1	FadR family transcriptional regulator [Cutibacterium acnes]	52,07	242	26,2	6,06
EFT25872.1	phosphoribosylaminoimidazolesuccinocarboxamide synthase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	52,02	421	46,6	4,77
EFT26262.1	succinate-CoA ligase, beta subunit [Propionibacterium acnes HL110PA3]	51,66	391	41,4	4,81
EFT27297.1	peptide chain release factor 2 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	51,36	368	41,1	4,78
EFT25719.1	oxidoreductase, aldo/keto reductase family protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	51,28	273	29,7	4,98
EFT26086.1	Glu/Leu/Phe/Val dehydrogenase, dimerization domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	51,24	445	48,3	5,30
EFT25906.1	translation initiation factor IF-3 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	50,23	213	24,0	9,72
WP_002513088.1	MULTISPECIES: phosphate transport system regulatory protein PhoU [Propionibacteriaceae]	50,00	222	24,4	4,82
EFT26198.1	DNA-binding protein HB1 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	49,45	91	9,6	9,82
EFT26347.1	ribosomal protein L2 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	48,92	278	30,2	11,14
EFT26078.1	translation elongation factor Ts [Propionibacterium acnes HL110PA3]	48,89	270	28,5	5,14
EFT25554.1	ATP synthase F0, B subunit [Propionibacterium acnes HL110PA3]	48,37	184	20,2	4,79
EFT25059.1	cell division protein FtsZ [Propionibacterium acnes HL110PA3]	48,20	417	42,8	4,68
EFT26346.1	ribosomal protein L23 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	48,04	102	11,3	10,13
EFT25079.1	glycine cleavage system H protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	47,97	123	13,0	4,04
EFT25196.1	universal stress family protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	47,89	284	29,2	5,49
EFT25447.1	adenine phosphoribosyltransferase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	47,46	177	18,4	4,88
WP_002532004.1	MULTISPECIES: malate dehydrogenase [Propionibacteriaceae]	47,40	327	34,7	5,03
EFT27208.1	hypothetical protein HMPREF9577_00178 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	47,17	159	16,5	9,72
WP_002513626.1	MULTISPECIES: pyrophosphate--fructose-6-phosphate 1-phosphotransferase [Propionibacteriaceae]	47,12	399	42,9	5,11
EFT26046.1	FeS assembly protein SufB [Propionibacterium acnes HL110PA3]	46,89	482	53,4	5,54
EFT26228.1	putative purine nucleotide phosphorylase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	46,67	270	27,7	6,20
EFT26599.1	CarD-like protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	46,58	161	18,2	5,49
EFT25509.1	thioredoxin [Propionibacterium acnes HL110PA3]	46,01	313	33,1	4,82
EFT26355.1	ribosomal protein L14 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	45,90	122	13,5	9,94
EFT27216.1	HpcH/HpaI aldolase/citrate lyase family protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	45,85	277	29,5	4,96

Adaptation de souches acnéique et non acnéique de *Cutibacterium acnes* à un environnement sébum-like : Supplémentary data 2

EFT25134.1	FHA domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	45,31	192	20,5	4,79
EFT27262.1	ribosomal subunit interface protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	45,28	212	23,8	6,16
EFT25434.1	aspartate--tRNA ligase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	45,21	606	66,5	5,22
EFT25046.1	response regulator receiver domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	45,12	215	23,8	4,67
EFT26642.1	phosphoenolpyruvate-protein phosphotransferase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	45,06	557	57,7	4,84
EFT26350.1	ribosomal protein S3 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	44,98	269	29,6	10,56
EFT25011.1	2-oxoglutarate dehydrogenase, E2 component, dihydrolipoamide succinyltransferase, partial [Propionibacterium acnes HL110PA3]	44,90	392	40,5	5,68
EFT25527.1	DoxX family protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	44,76	210	22,0	10,98
EFT27183.1	ribosomal protein L11 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	44,76	143	15,0	9,17
EFT27226.1	DNA-directed RNA polymerase, beta subunit [Propionibacterium acnes HL110PA3]	44,64	1185	131,2	5,17
EFT26800.1	DegT/Dnrj/EryC1/StrS aminotransferase family protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	44,59	370	39,2	5,72
EFT26311.1	ribosomal protein L17 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	44,39	187	20,0	7,58
EFT25037.1	cytosol aminopeptidase family, catalytic domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	44,09	508	52,2	5,00
EFT26935.1	amine oxidase (flavin-containing) [Propionibacterium acnes HL110PA3]	43,88	449	47,7	5,10
EFT24894.1	redoxin family protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	43,71	167	17,7	5,17
WP_002514113.1	MULTISPECIES: ornithine carbamoyltransferase [Propionibacteriaceae]	43,41	334	36,7	5,95
EFT25974.1	succinate dehydrogenase or fumarate reductase, flavoprotein subunit [Propionibacterium acnes HL110PA3]	43,41	675	75,7	6,58
EFT26677.1	pyrroline-5-carboxylate reductase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	43,35	263	26,0	4,88
EFT25435.1	hypothetical protein HMPREF9577_01895 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	43,26	356	40,1	5,31
EFT24825.1	ribosomal protein L9 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	42,95	149	16,1	9,76
EFT26541.1	glycine C-acetyltransferase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	42,89	394	42,8	5,44
EFT26248.1	inosine-5'-monophosphate dehydrogenase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	42,66	504	53,6	5,40
EFT24941.1	hypothetical protein HMPREF9577_02467 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	42,49	386	40,7	4,94
EFT25454.1	DNA-binding regulatory protein, YebC/PmpR family [Propionibacterium acnes HL110PA3]	42,42	264	28,7	4,81
WP_075260636.1	aspartate ammonia-lyase [Cutibacterium acnes]	42,24	490	53,7	4,94
WP_023269458.1	thioredoxin [Cutibacterium acnes]	42,15	121	13,4	4,74
EFT25879.1	hypothetical protein HMPREF9577_01506 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	42,02	188	20,5	10,27
EFT25557.1	ATP synthase F1, gamma subunit [Propionibacterium acnes HL110PA3]	41,72	314	34,5	5,44
EFT26359.1	ribosomal protein S8 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	41,48	135	14,6	9,58
WP_002514279.1	MULTISPECIES: pyruvate dehydrogenase [Propionibacteriaceae]	41,45	579	62,1	6,25
EFT24888.1	methylmalonyl-CoA mutase large subunit [Propionibacterium acnes HL110PA3]	41,43	729	80,2	5,39
EFT25807.1	fructose-bisphosphate aldolase, class II [Propionibacterium acnes HL110PA3]	41,35	341	36,9	5,22
EFT26831.1	pyridine nucleotide-disulfide oxidoreductase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	41,32	605	66,4	5,39
EFT24867.1	NAD(P)(+) transhydrogenase (AB-specific), alpha subunit [Propionibacterium acnes HL110PA3]	40,97	515	53,9	5,31
EFT24904.1	DJ-1/PfpI family protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	40,97	227	24,1	4,89
EFT25053.1	C4-type zinc finger protein, DksA/TraR family [Propionibacterium acnes HL110PA3]	40,88	159	17,3	4,94
EFT25661.1	SH3 domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	40,82	343	36,5	10,14
EFT25745.1	intracellular protease, PfpI family [Propionibacterium acnes HL110PA3]	40,78	179	19,0	4,86
EFT25056.1	hypothetical protein HMPREF9577_02313 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	40,70	172	19,5	5,20
EFT25931.1	dihydrodipicolinate reductase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	40,65	246	26,0	4,93

Adaptation de souches acnéique et non acnéique de *Cutibacterium acnes* à un environnement sébum-like : Supplémentary data 2

EFT24828.1	ferritin-like protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	40,12	172	18,9	4,39
EFT26421.1	putative N-acetylglucosamine-6-phosphate deacetylase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	39,89	376	39,2	5,67
EFT27077.1	glycerol kinase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	39,81	515	56,7	4,96
EFT25230.1	aspartate carbamoyltransferase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	39,81	314	34,6	5,40
EFT26672.1	hypothetical protein HMPREF9577_00724 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	39,62	212	23,2	5,80
EFT24899.1	carbamate kinase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	39,53	301	32,0	4,93
WP_002513 454.1	MULTISPECIES: transcription termination factor Rho [Propionibacteriaceae]	39,49	633	70,6	9,41
EFT26279.1	phosphoglucosamine mutase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	39,33	450	47,6	5,43
EFT27227.1	ribosomal protein L7/L12 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	39,23	130	13,7	4,59
EFT26285.1	glutamine-fructose-6-phosphate transaminase (isomerizing) [Propionibacterium acnes HL110PA3]	39,19	615	67,0	5,33
EFT25574.1	dihydrolipoyl dehydrogenase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	39,19	467	49,7	5,77
EFT24942.1	cellulase (glycosyl hydrolase family 5) [Propionibacterium acnes HL110PA3]	39,15	493	53,1	6,48
EFT25908.1	ribosomal protein L20 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	39,02	123	14,0	11,1 5
WP_023269 209.1	MULTISPECIES: amidinotransferase [Propionibacteriaceae]	38,67	375	43,1	5,10
EFT26598.1	glycine hydroxymethyltransferase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	38,65	489	52,7	6,21
EFT25729.1	Raf-like protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	38,56	153	16,4	4,73
EFT27142.1	peptidase dimerization domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	38,48	447	47,2	4,89
EFT25922.1	ribosomal protein L19 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	38,46	117	13,1	10,5 4
WP_002513 546.1	MULTISPECIES: DUF349 domain-containing protein [Propionibacteriaceae]	38,41	427	48,5	6,19
EFT26064.1	putative enoyl-(acyl carrier protein) reductase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	38,13	257	27,2	5,17
EFT25939.1	pyridoxamine 5'-phosphate oxidase family protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	37,86	140	15,5	4,41
EFT26243.1	basic membrane protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	37,74	318	33,5	7,78
WP_002521 976.1	MULTISPECIES: hypothetical protein [Propionibacteriaceae]	37,61	327	34,1	6,71
EFT25580.1	glycosyltransferase, group 2 family protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	37,50	272	30,2	6,81
EFT26080.1	UMP kinase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	37,39	238	25,7	5,22
EFT24887.1	LAO/AO transport system ATPase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	37,07	348	37,2	5,40
EFT26270.1	phosphoribosylaminoimidazolecarboxamide formyltransferase/IMP cyclohydrolase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	37,02	516	54,9	5,45
EFT26348.1	ribosomal protein S19 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	36,56	93	10,5	10,5 8
EFT25245.1	hypothetical protein HMPREF9577_02111 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	36,55	290	30,1	4,98
EFT26338.1	glutamate--tRNA ligase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	36,44	472	53,5	5,21
EFT27225.1	DNA-directed RNA polymerase, beta' subunit [Propionibacterium acnes HL110PA3]	36,43	129	143,4	7,03 3
EFT27165.1	NADH oxidoreductase (quinone), F subunit [Propionibacterium acnes HL110PA3]	36,26	444	48,5	6,06
EFT26422.1	iron dependent repressor DNA binding domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	36,25	240	26,1	4,86
EFT25555.1	ATP synthase F1, delta subunit [Propionibacterium acnes HL110PA3]	36,12	263	28,4	5,76
EFT26990.1	R3H domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	35,96	203	22,0	4,16
WP_032505 865.1	DNA-binding protein [Cutibacterium acnes]	35,92	245	27,5	5,53
WP_002514 085.1	MULTISPECIES: ABC transporter substrate-binding protein [Propionibacteriaceae]	35,74	305	32,5	5,57
EFT25768.1	CRISPR system CASCADE complex protein CasC [Propionibacterium acnes HL110PA3]	35,56	374	40,2	5,07
EFT24819.1	phosphoenolpyruvate-dependent sugar phosphotransferase system, EIIA 2 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	35,29	153	15,9	4,86
EFT25799.1	methylmalonyl-CoA carboxyltransferase 1.3S subunit [Propionibacterium acnes HL110PA3]	35,00	120	11,6	4,67

Adaptation de souches acnéique et non acnéique de *Cutibacterium acnes* à un environnement sébum-like : Supplémentary data 2

EFT25022.1	hypothetical protein HMPREF9577_02376 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	34,86	218	23,1	5,86
WP_002512706.1	MULTISPECIES: DNA polymerase III subunit beta [Propionibacteriaceae]	34,72	386	41,2	5,11
EFT24989.1	glutamine synthetase, type I [Propionibacterium acnes HL110PA3]	34,46	473	53,1	5,25
EFT26353.1	30S ribosomal protein S17 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	34,44	90	10,4	10,21
EFT25964.1	signal recognition particle-docking protein FtsY [Propionibacterium acnes HL110PA3]	34,34	396	41,2	4,87
EFT25786.1	adenylosuccinate synthase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	34,26	432	47,3	5,33
EFT26364.1	ribosomal protein L15 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	34,25	146	15,5	9,73
EFT25880.1	antioxidant, AhpC/TSA family [Propionibacterium acnes HL110PA3]	34,16	161	17,4	5,91
EFT26047.1	FeS assembly protein SufD [Propionibacterium acnes HL110PA3]	34,15	366	39,5	5,03
EFT27241.1	peptidyl-prolyl cis-trans isomerase, FKBP-type [Propionibacterium acnes HL110PA3]	34,05	279	29,1	9,29
EFT27168.1	NADH dehydrogenase, C subunit [Propionibacterium acnes HL110PA3]	33,94	274	30,6	5,43
EFT25856.1	succinate CoA transferase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	33,93	504	55,1	5,74
EFT27314.1	branched-chain-amino-acid transaminase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	33,88	363	39,7	5,19
WP_002514114.1	MULTISPECIES: arginine deiminase [Propionibacteriaceae]	33,33	414	45,7	5,19
WP_002514214.1	MULTISPECIES: tyrosine--tRNA ligase [Propionibacteriaceae]	33,25	418	46,2	5,73
EFT25721.1	glucose-6-phosphate isomerase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	33,21	560	61,4	5,24
EFT25673.1	Transketolase, pyridine binding domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	32,93	334	36,2	5,73
EFT24936.1	aminopeptidase P domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	32,93	498	55,9	5,01
WP_002513483.1	MULTISPECIES: UDP-N-acetylglucosamine 1-carboxyvinyltransferase [Propionibacteriaceae]	32,68	508	56,0	5,63
EFT25229.1	dihydroorotase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	32,58	445	47,6	5,31
EFT27082.1	thioredoxin-disulfide reductase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	32,29	350	37,3	4,65
EFT24945.1	O-methyltransferase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	32,26	217	23,3	4,68
EFT25816.1	ATP-dependent chaperone protein ClpB [Propionibacterium acnes HL110PA3]	31,97	857	93,6	5,14
EFT26368.1	ABC transporter, substrate-binding protein, family 5 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	31,93	570	63,0	8,73
EFT25975.1	succinate dehydrogenase/fumarate reductase iron-sulfur subunit [Propionibacterium acnes HL110PA3]	31,52	257	27,5	6,39
EFT26253.1	GMP synthase (glutamine-hydrolyzing) domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	31,33	517	55,6	5,14
EFT26632.1	phosphate ABC transporter, phosphate-binding protein PstS [Propionibacterium acnes HL110PA3]	31,33	383	39,5	8,68
EFT25793.1	hypothetical protein HMPREF9577_01535 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	30,86	175	19,2	4,30
EFT25198.1	ribonucleoside-diphosphate reductase, adenosylcobalamin-dependent [Propionibacterium acnes HL110PA3]	30,84	950	103,8	5,29
EFT24751.1	uracil phosphoribosyltransferase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	30,77	208	22,6	5,16
EFT25690.1	cellulase (glycosyl hydrolase family 5) [Propionibacterium acnes HL110PA3]	30,40	500	54,0	6,71
EFT25936.1	hypothetical protein HMPREF9577_01417 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	30,34	557	60,8	5,80
EFT26319.1	superoxide dismutase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	30,24	205	23,3	5,86
WP_032501742.1	MULTISPECIES: argininosuccinate lyase [Propionibacteriaceae]	30,13	468	50,6	5,20
EFT26988.1	FemAB family protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	30,03	363	40,8	6,02
EFT26819.1	pyridine nucleotide-disulfide oxidoreductase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	30,00	460	49,5	6,55
EFT26430.1	putative regulatory protein (CxxC_CxxC_SSSS) [Propionibacterium acnes HL110PA3]	30,00	100	10,4	5,38
EFT26226.1	phosphoglucomutase/phosphomannomutase, alpha/beta/alpha domain II [Propionibacterium acnes HL110PA3]	29,75	558	59,2	5,03
EFT27189.1	hypothetical protein HMPREF9577_00156 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	29,58	142	15,7	5,02
WP_002512966.1	MULTISPECIES: DoxX family protein [Propionibacteriaceae]	29,48	268	29,3	6,39
EFT25510.1	phosphoglucomutase, alpha-D-glucose phosphate-specific [Propionibacterium acnes HL110PA3]	29,47	543	58,4	4,96

Adaptation de souches acnéique et non acnéique de *Cutibacterium acnes* à un environnement sébum-like : Supplémentary data 2

EFT27242.1	pseudouridylate synthase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	29,39	245	27,4	7,68
EFT26068.1	SPFH/Band 7/PHB domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	29,38	388	42,4	5,35
EFT26830.1	pyruvate synthase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	29,32	120 4	131,9	5,77
EFT26779.1	hypothetical protein HMPREF9577_00493 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	29,31	174	20,0	5,45
EFT25382.1	S1 RNA binding domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	29,27	803	88,6	7,93
EFT27186.1	aminotransferase, class I/II [Propionibacterium acnes HL110PA3]	29,05	444	48,1	6,16
EFT26680.1	ATPase family associated with various cellular activities (AAA) [Propionibacterium acnes HL110PA3]	28,99	783	86,8	5,44
EFT26641.1	oxidoreductase, short chain dehydrogenase/reductase family protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	28,98	245	25,7	5,19
EFT26765.1	periplasmic binding protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	28,92	370	40,5	7,91
EFT27244.1	CobQ/CobB/MinD/ParA nucleotide binding domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	28,85	305	33,0	4,86
EFT25431.1	alanine--tRNA ligase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	28,74	428	47,5	5,20
EFT26587.1	oxidoreductase, short chain dehydrogenase/reductase family protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	28,68	258	27,4	5,47
EFT26676.1	aspartate-semialdehyde dehydrogenase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	28,53	347	36,0	5,33
EFT26798.1	hypothetical protein HMPREF9577_00513 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	28,29	258	27,0	8,91
EFT25848.1	FHA domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	28,13	391	41,2	4,51
EFT26137.1	ATP-binding cassette protein, ChvD family [Propionibacterium acnes HL110PA3]	27,99	561	62,1	5,21
EFT27005.1	DNA gyrase, A subunit [Propionibacterium acnes HL110PA3]	27,95	891	98,9	5,40
WP_002514 071.1	MULTISPECIES: 2,3,4,5-tetrahydropyridine-2,6-dicarboxylate N-succinyltransferase [Propionibacteriaceae]	27,81	320	33,8	6,04
EFT26184.1	putative mannose-1-phosphate guanylyltransferase/mannose-6-phosphate isomerase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	27,65	358	38,2	5,21
EFT25618.1	translation elongation factor P [Propionibacterium acnes HL110PA3]	27,51	189	21,1	5,07
EFT27060.1	response regulator receiver domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	27,06	218	23,8	5,00
EFT25804.1	PAS domain S-box protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	26,99	452	49,2	4,94
EFT26911.1	hypothetical protein HMPREF9577_00627 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	26,97	178	18,2	9,04
EFT26361.1	ribosomal protein L18 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	26,77	127	13,7	10,9 3
EFT24985.1	phosphotransferase system, EIIC [Propionibacterium acnes HL110PA3]	26,62	462	48,7	9,26
EFT25993.1	1-deoxy-D-xylulose 5-phosphate reductoisomerase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	26,54	407	42,3	4,98
EFT24896.1	ACT domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	26,16	172	18,4	4,78
EFT26643.1	phosphocarrier, HPr family [Propionibacterium acnes HL110PA3]	26,14	88	9,0	4,75
EFT27167.1	NADH dehydrogenase subunit D [Propionibacterium acnes HL110PA3]	26,10	433	48,0	5,10
WP_049785 441.1	MULTISPECIES: ATPase [Bacteria]	26,04	338	36,5	6,60
EFT26947.1	ATP-dependent metalloproteinase HflB [Propionibacterium acnes HL110PA3]	25,94	717	77,3	5,57
EFT26244.1	hypothetical protein HMPREF9577_01105 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	25,90	139	15,1	9,25
EFT25348.1	leucine--tRNA ligase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	25,79	826	92,5	5,12
EFT27184.1	transcription termination/antitermination factor NusG [Propionibacterium acnes HL110PA3]	25,74	303	33,5	4,20
EFT26013.1	transcription termination factor NusA [Propionibacterium acnes HL110PA3]	25,70	323	35,6	6,15
EFT24761.1	hypothetical protein HMPREF9577_02622 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	25,43	409	41,8	9,67
EFT25286.1	glycine--tRNA ligase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	25,30	506	57,2	7,14
EFT26574.1	hypothetical protein HMPREF9577_00809 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	25,28	178	19,1	4,82
EFT25953.1	putative ACR, COG1399 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	25,27	186	20,3	4,45
EFT25430.1	DHHA1 domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	25,16	473	49,5	5,57
EFT24790.1	aminotransferase, class IV [Propionibacterium acnes HL110PA3]	24,91	269	28,9	4,98
EFT26549.1	oxidoreductase, zinc-binding dehydrogenase family protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	24,85	338	36,2	5,25

Adaptation de souches acnéique et non acnéique de *Cutibacterium acnes* à un environnement sébum-like : Supplémentary data 2

WP_002513025.1	MULTISPECIES: porphobilinogen synthase [Propionibacteriaceae]	24,71	348	37,4	4,98
WP_014604180.1	MULTISPECIES: methionine--tRNA ligase [Propionibacteriaceae]	24,66	592	65,6	5,21
EFT25642.1	2,3-diaminopropionate biosynthesis protein SbnB [Propionibacterium acnes HL110PA3]	24,62	329	36,0	6,34
EFT27247.1	CTP synthase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	24,56	562	60,7	6,74
EFT26906.1	endoribonuclease L-PSP [Propionibacterium acnes HL110PA3]	24,50	151	15,0	4,81
EFT25538.1	homoserine dehydrogenase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	24,49	441	46,6	5,20
EFT26861.1	FHA domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	24,45	229	25,2	6,24
EFT25067.1	UDP-N-acetylmuramoyl-L-alanyl-D-glutamate--2,6-diaminopimelate ligase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	24,45	499	52,1	4,92
EFT26378.1	30S ribosomal protein S13 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	24,39	123	14,0	10,9 2
EFT27120.1	dihydroxyacetone kinase, DhaK subunit [Propionibacterium acnes HL110PA3]	24,32	333	34,6	4,98
EFT25254.1	ATPase family associated with various cellular activities (AAA) [Propionibacterium acnes HL110PA3]	24,30	395	42,7	5,25
EFT25734.1	polysaccharide deacetylase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	24,14	497	52,6	8,84
EFT24944.1	dihydrodipicolinate synthase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	23,89	293	30,7	4,93
EFT25078.1	aminomethyltransferase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	23,72	371	39,5	5,17
EFT25322.1	putative chaperone protein DnaJ [Propionibacterium acnes HL110PA3]	23,72	392	41,9	6,55
EFT26379.1	30S ribosomal protein S11 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	23,70	135	14,2	11,4 1
EFT25835.1	chaperone protein DnaJ [Propionibacterium acnes HL110PA3]	23,68	380	40,5	8,72
EFT26045.1	transcriptional regulator, ArsR family [Propionibacterium acnes HL110PA3]	23,62	254	27,3	7,01
EFT26012.1	hypothetical protein HMPREF9577_01381 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	23,60	178	19,5	5,10
EFT26412.1	glucosamine-6-phosphate deaminase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	23,37	261	27,3	4,87
EFT25441.1	histidine--tRNA ligase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	23,35	454	50,2	6,16
EFT26426.1	UTP--glucose-1-phosphate uridylyltransferase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	23,23	465	51,2	4,75
EFT27346.1	preprotein translocase, SecA subunit [Propionibacterium acnes HL110PA3]	22,94	898	101,3	5,26
EFT26853.1	lysine--tRNA ligase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	22,67	494	55,2	5,02
EFT25911.1	phenylalanine--tRNA ligase, alpha subunit [Propionibacterium acnes HL110PA3]	22,49	369	40,1	5,71
EFT26299.1	putative glycoprotease GCP [Propionibacterium acnes HL110PA3]	22,48	347	36,0	5,08
EFT24981.1	phosphotransferase system, EIIB [Propionibacterium acnes HL110PA3]	22,37	76	8,0	4,06
EFT26063.1	3-oxoacyl-[acyl-carrier-protein] reductase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	22,18	239	24,8	5,29
EFT26968.1	hypothetical protein HMPREF9577_00324 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	22,11	112	125,3	5,36 6
WP_002514303.1	MULTISPECIES: translation initiation factor IF-2 [Propionibacteriaceae]	22,10	964	101,4	8,63
EFT25172.1	hypothetical protein HMPREF9577_02038 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	21,88	361	38,8	5,10
EFT26533.1	ABC transporter, ATP-binding protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	21,58	366	39,7	5,40
EFT26559.1	precorrin-4 C(11)-methyltransferase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	21,36	323	35,0	6,02
EFT24895.1	oxidoreductase, aldo/keto reductase family protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	21,12	322	34,8	4,84
EFT26659.1	glutamate-1-semialdehyde-2,1-aminomutase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	21,10	436	45,5	4,81
EFT24835.1	serine--tRNA ligase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	20,99	424	46,5	5,24
EFT26540.1	putative L-threonine 3-dehydrogenase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	20,87	345	37,3	5,02
EFT27128.1	putative HAD hydrolase, TIGR01457 family [Propionibacterium acnes HL110PA3]	20,85	259	28,3	4,87
EFT27303.1	D-ala D-ala ligase N-terminal domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	20,82	365	39,3	5,27
EFT26148.1	ErfK/YbiS/YcfS/YnhG [Propionibacterium acnes HL110PA3]	20,57	384	41,3	8,90
EFT24912.1	GTP-binding protein YchF [Propionibacterium acnes HL110PA3]	20,45	357	38,8	4,59
EFT27164.1	NADH dehydrogenase (quinone), G subunit [Propionibacterium acnes HL110PA3]	20,20	812	86,5	5,68
EFT26987.1	alanine racemase domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	20,18	342	37,2	7,20

Adaptation de souches acnéique et non acnéique de *Cutibacterium acnes* à un environnement sébum-like : Supplémentary data 2

EFT25061.1	UDP-N-acetylmuramate--L-alanine ligase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	20,17	471	49,5	5,10
EFT26561.1	sirohydrochlorin cobaltochelatase, partial [Propionibacterium acnes HL110PA3]	19,82	328	34,9	5,00
EFT25142.1	threonine--tRNA ligase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	19,74	689	77,3	5,69
EFT25605.1	ribulose-phosphate 3-epimerase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	19,73	223	24,0	6,29
EFT27221.1	ribosomal protein S12 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	19,51	123	13,6	11,50
EFT26149.1	SH3 domain protein, partial [Propionibacterium acnes HL110PA3]	19,41	340	35,2	10,49
EFT25191.1	RNA polymerase sigma factor RpoD [Propionibacterium acnes HL110PA3]	19,41	510	55,5	6,62
EFT25783.1	adenylosuccinate lyase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	19,29	477	52,2	5,22
EFT26551.1	ABC-2 type transporter [Propionibacterium acnes HL110PA3]	19,28	249	27,3	10,49
EFT25770.1	CRISPR system CASCADE complex protein CasE [Propionibacterium acnes HL110PA3]	19,00	221	24,2	11,39
EFT26118.1	endopeptidase Clp [Propionibacterium acnes HL110PA3]	18,91	201	21,6	4,87
EFT25381.1	ribosomal protein L21 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	18,75	112	12,3	9,28
EFT24995.1	hypothetical protein HMPREF9577_02409 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	18,75	256	28,1	10,29
EFT27079.1	putative sugar-binding domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	18,73	315	33,5	7,20
EFT26134.1	hypothetical protein HMPREF9577_01255 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	18,68	621	66,9	5,01
EFT25021.1	IMP dehydrogenase family protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	18,66	493	52,9	6,04
EFT25224.1	orotidine 5'-phosphate decarboxylase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	18,64	236	24,3	5,59
EFT27125.1	lactate/malate dehydrogenase, NAD binding domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	18,38	321	33,6	4,83
EFT26667.1	ferrochelatase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	18,30	683	74,0	5,19
EFT26230.1	hypothetical protein HMPREF9577_01162 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	18,26	241	26,5	5,22
EFT27218.1	polyprenyl synthetase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	18,21	324	34,8	4,86
WP_032499729.1	MULTISPECIES: ABC transporter substrate-binding protein [Propionibacteriaceae]	17,93	290	31,4	8,54
EFT27091.1	transketolase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	17,81	685	73,5	4,98
EFT25561.1	ATP:cob(I)alamin adenylyltransferase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	17,65	221	24,1	4,86
EFT25612.1	methionine adenylyltransferase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	17,63	397	42,2	5,08
EFT27301.1	thiamine-phosphate kinase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	17,50	320	32,6	4,75
EFT25769.1	CRISPR system CASCADE complex protein CasD [Propionibacterium acnes HL110PA3]	17,45	235	26,2	6,81
WP_032505846.1	valine--tRNA ligase [Cutibacterium acnes]	17,36	870	97,2	5,27
EFT25160.1	aconitate hydratase 1 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	17,00	888	96,3	4,94
EFT27318.1	ketol-acid reductoisomerase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	16,96	342	37,3	5,14
WP_002513822.1	MULTISPECIES: elongation factor 4 [Propionibacteriaceae]	16,86	611	66,9	5,41
EFT25534.1	oxoglutarate dehydrogenase (succinyl-transferring), E1 component [Propionibacterium acnes HL110PA3]	16,85	121	134,0	6,80
EFT26560.1	precorrin-3B C(17)-methyltransferase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	16,82	856	90,9	5,50
EFT25923.1	signal peptidase I [Propionibacterium acnes HL110PA3]	16,79	274	29,7	8,34
EFT25489.1	aspartyl/glutamyl-tRNA(Asn/Gln) amidotransferase, B subunit [Propionibacterium acnes HL110PA3]	16,70	497	54,4	5,10
EFT27139.1	phosphoribosylformylglycinamide cyclo-ligase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	16,62	355	37,0	4,75
EFT25659.1	hypothetical protein HMPREF9577_01734 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	16,60	241	26,5	4,35
EFT26181.1	glycosyltransferase, group 2 family protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	16,47	340	36,8	8,57
EFT25607.1	hypothetical protein HMPREF9577_01868 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	16,41	256	27,1	9,10
EFT25374.1	glutamate-5-semialdehyde dehydrogenase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	16,14	415	43,9	5,22
EFT25490.1	aspartyl/glutamyl-tRNA(Asn/Gln) amidotransferase, A subunit [Propionibacterium acnes HL110PA3]	15,97	501	52,9	5,14
EFT25458.1	histidinol-phosphate transaminase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	15,96	376	41,0	5,35

Adaptation de souches acnéique et non acnéique de *Cutibacterium acnes* à un environnement sébum-like : Supplémentary data 2

WP_002514 978.1	MULTISPECIES: pyridine nucleotide-disulfide oxidoreductase [Propionibacteriaceae]	15,89	453	48,2	4,93
EFT26259.1	NLPA lipoprotein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	15,63	320	33,6	7,53
EFT25912.1	phenylalanine--tRNA ligase, beta subunit [Propionibacterium acnes HL110PA3]	15,61	839	89,2	5,17
EFT25966.1	signal recognition particle protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	15,53	528	57,1	9,06
WP_002514 408.1	MULTISPECIES: long-chain fatty acid--CoA ligase [Propionibacteriaceae]	15,43	635	69,4	6,93
WP_032499 749.1	MULTISPECIES: 6-phosphofructokinase [Propionibacteriaceae]	15,42	402	42,0	8,05
EFT25599.1	hypothetical protein HMPREF9577_01860 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	15,28	301	33,2	5,02
EFT26838.1	iron-sulfur cluster-binding protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	15,26	511	57,0	7,36
WP_002513 517.1	MULTISPECIES: methionyl-tRNA formyltransferase [Propionibacteriaceae]	15,24	315	33,1	5,66
EFT26754.1	catalase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	14,70	483	54,3	5,52
EFT26856.1	kinase domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	14,56	632	66,8	5,71
EFT27113.1	nucleotidyl transferase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	14,39	278	30,2	4,77
EFT26199.1	nicotinate phosphoribosyltransferase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	14,13	446	47,4	5,99
WP_002513 456.1	MULTISPECIES: peptide chain release factor 1 [Propionibacteriaceae]	14,13	361	39,9	5,26
EFT26991.1	membrane protein insertase, YidC/Oxa1 family [Propionibacterium acnes HL110PA3]	13,93	359	40,6	10,2 4
EFT24838.1	acyl-CoA dehydrogenase, C-terminal domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	13,87	382	41,3	5,41
EFT27193.1	enoyl-CoA hydratase/isomerase family protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	13,83	311	33,1	4,82
EFT27340.1	tryptophan--tRNA ligase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	13,77	363	39,7	5,97
EFT25355.1	L-lactate dehydrogenase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	13,66	322	34,0	5,48
EFT25951.1	ABC transporter, solute-binding protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	13,53	436	47,4	8,31
EFT25066.1	UDP-N-acetylmuramoyl-tripeptide--D-alanyl-D-alanine ligase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	13,20	485	51,3	5,33
EFT27147.1	phosphoribosylformylglycinamide synthase II [Propionibacterium acnes HL110PA3]	13,07	750	79,2	4,72
EFT26157.1	putative hydrolase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	13,02	453	50,1	4,73
EFT24959.1	methionine aminopeptidase, type I [Propionibacterium acnes HL110PA3]	13,01	246	27,1	5,01
EFT27149.1	membrane alanyl aminopeptidase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	12,68	844	94,3	5,54
EFT25672.1	2-oxo acid dehydrogenase acyltransferase (catalytic domain) [Propionibacterium acnes HL110PA3]	12,58	469	50,1	5,25
EFT26980.1	CobQ/CobB/MinD/ParA nucleotide binding domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	12,42	330	35,6	5,58
EFT26050.1	cysteine desulfurase, SufS subfamily [Propionibacterium acnes HL110PA3]	12,35	413	44,5	5,36
EFT26634.1	polyphosphate kinase 1 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	12,13	701	79,0	6,29
EFT25795.1	GTP-binding protein TypA [Propionibacterium acnes HL110PA3]	12,10	620	68,4	5,10
EFT26638.1	hypothetical protein HMPREF9577_00763 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	12,05	166	18,6	4,54
EFT25227.1	carbamoyl-phosphate synthase, large subunit [Propionibacterium acnes HL110PA3]	11,99	106 8	116,3	4,86
EFT26478.1	ribosomal protein L25, Ctc-form [Propionibacterium acnes HL110PA3]	11,50	200	21,8	4,61
EFT25273.1	putative alpha,alpha-trehalose-phosphate synthase (UDP-forming) [Propionibacterium acnes HL110PA3]	11,35	467	52,8	6,06
EFT26473.1	UDP-N-acetylglucosamine diphosphorylase/glucosamine-1-phosphate N-acetyltransferase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	11,34	432	45,8	4,75
EFT24806.1	zinc-binding alcohol dehydrogenase family protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	10,71	336	35,4	5,36
EFT25593.1	ribosome biogenesis GTPase Der [Propionibacterium acnes HL110PA3]	10,53	456	49,8	6,68
EFT26569.1	cysteine--tRNA ligase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	10,50	476	52,7	5,67
EFT26857.1	penicillin-binding protein, transpeptidase domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	10,11	475	50,8	9,51
EFT24784.1	6-phosphofructokinase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	10,03	748	81,2	5,76
EFT26925.1	DNA topoisomerase I [Propionibacterium acnes HL110PA3]	9,57	930	102,6	6,77

Adaptation de souches acnéique et non acnéique de *Cutibacterium acnes* à un environnement sébum-like : Supplémentary data 2

EFT26813.1	glycosyltransferase, group 1 family protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	9,54	304	32,7	5,76
EFT27058.1	efflux ABC transporter, permease protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	9,23	823	87,1	7,64
EFT27187.1	UDP-N-acetylenolpyruvoylglucosamine reductase domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	8,78	376	39,8	5,07
EFT26516.1	hypothetical protein HMPREF9577_00869 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	8,55	468	53,0	8,02
EFT26807.1	putative ATP synthase F0, A subunit [Propionibacterium acnes HL110PA3]	8,51	670	68,2	6,67
WP_032505845.1	phosphogluconate dehydrogenase (NADP(+)-dependent, decarboxylating) [Cutibacterium acnes]	8,30	482	52,3	5,47
EFT26900.1	isoleucine--tRNA ligase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	8,17	111 4	124,9	5,22
EFT26847.1	bacterial cytochrome ubiquinol oxidase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	7,91	506	55,9	8,73
WP_002533454.1	NAD-glutamate dehydrogenase [Cutibacterium acnes]	7,84	156 9	172,4	5,39
EFT26337.1	glutamine--tRNA ligase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	7,79	565	63,9	5,71
EFT26099.1	membrane alanyl aminopeptidase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	7,47	870	96,6	4,98
EFT25240.1	pyruvate dehydrogenase (acetyl-transferring), homodimeric type [Propionibacterium acnes HL110PA3]	7,33	928	102,7	5,50
EFT27111.1	putative phosphoglucomutase, alpha-D-glucose phosphate-specific [Propionibacterium acnes HL110PA3]	6,96	474	53,3	5,48
EFT26287.1	putative YjeF domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	6,03	481	49,9	4,81
EFT25506.1	phosphotransferase system, EIIB [Propionibacterium acnes HL110PA3]	6,02	681	71,7	5,62
EFT26564.1	hyaluronate lyase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	5,66	795	86,2	6,92
EFT27004.1	DNA gyrase, B subunit [Propionibacterium acnes HL110PA3]	5,55	685	75,9	5,21
EFT25089.1	hypothetical protein HMPREF9577_02346 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	4,59	740	81,9	5,15

Adaptation de souches acnéique et non acnéique de *Cutibacterium acnes* à un environnement sébum-like : Supplémentary data 2

Cutibacterium acnes RT6 HL110PA3/HM-554 (Non acneic strain) Proteins found in the 3 replicates and in a specific medium (BHI, RCM or SLM)

Proteins Classification

Energetic and intermediate metabolism
Ribosomal & protein synthesis
Membrane & export
DNA synth
Hypothetical

BHI

Energetic and intermediate metabolism	53
Ribosomal & protein synthesis	7
Membrane & export	16
DNA synth & transcript regul	12
Hypothetical	12
Total	100

RCM

Energetic and intermediate metabolism	13
Ribosomal & protein synthesis	2
Membrane & export	7
DNA synth & transcript regul	1
Hypothetical	4
Total	27

SLM

Energetic and intermediate metabolism	7
Ribosomal & protein synthesis	1
Membrane & export	2
DNA synth & transcript regul	0
Hypothetical	3
Total	13

Adaptation de souches acnéique et non acnéique de *Cutibacterium acnes* à un environnement sébum-like : Supplémentary data 2

Accession N°	Description	Medium
EFT24770.1	NAD(P)H quinone oxidoreductase, PIG3 family [Propionibacterium acnes HL110PA3]	BHI
EFT24807.1	replicative DNA helicase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	BHI
EFT24814.1	oxidoreductase, short chain dehydrogenase/reductase family protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	BHI
EFT24815.1	apurinic endonuclease (APN1) [Propionibacterium acnes HL110PA3]	BHI
EFT24856.1	succinyl-diaminopimelate desuccinylase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	BHI
EFT24914.1	RmuC domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	BHI
EFT24967.1	periplasmic binding protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	BHI
EFT25044.1	DNA-directed DNA polymerase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	BHI
EFT25099.1	hypothetical protein HMPREF9577_02356 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	BHI
EFT25100.1	Acyltransferase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	BHI
EFT25151.1	putative tryptophan 2,3-dioxygenase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	BHI
EFT25199.1	putative transcriptional regulator NrdR [Propionibacterium acnes HL110PA3]	BHI
EFT25204.1	diaminopimelate epimerase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	BHI
EFT25215.1	transcriptional regulator, DeoR family [Propionibacterium acnes HL110PA3]	BHI
EFT25248.1	putative beta-ketoacyl-acyl-carrier-protein synthase II [Propionibacterium acnes HL110PA3]	BHI
EFT25283.1	succinate dehydrogenase or fumarate reductase, flavoprotein subunit [Propionibacterium acnes HL110PA3]	BHI
EFT25316.1	ATP-dependent DNA helicase, RecQ family [Propionibacterium acnes HL110PA3]	BHI
EFT25343.1	ribosomal protein S20 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	BHI
EFT25376.1	Obg family GTPase CgtA [Propionibacterium acnes HL110PA3]	BHI
EFT25387.1	bifunctional protein FolC [Propionibacterium acnes HL110PA3]	BHI
EFT25398.1	phosphoglycerate mutase family protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	BHI
EFT25448.1	export membrane protein SecF [Propionibacterium acnes HL110PA3]	BHI
EFT25459.1	histidinol dehydrogenase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	BHI
EFT25488.1	TIGR03085 family protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	BHI
EFT25492.1	hypothetical protein HMPREF9577_01952 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	BHI
EFT25517.1	ABC transporter, substrate-binding protein, family 5 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	BHI
EFT25539.1	threonine synthase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	BHI
EFT25575.1	putative UDP-N-acetylglucosamine 1-carboxyvinyltransferase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	BHI
EFT25613.1	phosphopantothencycysteine decarboxylase/phosphopantothenate--cysteine ligase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	BHI
EFT25660.1	hydrolase, alpha/beta domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	BHI
EFT25709.1	ROK family protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	BHI
EFT25740.1	polysaccharide deacetylase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	BHI
EFT25788.1	FCD domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	BHI
EFT25800.1	hypothetical protein HMPREF9577_01542 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	BHI
EFT25824.1	response regulator receiver domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	BHI
EFT25825.1	ABC transporter, ATP-binding protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	BHI
EFT25897.1	oxidoreductase, aldo/keto reductase family protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	BHI
EFT25903.1	ATP phosphoribosyltransferase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	BHI
EFT25913.1	biotin synthase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	BHI
EFT25932.1	hypothetical protein HMPREF9577_01413 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	BHI
EFT26044.1	ABC transporter, solute-binding protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	BHI
EFT26058.1	hypothetical protein HMPREF9577_01330 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	BHI
EFT26102.1	hypothetical protein HMPREF9577_01273 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	BHI
EFT26122.1	WD40-like protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	BHI
EFT26126.1	hypothetical protein HMPREF9577_01245 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	BHI

Adaptation de souches acnéique et non acnéique de *Cutibacterium acnes* à un environnement sébum-like : Supplémentary data 2

EFT26127.1	glycosyl hydrolase family 3 N-terminal domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	BHI
EFT26140.1	putative rare lipoprotein A double-psi beta-barrel protein, partial [Propionibacterium acnes HL110PA3]	BHI
EFT26165.1	oxidoreductase, short chain dehydrogenase/reductase family protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	BHI
EFT26170.1	carboxyl transferase domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	BHI
EFT26175.1	phosphoribosylaminoimidazole carboxylase, ATPase subunit [Propionibacterium acnes HL110PA3]	BHI
EFT26179.1	cell envelope-like function transcriptional attenuator common domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	BHI
EFT26206.1	tRNA nucleotidyltransferase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	BHI
EFT26251.1	serine O-acetyltransferase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	BHI
EFT26258.1	ABC transporter, ATP-binding protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	BHI
EFT26296.1	hydrolase, P-loop family [Propionibacterium acnes HL110PA3]	BHI
EFT26414.1	hypothetical protein HMPREF9577_00915 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	BHI
EFT26419.1	hypothetical protein HMPREF9577_00920 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	BHI
EFT26432.1	MoeA N-terminal region (domain I and II) [Propionibacterium acnes HL110PA3]	BHI
EFT26453.1	molybdopterin binding domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	BHI
EFT26488.1	Ppx/GppA phosphatase family protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	BHI
EFT26602.1	ATPase/histidine kinase/DNA gyrase B/HSP90 domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	BHI
EFT26608.1	uroporphyrinogen-III synthase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	BHI
EFT26669.1	hypothetical protein HMPREF9577_00721 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	BHI
EFT26685.1	LamB/YcsF family protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	BHI
EFT26689.1	TIGR01777 family protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	BHI
EFT26707.1	dihydroneopterin aldolase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	BHI
EFT26717.1	glycosyl hydrolase family 20, catalytic domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	BHI
EFT26790.1	transglycosylase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	BHI
EFT26810.1	transcriptional regulator, DeoR family [Propionibacterium acnes HL110PA3]	BHI
EFT26814.1	UDP-N-acetylglucosamine 2-epimerase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	BHI
EFT26826.1	glycosyltransferase, group 1 family protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	BHI
EFT26860.1	FHA domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	BHI
EFT26942.1	hypothetical protein HMPREF9577_00659 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	BHI
EFT27002.1	mannose-6-phosphate isomerase, class I [Propionibacterium acnes HL110PA3]	BHI
EFT27007.1	lactate/malate dehydrogenase, NAD binding domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	BHI
EFT27101.1	oxidoreductase, NAD-binding domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	BHI
EFT27103.1	pyridoxal-phosphate dependent protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	BHI
EFT27112.1	GHMP kinase, N-terminal domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	BHI
EFT27134.1	ABC transporter, solute-binding protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	BHI
EFT27181.1	ABC transporter, ATP-binding protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	BHI
EFT27204.1	peptidase family M13 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	BHI
EFT27251.1	DNA repair protein RecN [Propionibacterium acnes HL110PA3]	BHI
EFT27258.1	HAD hydrolase, family IIA [Propionibacterium acnes HL110PA3]	BHI
EFT27296.1	cell division ATP-binding protein FtsE [Propionibacterium acnes HL110PA3]	BHI
EFT27343.1	hypothetical protein HMPREF9577_00035 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	BHI
WP_002512649.1	MULTISPECIES: CCA tRNA nucleotidyltransferase [Bacteria]	BHI
WP_002513659.1	MULTISPECIES: TrkA family potassium uptake protein [Propionibacteriaceae]	BHI
WP_002513742.1	MULTISPECIES: YggS family pyridoxal phosphate-dependent enzyme [Propionibacteriaceae]	BHI
WP_002514074.1	MULTISPECIES: ferredoxin family protein [Propionibacteriaceae]	BHI

Adaptation de souches acnéique et non acnéique de *Cutibacterium acnes* à un environnement sébum-like : Supplémentary data 2

WP_002514284.1	MULTISPECIES: bifunctional riboflavin kinase/FAD synthetase [Propionibacteriaceae]	BHI
WP_014604291.1	MULTISPECIES: carbohydrate kinase family protein [Propionibacteriaceae]	BHI
WP_014604459.1	MULTISPECIES: ribonuclease Y [Propionibacteriaceae]	BHI
WP_032499643.1	MULTISPECIES: lipoate-protein ligase B [Propionibacteriaceae]	BHI
WP_032499732.1	MULTISPECIES: cell division topological specificity factor MinE [Propionibacteriaceae]	BHI
WP_032499734.1	MULTISPECIES: DUF885 domain-containing protein [Propionibacteriaceae]	BHI
WP_032499753.1	MULTISPECIES: formate--tetrahydrofolate ligase [Propionibacteriaceae]	BHI
WP_032499803.1	MULTISPECIES: phosphoribosylamine--glycine ligase [Propionibacteriaceae]	BHI
WP_032502361.1	MULTISPECIES: histidinol-phosphatase [Propionibacteriaceae]	BHI
WP_032505536.1	peptide ABC transporter substrate-binding protein [Cutibacterium acnes]	BHI
WP_074025678.1	MULTISPECIES: DUF2510 domain-containing protein [Propionibacteriaceae]	BHI
EFT25250.1	pyridoxal phosphate enzyme, YggS family [Propionibacterium acnes HL110PA3]	RCM
EFT25267.1	pyridoxal 5'-phosphate synthase, synthase subunit Pdx1 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	RCM
EFT25414.1	hypothetical protein HMPREF9577_02283 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	RCM
EFT25559.1	ATP synthase F1, epsilon subunit [Propionibacterium acnes HL110PA3]	RCM
EFT25594.1	putative cytidylate kinase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	RCM
EFT25767.1	putative CRISPR system CASCADE complex protein CasB [Propionibacterium acnes HL110PA3]	RCM
EFT25842.1	response regulator receiver domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	RCM
EFT26103.1	ribose 5-phosphate isomerase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	RCM
EFT26448.1	nitrate reductase, beta subunit [Propionibacterium acnes HL110PA3]	RCM
EFT26482.1	hypothetical protein HMPREF9577_00986 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	RCM
EFT26584.1	kinase, PfkB family [Propionibacterium acnes HL110PA3]	RCM
EFT26605.1	polysaccharide deacetylase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	RCM
EFT26882.1	hypothetical protein HMPREF9577_00597 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	RCM
EFT27135.1	NlpC/P60 family protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	RCM
EFT27161.1	NADH-ubiquinone/plastoquinone oxidoreductase chain 6 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	RCM
EFT27162.1	NADH-quinone oxidoreductase, chain I [Propionibacterium acnes HL110PA3]	RCM
EFT27200.1	2-oxoacid:acceptor oxidoreductase, alpha subunit [Propionibacterium acnes HL110PA3]	RCM
EFT27201.1	thiamine pyrophosphate enzyme, C-terminal TPP binding domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	RCM
EFT27252.1	NAD(+)/NADH kinase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	RCM
EFT27337.1	DEAD/DEAH box helicase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	RCM
WP_002512874.1	MULTISPECIES: DoxX family membrane protein [Propionibacteriaceae]	RCM
WP_002513514.1	MULTISPECIES: hypothetical protein [Propionibacteriaceae]	RCM
WP_002513867.1	MULTISPECIES: RNA polymerase-binding protein RbpA [Propionibacteriaceae]	RCM
WP_023269107.1	MULTISPECIES: protein translocase subunit SecD [Propionibacteriaceae]	RCM
WP_032496544.1	MULTISPECIES: citrate synthase [Propionibacteriaceae]	RCM
WP_032499700.1	MULTISPECIES: ABC transporter substrate-binding protein [Propionibacteriaceae]	RCM
WP_032505519.1	ABC transporter substrate-binding protein [Cutibacterium acnes]	RCM

Adaptation de souches acnéique et non acnéique de *Cutibacterium acnes* à un environnement sébum-like : Supplémentary data 2

EFT24784.1	6-phosphofructokinase [Propionibacterium acnes HL110PA3]	SLM
EFT24806.1	zinc-binding alcohol dehydrogenase family protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	SLM
EFT24838.1	acyl-CoA dehydrogenase, C-terminal domain protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	SLM
EFT25089.1	hypothetical protein HMPREF9577_02346 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	SLM
EFT25273.1	putative alpha,alpha-trehalose-phosphate synthase (UDP-forming) [Propionibacterium acnes HL110PA3]	SLM
EFT25599.1	hypothetical protein HMPREF9577_01860 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	SLM
EFT26516.1	hypothetical protein HMPREF9577_00869 [Propionibacterium acnes HL110PA3]	SLM
EFT26550.1	ABC transporter, ATP-binding protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	SLM
EFT26551.1	ABC-2 type transporter [Propionibacterium acnes HL110PA3]	SLM
EFT27111.1	putative phosphoglucomutase, alpha-D-glucose phosphate-specific [Propionibacterium acnes HL110PA3]	SLM
EFT27193.1	enoyl-CoA hydratase/isomerase family protein [Propionibacterium acnes HL110PA3]	SLM
WP_002513945.1	MULTISPECIES: Hsp20/alpha crystallin family protein [Propionibacteriaceae]	SLM
WP_002514978.1	MULTISPECIES: pyridine nucleotide-disulfide oxidoreductase [Propionibacteriaceae]	SLM

Substance P enhances lactic acid and tyramine production in *Enterococcus faecalis* V583 and promotes its cytotoxic effect on intestinal Caco-2/TC7 cells

Substance P enhances lactic acid and tyramine production in *Enterococcus faecalis* V583 and promotes its cytotoxic effect on intestinal Caco-2/TC7 cells

Biaggini et al. *Gut Pathog* (2017) 9:20
DOI 10.1186/s13099-017-0171-3

Gut Pathogens

RESEARCH

Open Access



Substance P enhances lactic acid and tyramine production in *Enterococcus faecalis* V583 and promotes its cytotoxic effect on intestinal Caco-2/TC7 cells

Kelly Biaggini^{1†}, Valérie Borrel^{1†}, Sabine Szunerits², Rabah Boukherroub², Awa N'Diaye¹, Arthur Zébré¹, Maryse Bonnin-Jusserand³, Guillaume Duflos⁴, Marc Feuilloley¹, Djamel Drider⁵, Pierre Déchelotte⁶ and Nathalie Connil^{1*}

Abstract

Background: *Enterococcus faecalis*, generally considered as a saprophytic bowel commensal, has recently emerged as an important nosocomial pathogen causing severe urinary tract infections, surgical wound infections, bacteremia, and bacterial endocarditis. This bacterium is capable of forming biofilms on various surfaces and its high level of antibiotic resistance contributes to its pathogenicity. The aim of this study was to evaluate the effect on *E. faecalis*, of Substance P (SP), an antimicrobial peptide that is produced in the gut and skin.

Results: We found that SP did not have antibacterial activity against *E. faecalis* V583 (MIC >1000 µg/ml). Conversely, SP stimulated aggregation, hydrophobicity, lactic acid and tyramine production in this bacterium. The cytotoxicity and bacterial translocation were also accelerated when *E. faecalis* V583 were pretreated with SP before infection of intestinal Caco-2/TC7 cells.

Conclusion: SP can modulate the physiology of *E. faecalis*. Extensive studies are now needed to screen within the human microbiota which bacteria are responsive to host molecules, and to identify their sensors.

Background

Antimicrobial peptides are produced by many living cells in animals and plants, and constitute integral components of innate host defense [1–3]. Several neuropeptides also have antimicrobial activity such as neuropeptide Y (NPY) and Substance P (SP) [4–7], and are known to be implicated in the microbiota–gut–brain axis [8]. SP is an undecapeptide of the tachykinin family which is abundant in the skin [9] and the gut [10]. In the skin, SP is considered as a major mediator of inflammation. It contributes to the pathogenesis of numerous skin diseases, like psoriasis,

atopic dermatitis and acne, and can modulate the virulence of *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* [9, 11]. In the bowel, SP is expressed in both myenteric and submucosal plexuses and is found within intrinsic and extrinsic sensory neurons. Immune effector cells, such as monocytes, macrophages, eosinophils, and lymphocytes, also express SP. A role of various levels of SP in the pathophysiology of inflammatory bowel disease has been suggested but disparate results were reported depending of the studies [10].

Enterococcus faecalis is a common resident of the gastrointestinal tract of humans and animals, and a widespread Gram-positive lactic acid bacterium that can be isolated from a variety of habitats, including fermented foods, human milk and vaginal secretions. *E. faecalis* Symbioflor 1 is also used as probiotic for more than 20 years and has been reported to reduce the number of

*Correspondence: Nathalie.connil@univ-rouen.fr

[†]Kelly Biaggini and Valérie Borrel contributed equally to this work

¹Laboratoire de Microbiologie, Signaux et Microenvironnement (EA4312), Université de Rouen/UT d'Evreux, 55, rue saint Germain, 27000 Evreux, France

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s) 2017. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

Substance P enhances lactic acid and tyramine production in *Enterococcus faecalis* V583 and promotes its cytotoxic effect on intestinal Caco-2/TC7 cells

relapses in patients with chronic recurrent hypertrophic sinusitis, as well as the number and severity of relapses in patients with chronic recurrent bronchitis [12]. Nevertheless, the use of enterococci as a probiotic or cheese starter remains controversial, due to biogenic amines production (tyramine and putrescine) that are toxic for human health [13, 14] and the risks of transfer of antimicrobial resistance and virulence genes to human strains [15, 16]. In fact, some strains, such as *E. faecalis* V583, are known to be opportunistic pathogen. This bacterium originates from a patient suffering from a persistent bloodstream infection, and it can cause diseases like urinary tract infections, bacteremia, and infective endocarditis in immunocompromised patients [17, 18]. These infections may be problematic because some *E. faecalis* strains are resistant to many antibiotics including vancomycin, and Enterococci are now considered among the most prevalent nosocomial pathogens [19, 20]. These multidrug-resistant (MDR) enterococci may colonize the patient after perturbation of the native flora by antibiotic treatment. Indeed, a recent study showed that commensal strains of *E. faecalis* generally protect the gut by producing pheromone peptides that can kill MDR *E. faecalis* V583 [21].

The opportunistic pathogen *E. faecalis* has extraordinary capacities to grow under adverse conditions and to colonize and survive in a large range of ecological niches including in macrophages [22–24]. The mechanism by which this bacterium is able to cross the barrier from a commensal to become a pathobiont may be a thin line [25] and is not well understood. In the host or after infection, *E. faecalis* may be in contact with various eukaryotic molecules that have antimicrobial properties and help fighting against the pathogen or in the contrary can contribute to promote the bacterial colonization. Therefore, the aim of this study was to determine the effect of SP on *E. faecalis* V583.

Results

MIC analysis and microscopic observations

No MIC value could be obtained using the microdilution method in Mueller–Hinton (MH) broth. Turbidity was seen in all the microplate wells (MIC >1000 µg/

ml). Thus, antimicrobial effect of SP on *E. faecalis* V583 was also studied using confocal analysis and the LIVE/DEAD BacLight Bacterial Viability Assay Kit. It can be clearly seen from Fig. 1a that untreated control *E. faecalis* V583 appeared green (indicating viable cells stained by SYTO 9). When the bacteria were exposed for 2 h with 10^{-6} M (Fig. 1b) or 10^{-4} M SP (Fig. 1c), no additional dead cells were detected. Unexpectedly, a treatment with 10^{-2} M SP led to approximately 50% of red bacteria demonstrating dead cells stained with propidium iodide (PI) (Fig. 1d), although MIC analysis had not shown antimicrobial activity even for high concentrations of SP. Moreover, confocal observations showed that bacteria seem to slightly agglutinate when exposed to 10^{-4} or 10^{-2} M SP compared to untreated bacteria and bacteria exposed to 10^{-6} M. SEM analysis confirmed these observations. Untreated *E. faecalis* V583 (Fig. 2a) were mostly associated by 2 or 4 cells, whereas bacteria exposed to 10^{-4} M SP (Fig. 2b) can appear in cluster of more than 10 cells.

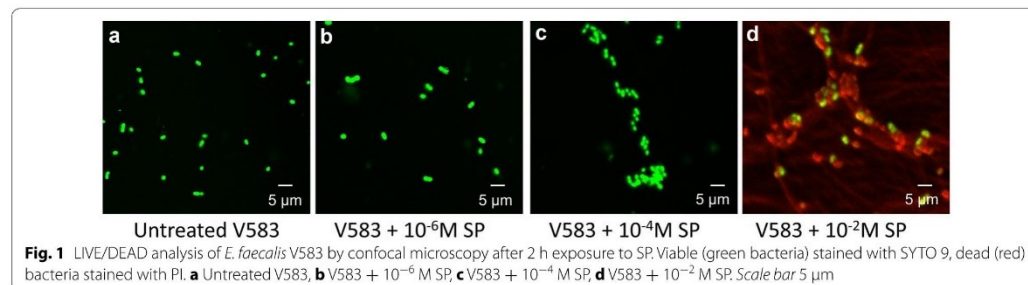
Hydrophobicity

Aggregation of bacteria is often associated with hydrophobicity, therefore, the hydrophobicity of *E. faecalis* V583 treated or not with SP was then studied. The results are presented in Fig. 3. As expected, when the bacteria were exposed to SP, hydrophobicity slightly increased.

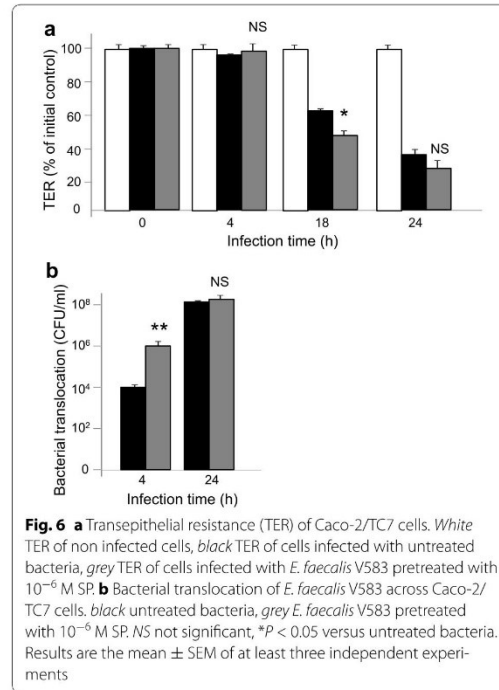
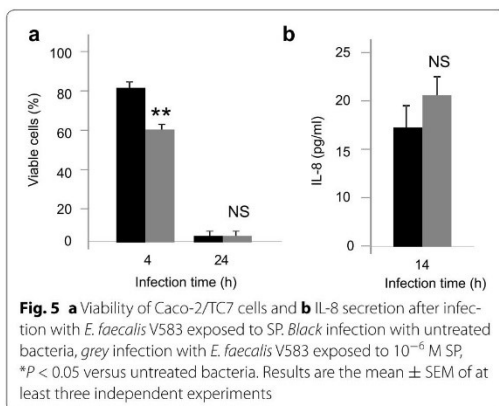
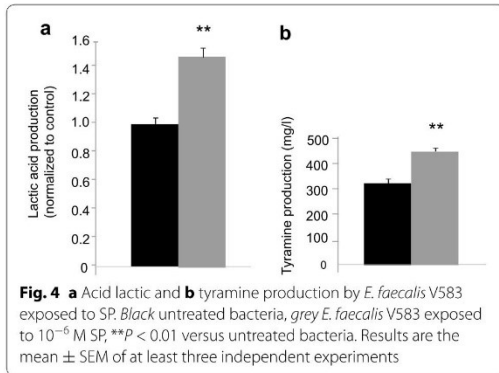
Lactic acid and tyramine quantification

Lactic acid metabolism has been linked to virulence in *E. faecalis* [23] so this parameter was quantified. Figure 4a shows the lactic acid production normalized to control. Exposure of *E. faecalis* V583 to SP led to an increase of lactic acid production but the pH was not modified despite the acid production (data not shown). Tyramine was also overproduced when the bacteria were treated with SP (Fig. 4b). This may explain the absence of acidification.

In order to evaluate the pathogenicity of *E. faecalis* V583 after treatment with SP, in vitro assay were then conducted using Caco-2/TC7 intestinal epithelial cells.



Substance P enhances lactic acid and tyramine production in *Enterococcus faecalis* V583 and promotes its cytotoxic effect on intestinal Caco-2/TC7 cells



(as this was previously seen by TER measurement), all the bacteria, exposed or not to SP were recovered in the basolateral compartment.

Discussion

Neuropeptides such as SP are important transmitters in the bidirectional gut–brain communication network that may influence the activity of the gastrointestinal microbiota and its interaction with the gut-brain axis [8]. As SP is known to display antimicrobial activity against oral, respiratory, gut and skin bacteria [5, 26] but also to conversely enhance virulence of *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus* [9] and *Pseudomonas fluorescens* [27], the aim of this study was to determine its effect on *E. faecalis* V583.

El Karim et al. found that *E. faecalis* NCTC 12697 is highly resistant to SP with a MIC >500 $\mu\text{g/ml}$ [26]. Similarly, our MIC analysis showed no antibacterial activity of SP against *E. faecalis* V583 even for a high concentration

of 1000 $\mu\text{g/ml}$ (7×10^{-4} M). However, confocal microscopy using LIVE/DEAD BacLight Bacterial Viability Assay revealed some dead cells for SP $>10^{-4}$ M and the bacteria seem to slightly agglutinate which was then confirmed by SEM microscopy.

SP is a cationic antimicrobial peptide that may kill bacteria by pore formation and/or probably also act as a metabolic inhibitor [4]. To a certain extent, in our study, aggregation of *E. faecalis* V583, may protect the bacteria from SP, but conversely in some cases aggregation/agglutination of bacteria is also known to be inherent of the mechanism of action of some antimicrobial peptides [28, 29]. In addition, aggregation of bacteria is often associated with hydrophobicity, and these two parameters can help to adhere to different surfaces including intestinal epithelial cells [30]. Therefore, *E. faecalis* V583 was examined for its hydrophobicity according to exposure to SP. The results showed that a treatment of the bacteria with SP increased the hydrophobicity value. This allows us to hypothesize that SP in the gastrointestinal tract may promote adhesion of *E. faecalis* and/or other gut microbes to the mucosa.

As *E. faecalis* V583 is known to be an opportunistic pathogen, we examined some virulence properties of

Substance P enhances lactic acid and tyramine production in *Enterococcus faecalis* V583 and promotes its cytotoxic effect on intestinal Caco-2/TC7 cells

the bacteria following SP exposure. We found that lactic acid production was enhanced when *E. faecalis* V583 is treated with SP. Lactic acid produced by the lactate dehydrogenase (LDH) enzyme, is implicated in multiple stress resistance and virulence in *E. faecalis* [23] and was also demonstrated to be a potential virulence factor in *Streptococcus* [31]. In our study, the increase of lactic acid production during exposure of the bacteria to SP didn't result to a fall in pH. In fact, to protect the bacteria from its own acid production, *E. faecalis* is able to decarboxylate amino acid, especially tyrosine in tyramine [32–34]. Tyramine biosynthesis is transcriptionally induced at low pH [35, 36] and this improves the fitness of *E. faecalis* and *Enterococcus durans* in acidic environments such as in the gastrointestinal tract [37]. We showed that exposure to SP enhanced the production of tyramine by *E. faecalis* V583 concomitantly with lactic acid, this may explain why no modification in pH was observed in our experiment. The biosynthesis of tyramine is a general species trait of *E. faecalis* [13]. Large amounts of this biogenic amine can cause toxicological effects [14, 38] including migraines and hypertension and sometimes problems as serious as cerebral haemorrhages. Thus, production of tyramine by gut commensal *E. faecalis* exposed to SP deserves more attention.

Subsequently, the pathogenicity of *E. faecalis* V583 treated with SP was evaluated using Caco-2/TC7 intestinal epithelial cells. The results showed that the cytotoxicity of *E. faecalis* V583 was enhanced with SP exposure and the permeability of differentiated Caco-2/TC7 cells increased rapidly, allowing the bacteria to translocate faster to the basolateral compartment. Linares et al. recently found that tyramine is toxic for HT29 intestinal cell cultures and induces necrosis [14]. Thus, the increase of the cytotoxic effect of *E. faecalis* V583, pretreated with SP, on Caco-2/TC7 cells, could be partially attributed to the overproduction of tyramine we noticed before.

In previous works, we showed that SP can modulate the swarm and proinflammatory potential of *P. fluorescens* [27] and strongly stimulated the cytotoxicity of *B. cereus* [9], so this neuropeptide, abundant in the skin and the gut, may promote pathogenicity in various bacteria. In fact, microbial endocrinology shows that, through their long coexistence with animals and plants, microorganisms have evolved sensors for detecting eukaryotic molecules [39] and a bidirectional communication exists between the gut and its microflora [40, 41].

Ef-Tu is a moonlighting protein [42, 43] that has been found as the SP sensor in *Bacillus cereus* [9], and recently identified also as the SP-interacting protein in *S. aureus* and *S. epidermidis* [11]. The putative binding site of SP in *E. faecalis* is now under investigation in our laboratory and the preliminary results showed that Ef-Tu would

indeed be the sensor. It remains also to determine which other bacteria within the gut microbiota expresses neuropeptide receptors or releases metabolites that are ligands for eukaryotic neuropeptide receptors. This may probably help to better understand the complex relationship between brain, gut and microbiota, and to found adequate therapy in intestinal disorders.

Methods

Bacterial strain, culture conditions and reagents

The human clinical isolate *E. faecalis* V583 was used in our study [18]. This strain was cultivated at 37 °C in Brain Heart Infusion (BHI) medium and stored at –80 °C in 50% (v/v) glycerol. SP was synthesized by PolyPeptide group. For each experiment, a stock solution of the peptide was freshly prepared in Milli-Q water and filter-sterilized.

Minimal inhibitory concentration (MIC) analysis

MIC was studied by microdilution in Mueller–Hinton (MH) broth using an inoculum of 10^5 colony forming units per ml. Microtiter plate containing triplicate twofold dilution series of 1000 µg/ml SP was incubated overnight at 37 °C. Turbidity was observed at the end of incubation.

LIVE/DEAD analysis by confocal microscopy

Viability of *E. faecalis* V583 treated or not with SP was analyzed using the LIVE/DEAD *BacLight* Bacterial Viability Kit for microscopy (L7007, Invitrogen). In this system, live bacteria stain with SYTO 9 to produce a green fluorescence whereas dead bacteria stain with propidium iodide (PI) to produce a red fluorescence. Briefly, 3 µl of the SYTO 9/PI mixture, prepared according to the manufacturer's instruction, was added to the bacterial cells previously treated with 10^{-2} , 10^{-4} or 10^{-6} M of SP for 2 h, and untreated cells were kept as control. The samples were incubated for 15 min in dark at room temperature and 5 µl of this sample was trapped in between coverslip and glass slide. The slide was viewed under a confocal laser-scanning microscope (LSM 710 CLSM, Zeiss), using 60× objective sequentially using fluorescence setting for FITC (green/SYTO 9, viable cells) and PI (red/PI, dead cells) filters, respectively, followed by phase contrast and bright field settings. SYTO 9 and PI images were merged and acquired using ZEN[®] software (Zeiss).

Scanning electron microscopy (SEM)

10^8 CFU/ml bacterial suspension was incubated with 10^{-4} M of SP in phosphate buffered saline (PBS) for 2 h. At the end of incubation, the bacteria were washed with PBS and fixed on coverslips with 1% glutaraldehyde in 0.1 M sodium cacodylate buffer (pH 7.3) for 2 h. After

Substance P enhances lactic acid and tyramine production in *Enterococcus faecalis* V583 and promotes its cytotoxic effect on intestinal Caco-2/TC7 cells

washing with Milli-Q water, bacteria were dehydrated with increasing ethanol concentration (50, 70, 95 and 100%). Dry coverslips were mounted on stubs and coated with 5 nm platinum (Quorum Technologies Q150T, Excellence, France). Bacteria were observed with a secondary detector in a Zeiss SEM Merlin Compact VP (Zeiss, France) operating at 5 kV.

Hydrophobicity

The hydrophobicity of *E. faecalis* was evaluated by the microbial adhesion to solvent (MATS) test, according to Al Atya et al. [44] and Kos et al. [45] with a slight modification. Bacteria grown in BHI with or without SP (10^{-4} or 10^{-6} M) for 18 h at 37 °C, were harvested by centrifugation at 5000g for 15 min, washed twice, and resuspended in PBS to approximately 10^8 CFU/ml. The absorbance of the cell suspension was measured at 600 nm (A_0). One ml of solvent was added to 3 ml of cell suspension. After a 10 min preincubation at room temperature, the two-phase system was mixed by vortexing for 2 min. The aqueous phase was removed after 20 min of incubation at room temperature, and the absorbance at 600 nm (A_1) was measured. Two apolar solvents were tested: xylene and toluene. Bacterial adhesion to these solvents reflects cell surface hydrophobicity. The percentage of bacterial adhesion to the solvents was calculated as $1 - (A_1/A_0) \times 100$.

Lactic acid and tyramine quantification

Lactic acid was quantified as recently described [44]. Briefly, *E. faecalis* were grown in BHI with or without 10^{-6} M SP at 37 °C, and samples were withdrawn after 14 h of incubation, centrifuged (10,000g, 4 °C, 10 min), and sterilized by filtration using Millipore filter (0.2 µm). The concentration of lactic acid in the samples was determined by HPLC spectra system P1000XR (Thermo, USA).

For tyramine analysis, the bacterial samples were prepared similarly, except that tyrosine (800 mg/l) was added in the BHI medium [34]. The quantification was performed by mixing 20 µl of bacterial samples with 80 µl of perchloric acid (0.2 M) and 5 µl of 1.7 diaminoheptane (6.4 mg/ml), shaking until complete homogenization and centrifuging at 8000g, 4 °C, 5 min. The steps of derivatization using dansyl chloride and purification are described in Duflos et al. [46]. Hitachi Elite LaChrom HPLC System was used to quantify tyramine with Kromasil column (C18, 5 µm 100 Å; 25 cm × 4.6 mm).

Caco-2/TC7 cells and culture

The eukaryotic cells used in our study were the intestinal Caco-2/TC7 cell line, a late passage of Caco-2 (P-198), which has been previously recommended for

its performance and reproducibility [47]. Cells were routinely grown at 37 °C in 5% CO₂-95% air atmosphere in Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM) supplemented with 15% heat-inactivated foetal calf serum, and Penicillin/Streptomycin. For experimental assays, the cells were seeded in 24-well tissue culture plates (for cytotoxicity assay and interleukine-8 (IL-8) quantification) or on insert (3 µm pore size) for 21 days to ensure epithelial differentiation (for transepithelial electrical resistance (TER) measurement and translocation assay). At the end of differentiation, the mean TEER value measured for control cells was approximately 700 Ω/cm².

Bacterial treatment with SP and infection of Caco-2/TC7 cells

For all the following experiments conducted on Caco-2/TC7 cells, only a dose of 10^{-6} M SP was used, which is more relevant to the physiological concentration in the gut. SP was added to the cultures of *E. faecalis* V583 at the beginning of the exponential growth phase. The bacteria were exposed for 2 h with the peptide, then centrifuged for 5 min at 8000g, washed and resuspended in cell culture medium without antibiotics and serum. Caco-2/TC7 cells were infected at a MOI (multiplicity of infection) of 100:1 with the bacteria treated or not with SP, and incubated for 15 h at 37 °C, CO₂ 5%, unless otherwise stated.

Cytotoxicity and quantification of IL-8

The cytotoxicity of *E. faecalis* V583 treated or not with SP was estimated by enumeration of the remaining Caco-2/TC7 viable cells, 4 and 24 h after infection, using the neutral red (NR) uptake assay. Only viable cells will take up NR by active transport and incorporate the dye into lysosomes. Following infection, Caco-2/TC7 cells were washed once in PBS and incubated with NR (50 µg/ml) for 1 h at 37 °C, CO₂ 5%. After incubation, the cells were rinsed once in PBS, and NR incorporated in viable cells was extracted with a solution of 50% (v/v) ethanol and 1% (v/v) acetic acid for 10 min before measuring optical density at 550 nm.

The level of IL-8 was quantified in the supernatant of Caco-2/TC7 cells, 14 h after infection, using the CXCL8 ELISA Quantikine kits (R&D systems) according to the manufacturer's protocol.

Transepithelial electrical resistance (TER)

The effect of *E. faecalis* V583, treated or not with SP, on the TER of Caco-2/TC7 monolayers was measured at 0, 4, 18 and 24 h, using the Millicell Electrical Resistance System. For each condition tested, the TER values were expressed as percentages of the initial level measured in the insert.

Substance P enhances lactic acid and tyramine production in *Enterococcus faecalis* V583 and promotes its cytotoxic effect on intestinal Caco-2/TC7 cells

Bacterial translocation

After 4 and 24 h infection of the Caco-2/TC7 inserts, aliquots of 100 µl of the basolateral compartment were collected and the number of bacteria that crossed the epithelial monolayers was determined by serial dilution and plating onto BHI agar.

Statistical analysis

All the assays were performed from at least three independent replicates. $G_{\text{GRAPH}}P_{\text{AD}}$ P_{RISM} software and Student's *t* test were used to compare the data statistically.

Authors' contributions

MF, DD, PD and NC designed the study. KB, VB, SS, RB, AN, AZ, MBJ and GD carried out the experiments. NC wrote the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Author details

¹ Laboratoire de Microbiologie, Signal et Microenvironnement (EA4312), Université de Rouen/UT d'Evreux, 55, rue saint Germain, 27000 Evreux, France. ² Institute of Electronics, Microelectronics and Nanotechnology, UMR-CNRS 8520, Université Lille 1, Villeneuve d'Ascq, France. ³ Institut Charles Viollette, EA7394, Université du Littoral Côte d'Opale, Boulogne Sur Mer, France. ⁴ Laboratoire de Sécurité des Aliments, Département des Produits de la Pêche et de l'Aquaculture, ANSES, Boulogne Sur Mer, France. ⁵ Institut Charles Viollette, EA7394, Université Lille 1 – Sciences et Technologies, Villeneuve d'Ascq, France. ⁶ INSERM Unité 1073 «Nutrition, Inflammation et dysfonction de l'axe intestin-cerveau», Université de Rouen, Rouen, France.

Acknowledgements

The authors would like to thank Nicolas Barois from the Center for Infection and Immunity of Lille (CII), CNRS UMR8204-INSERM U1019 for recording the SEM images.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Availability of data and materials

Please contact author for data requests.

Funding

This work was supported by grants from the Communauté d'Agglomération d'Evreux, the Conseil Général de l'Eure, the European regional development fund (ERDF) and the Normandie Regional Council.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Received: 13 January 2017 Accepted: 13 April 2017

Published online: 21 April 2017

References

- Ganz T. The role of antimicrobial peptides in innate immunity. *Integr Comp Biol*. 2003;243:300–4.
- Brogden KA, Ackermann M, McCray PB Jr, Tack BF. Antimicrobial peptides in animals and their role in host defences. *Int J Antimicrob Agents*. 2003;22:465–78.
- Vizioli J, Salzet M. Antimicrobial peptides from animals: focus on invertebrates. *Trends Pharmacol Sci*. 2002;23:494–6.
- Brogden KA. Antimicrobial peptides: pore formers or metabolic inhibitors in bacteria? *Nat Rev Microbiol*. 2005;3:238–50.
- Hansen CJ, Burnell KK, Brogden KA. Antimicrobial activity of Substance P and neuropeptide Y against laboratory strains of bacteria and oral microorganisms. *J Neuroimmunol*. 2006;177:215–8.
- Kowalska K, Carr DB, Lipkowski AW. Direct antimicrobial properties of Substance P. *Life Sci*. 2002;71:747–50.
- Shimizu M, Shigeri Y, Tatsu Y, Yoshikawa S, Yumoto N. Enhancement of antimicrobial activity of neuropeptide Y by N-terminal truncation. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998;42:2745–6.
- Holzer P, Farzi A. Neuropeptides and the microbiota–gut–brain axis. *Adv Exp Med Biol*. 2014;817:195–219.
- Mijouin L, Hillion M, Ramdani Y, Jaouen T, Duclairoir-Poc C, Follet-Gueye ML, Lati E, Yvergnaux F, Driouch A, Lefevure L, Farmer C, Misery L, Feuilloley MG. Effects of a skin neuropeptide (Substance p) on cutaneous microflora. *PLoS ONE*. 2013;8:e78773.
- Margolis KG, Gershon MD. Neuropeptides and inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2009;25:503–11.
- N'Diaye A, Mijouin L, Hillion M, Diaz S, Konto-Ghiorghi Y, Percoco G, Chevalier S, Lefevure L, Harmer NJ, Lesouhaitier O, Feuilloley MG. Effect of Substance P in *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* virulence: implication for skin homeostasis. *Front Microbiol*. 2016;7:506.
- Christoffersen TE, Jensen H, Kleiveland CR, Dørum G, Jacobsen M, Lea T. *In vitro* comparison of commensal, probiotic and pathogenic strains of *Enterococcus faecalis*. *Br J Nutr*. 2012;108:2043–53.
- Ladero V, Fernández M, Calles-Enriquez M, Sánchez-Llana E, Cañedo E, Martín MC, Alvarez MA. Is the production of the biogenic amines tyramine and putrescine a species-level trait in enterococci? *Food Microbiol*. 2012;30:132–8.
- Linares DM, del Río B, Redruello B, Ladero V, Martín MC, Fernandez M, Ruas-Madiedo P, Alvarez MA. Comparative analysis of the *in vitro* cytotoxicity of the dietary biogenic amines tyramine and histamine. *Food Chem*. 2016;197:658–63.
- Franz CM, Stiles ME, Schleifer KH, Holzapfel WH. *Enterococci* in foods—a conundrum for food safety. *Int J Food Microbiol*. 2003;88:105–22.
- Ogier JC, Serror P. Safety assessment of dairy microorganisms: the *Enterococcus* genus. *Int J Food Microbiol*. 2008;126:291–301.
- McDonald JR, Olaison L, Anderson DJ, Hoen B, Miro JM, Eykyn S, Abrutyn E, Fowler VG Jr, Habib G, Selton-Suty C, Pappas PA, Cabell CH, Corey GR, Marco F, Sexton DJ. Enterococcal endocarditis: 107 cases from the international collaboration on endocarditis merged database. *Am J Med*. 2005;118:759–66.
- Sahm DF, Kissinger J, Gilmore MS, Murray PR, Mulder R, Solliday J, Clarke B. *In vitro* susceptibility studies of vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1989;33:1588–91.
- Giridhara Upadhyaya PM, Ravikumar KL, Umopathy BL. Review of virulence factors of *enterococcus*: an emerging nosocomial pathogen. *Indian J Med Microbiol*. 2009;27:301–5.
- Guzman Prieto AM, van Schaik W, Rogers MR, Coque TM, Baquero F, Corander J, Willems RJ. Global emergence and dissemination of *Enterococci* as nosocomial pathogens: attack of the clones? *Front Microbiol*. 2016;7:788.
- Gilmore MS, Rauch M, Ramsey MM, Himes PR, Varahan S, Manson JM, Lebreton F, Hancock LE. Pheromone killing of multidrug-resistant *Enterococcus faecalis* V583 by native commensal strains. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015;112:7273–8.
- Vebo HC, Snipen L, Nes IF, Brede DA. The transcriptome of the nosocomial pathogen *Enterococcus faecalis* V583 reveals adaptive responses to growth in blood. *PLoS ONE*. 2009;4:e7660.
- Rana NF, Sauvageot N, Laplace JM, Bao Y, Nes I, Rincé A, Posteraro B, Sanguinetti M, Hartke A. Redox balance via lactate dehydrogenase is important for multiple stress resistance and virulence in *Enterococcus faecalis*. *Infect Immun*. 2013;81:2662–8.
- Zou J, Shankar N. The opportunistic pathogen *Enterococcus faecalis* resists phagosome acidification and autophagy to promote intracellular survival in macrophages. *Cell Microbiol*. 2016;18:831–43.
- Gilmore MS, Ferretti JJ. Microbiology. The thin line between gut commensal and pathogen. *Science*. 2003;299:1999–2002.
- El Karim IA, Linden GJ, Orr DF, Lundy FT. Antimicrobial activity of neuropeptides against a range of micro-organisms from skin, oral, respiratory and gastrointestinal tract sites. *J Neuroimmunol*. 2008;200:11–6.
- Biaggini K, Barbey C, Borrel V, Feuilloley M, Déchelotte P, Connil N. The pathogenic potential of *Pseudomonas fluorescens* MFN1032 on enterocytes can be modulated by serotonin, Substance P and epinephrine. *Arch Microbiol*. 2015;197:983–90.

Substance P enhances lactic acid and tyramine production in *Enterococcus faecalis* V583 and promotes its cytotoxic effect on intestinal Caco-2/TC7 cells

28. Pulido D, Moussaoui M, Nogués MV, Torrent M, Boix E. Towards the rational design of antimicrobial proteins: single point mutations can switch on bactericidal and agglutinating activities on the RNase A superfamily lineage. *FEBS J*. 2013;280:5841–52.
29. Babii C, Bahrin LG, Neagu AN, Gostin I, Mihasan M, Birsă LM, Stefan M. Antibacterial activity and proposed action mechanism of a new class of synthetic tricyclic flavonoids. *J Appl Microbiol*. 2016;120:630–7.
30. Del Re B, Sgorbati B, Miglioli M, Palenzona D. Adhesion, autoaggregation and hydrophobicity of 13 strains of *Bifidobacterium longum*. *Lett Appl Microbiol*. 2000;31:438–42.
31. Kling DE, Cavicchio AJ, Sollinger CA, Madoff LC, Schnitzer JJ, Kinane TB. Lactic acid is a potential virulence factor for group B *Streptococcus*. *Microb Pathog*. 2009;46:43–52.
32. Lin J, Smith MP, Chapin KC, Baik HS, Bennett GN, Foster JW. Mechanisms of acid resistance in enterohemorrhagic *Escherichia coli*. *Appl Environ Microbiol*. 1996;62:3094–100.
33. Connil N, Le Breton Y, Dousset X, Auffray Y, Rincé A, Prévost H. Identification of the *Enterococcus faecalis* tyrosine decarboxylase operon involved in tyramine production. *Appl Environ Microbiol*. 2002;68:3537–44.
34. Bargossi E, Tabanelli G, Montanari C, Lanciotti R, Gatto V, Gardini F, Torriani S. Tyrosine decarboxylase activity of enterococci grown in media with different nutritional potential: tyramine and 2-phenylethylamine accumulation and tyrDC gene expression. *Front Microbiol*. 2015;6:259.
35. Linares DM, Fernández M, Martín MC, Alvarez MA. Tyramine biosynthesis in *Enterococcus durans* is transcriptionally regulated by the extracellular pH and tyrosine concentration. *Microb Biotechnol*. 2009;2:625–33.
36. Perez M, Calles-Enríquez M, Nes I, Martín MC, Fernandez M, Ladero V, Alvarez MA. Tyramine biosynthesis is transcriptionally induced at low pH and improves the fitness of *Enterococcus faecalis* in acidic environments. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2015;99:3547–58.
37. de Fernández Palencia P, Fernández M, Mohedano ML, Ladero V, Quevedo C, Alvarez MA, López P. Role of tyramine synthesis by food-borne *Enterococcus durans* in adaptation to the gastrointestinal tract environment. *Appl Environ Microbiol*. 2011;77(2):699–702.
38. Pessione E. Lactic acid bacteria contribution to gut microbiota complexity: lights and shadows. *Front Cell Infect Microbiol*. 2012;2:86.
39. Lesouhaitier O, Veron W, Chaplain A, Madi A, Blier AS, Dagorn A, Connil N, Chevalier S, Orange N, Feuilletoy M. Gram-negative bacterial sensors for eukaryotic signal molecules. *Sens (Basel)*. 2009;9:6967–90.
40. Sandrini S, Aldriwesh M, Alruways M, Freestone P. Microbial endocrinology: host-bacteria communication within the gut microbiome. *J Endocrinol*. 2015;225:R21–34.
41. Kendall MM, Sperandio V. What a dinner party! Mechanisms and functions of interkingdom signaling in host–pathogen associations. *MBio*. 2016;7:e01748.
42. Henderson B, Martin AC. Protein moonlighting: a new factor in biology and medicine. *Biochem Soc Trans*. 2014;42:1671–8.
43. Wang G, Xia Y, Cui J, Gu Z, Song Y, Chen YQ, Chen H, Zhang H, Chen W. The roles of moonlighting proteins in bacteria. *Curr Issues Mol Biol*. 2014;16:15–22.
44. Al Atya AK, Drider-Hadiouche K, Ravallec R, Silvain A, Vachee A, Drider D. Probiotic potential of *Enterococcus faecalis* strains isolated from meconium. *Front Microbiol*. 2015;6:227.
45. Kos B, Susković J, Vuković S, Simpraga M, Frece J, Matosić S. Adhesion and aggregation ability of probiotic strain *Lactobacillus acidophilus* M92. *J Appl Microbiol*. 2003;94:981–7.
46. Duflos G, Dervin C, Malle P, Bouquelet S. Use of biogenic amines to evaluate spoilage in plaice (*Pleuronectes platessa*) and whiting (*Merlangus merlangus*). *J AOAC Int*. 1999;82:1357–63.
47. Zucco F, Batto AF, Bises G, Chambaz J, Chiusolo A, Consalvo R, Cross H, Dal Negro G, de Angelis I, Fabre G, Guillou F, Hoffman S, Laplanche L, Morel E, Pinçon-Raymond M, Prieto P, Turco L, Ranaldi G, Rousset M, Sambuy Y, Scarino ML, Torrelles F, Stammati A. An inter-laboratory study to evaluate the effects of medium composition on the differentiation and barrier function of Caco-2 cell lines. *Altern Lab Anim*. 2005;33:603–18.

Submit your next manuscript to BioMed Central and we will help you at every step:

- We accept pre-submission inquiries
- Our selector tool helps you to find the most relevant journal
- We provide round the clock customer support
- Convenient online submission
- Thorough peer review
- Inclusion in PubMed and all major indexing services
- Maximum visibility for your research

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



Substance P and Calcitonin Gene-Related Peptide: Key Regulators of Cutaneous Microbiota Homeostasis



Substance P and Calcitonin Gene-Related Peptide: Key Regulators of Cutaneous Microbiota Homeostasis

Awa N'Diaye¹, Andrei Gannesen^{1,2}, Valérie Borrel¹, Olivier Maillot¹, Jeremy Enault¹, Pierre-Jean Racine¹, Vladimir Plakunov², Sylvie Chevalier¹, Olivier Lesouhaitier¹ and Marc G. J. Feuilletoy^{1*}

¹Laboratory of Microbiology Signals and Microenvironment (LMSM), Normandie Université Rouen, Evreux, France, ²Winogradsky Institute of Microbiology, Research Center of Biotechnology of Russian Academy of Science, Moscow, Russia

OPEN ACCESS

Edited by:
Hubert Vaudry,
University of Rouen, France

Reviewed by:
Kazuhiro Takahashi,
Tohoku University, Japan
John Michael Conlon,
Ulster University, UK

***Correspondence:**
Marc G. J. Feuilletoy
marc.feuilletoy@univ-rouen.fr

Specialty section:
This article was submitted to
Neuroendocrine Science,
a section of the journal
Frontiers in Endocrinology

Received: 03 November 2016

Accepted: 16 January 2017

Published: 30 January 2017

Citation:
N'Diaye A, Gannesen A, Borrel V,
Maillot O, Enault J, Racine P-J,
Plakunov V, Chevalier S,
Lesouhaitier O and Feuilletoy MGJ
(2017) Substance P and Calcitonin
Gene-Related Peptide: Key
Regulators of Cutaneous
Microbiota Homeostasis.
Front. Endocrinol. 8:15.
doi: 10.3389/fendo.2017.00015

Neurohormones diffuse in sweat and epidermis leading skin bacterial microflora to be largely exposed to these host factors. Bacteria can sense a multitude of neurohormones, but their role in skin homeostasis was only investigated recently. The first study focused on substance P (SP), a neuropeptide produced in abundance by skin nerve terminals. SP is without effect on the growth of Gram-positive (*Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus*, and *Staphylococcus epidermidis*) and Gram-negative (*Pseudomonas fluorescens*) bacteria. However, SP is stimulating the virulence of *Bacillus* and *Staphylococci*. The action of SP is highly specific with a threshold below the nanomolar level. Mechanisms involved in the response to SP are different between bacteria although they are all leading to increased adhesion and/or virulence. The moonlighting protein EFTu was identified as the SP-binding site in *B. cereus* and *Staphylococci*. In skin nerve terminals, SP is co-secreted with the calcitonin gene-related peptide (CGRP), which was shown to modulate the virulence of *S. epidermidis*. This effect is antagonized by SP. Identification of the CGRP sensor, DnaK, allowed understanding this phenomenon as EFTu and DnaK are apparently exported from the bacterium through a common system before acting as SP and CGRP sensors. Many other neuropeptides are expressed in skin, and their potential effects on skin bacteria remain to be investigated. Integration of these host signals by the cutaneous microbiota now appears as a key parameter in skin homeostasis.

Keywords: skin bacterial communication, substance P, calcitonin gene-related peptide, DnaK chaperone protein, EFTu thermo unstable ribosomal elongation factor, MscL mechanosensitive channel, moonlighting proteins, microbial endocrinology

INTRODUCTION

Skin is a complex ecosystem hosting the second most numerous microbial population of the human body (1). Skin-associated bacteria, which represent the essential of this population, are classically divided into two categories, i.e., commensal and transient germs. While commensal bacteria are considered having protective functions, transient ones include opportunistic pathogens. However, this reductive vision is far from reality and germs such as *Staphylococcus*

aureus, originally considered as pathogens, are chronically carried by 35–60% of the human population (2). Other bacterial pathogens, such as *Bacillus cereus*, *Pseudomonas aeruginosa* or even *Neisseria meningitidis*, can also be encountered on normal skin in a total absence of clinical signs (3). In fact, virulence is not a constant trait for the large majority of the bacterial species, and expression of virulence is closely controlled by bacterial communication designated under the general term of quorum sensing (QS) (4). The QS is triggered in Gram-negative bacteria by *N*-acyl homoserine lactones and in Gram-positive bacteria by cyclic or linear peptides. Sensing these molecules can lead pathogenic, but also non-pathogenic, bacteria to switch from harmless to aggressive by regulating the production of most of their virulence factors. However, communication is not solely based on intra- or interspecies bacterial QS, since bacteria also need adapting to their host, thereby sensing numerous eukaryotic signals, including skin neuropeptides. These mechanisms are acknowledged to be part of interkingdom communication.

Skin is the principal neuroendocrine organ of the human body (5), and since 1930 it is known that neurotransmitters such as catecholamines can modulate bacterial infection (6). However, at this time, bacteria were considered inert, and this observation was attributed to an unknown effect of adrenalin on the human physiology. It was necessary to wait for the work of Lyte and Ernst in 1992 to show that catecholamines can promote the growth of *Escherichia coli* (7) and also bacterial adhesion, biofilm formation, and expression of virulence factors (8, 9). Membrane proteins acting as specific bacterial sensors for catecholamines were identified, and it was then recognized that bacteria can sense human neurotransmitters (10). This concept was extended to neuropeptides and neurohormones, giving birth to microbial endocrinology, which is presently one of the more active fields in microbiology (11). Neuroendocrine factors have multiple effects on bacteria and can regulate their growth, adhesion, invasion, virulence, and/or biofilm formation activity (12). As almost 25% of the microbial population is located deeply into the skin, particularly in hair follicles and sweat or sebaceous glands (13), bacteria are in close contact with eukaryotic cells communication factors. Moreover, it has been shown that neuropeptides diffuse in significant amount in upper epidermal layers and sweat (14, 15). Cutaneous bacteria are then exposed largely to these host factors.

EFFECT OF SUBSTANCE P (SP) ON CUTANEOUS BACTERIA

In skin, SP is essentially released by sensory primary afferent C-fibers (16). This undecapeptide of the tachykinin family has multiple bioactivities other than neurotransmission, such as fibroblast and keratinocyte proliferation, mast cell degranulation, and capillary vasodilatation (5, 17). It is considered as a major mediator of neurogenic inflammation and has central functions in itch (5). Cutaneous neuropeptides, and particularly SP, are contributing to the pathogenesis of different skin diseases, including psoriasis (18), atopic dermatitis (19), immediate and delayed hypersensitivity (20), acne (21), or rosacea (22). These

diseases are of multifactorial origin, and different studies suggest a contribution of the skin microflora but also an involvement of local host factors (23).

SP Sensing by *B. cereus*

In a first step, the effect of SP was studied on a strain of *B. cereus* (MFP01) isolated from normal human skin (23). Even at a micromolar concentration, SP was without effect on the growth kinetic of *B. cereus*. SP was also without effect of its swimming and swarming modes of motility. However, when *B. cereus* was grown in the presence of SP, the bacterium showed a strong increase of cytotoxicity on HaCaT keratinocytes (24). The threshold of SP activity was nanomolar and therefore in the range of the local concentration of the neuropeptide in skin during inflammation or stress. Bacteria were rinsed to remove any trace of free peptide prior to cell infection, and all the controls realized showed that this effect can only be explained by a direct effect of SP on the bacterium. Moreover, the SP reversed sequence peptide and neurokinin A, which in eukaryotes binds on the same receptor as SP, displayed no activity on cutaneous bacteria (24, 25). *B. cereus* is responding to SP by an over production of collagenase that can explain its effect on HaCaT cells (24). However, a massive cell death, as observed after exposure of keratinocytes to SP-treated bacteria, is associated with the release of high amounts of toxic-oxidizing compounds, and *B. cereus* also reacts to SP by an overproduction of superoxide dismutase (24). This can be considered as a defense reaction of the bacterium. When *B. cereus* was exposed to SP over a long period (13 h), an increase in the release of S-layer proteins was also noted (24). This result was correlated to a peel-off of the S-layer (the outer wall of the bacterium) and to a drop in bacterial surface polarity (24). These events can also be interpreted as a general defense reaction of the bacterium against SP as this peptide has structural homologies with cationic antimicrobial peptides, and S-layer monomers are known to complex and neutralize antimicrobial peptides (26). The response of *B. cereus* to SP being rapid (90.5% of the maximal response in less than 5 min) and the S-layer showing multiple pores allowing the passage of peptides (27), an SP surface binding site was postulated. By using an original immunoprecipitation technique, a 43 kDa protein, the thermo unstable ribosomal elongation factor EftTu, was identified as the SP sensor in the membrane of *B. cereus* (24) (Figure 1A). EftTu is not presenting sequence or structural similarities with the SP (NK1) receptor (Figure 1B). However, it was not surprising that EftTu was acting as a surface receptor on the bacterium because this molecule is present in large excess in bacteria (28), and it is now recognized as a “moonlighting protein” (29). These proteins are characterized by multiple functions in different locations between the bacterial stroma and the membrane. Because of their long evolution and history, bacteria have reached a high level of protein fitting (30); expression of moonlighting proteins should be an alternative strategy to counterbalance the absence of alternative splicing in these organisms.

SP Sensing by Staphylococci

Further studies revealed that the ability to detect SP is shared by other Gram-positive bacteria such as *S. aureus* and

the adhesion and invasive potentials of the bacterium on HaCaT cells (34). In addition, exposure of *P. fluorescens* to SP is associated with structural rearrangements of the biofilm. Although the SP-binding site was not identified until now in this species, it is interesting to note that, in *Pseudomonas*, EfTu is also known as an environmental sensor (35).

EFFECT OF CALCITONIN GENE-RELATED PEPTIDE (CGRP) ON STAPHYLOCOCCI

Calcitonin gene-related peptide is a neuropeptide abundantly expressed in the skin (9). CGRP is generally co-localized and co-released with SP (36). Two isoforms of this peptide, α -CGRP (or CGRP I) and β -CGRP (or CGRP II), are produced from the same gene by alternative splicing, but α -CGRP is the major form expressed in sensory skin fibers (5). CGRP is known to potentiate the effects of SP on vascular permeability and edema formation. In addition, CGRP exerts trophic effects on endothelial cells and melanocytes. A direct antimicrobial activity of CGRP has been described in *E. coli* and *P. aeruginosa* (37). This effect was explained by structural similarities between CGRP and antimicrobial peptides. However, the antimicrobial spectrum of CGRP is narrow, and this peptide was shown without effect on the viability of *Staphylococci* (37, 38).

Effect of CGRP on *S. epidermidis* Virulence

When *S. epidermidis* was exposed to CGRP, an important increase of cytotoxicity and virulence was observed on HaCaT keratinocytes and RHE (38). The threshold of CGRP activity on *S. epidermidis* is remarkably low ($<10^{-12}$ M) suggesting a very specific action. Conversely, no effect of CGRP was found in *S. aureus* (38). As in nerve terminals CGRP is co-secreted with SP, *S. epidermidis* was exposed simultaneously to both neuropeptides, and it was observed that CGRP and SP have antagonistic activities suggesting the existence of a common step in response of the bacterium to these neuropeptides. After exposure to CGRP, *S. epidermidis* is leading to an upregulation of interleukin 8 secretion by keratinocytes and RHE, suggesting that CGRP-treated bacteria are activating an inflammatory response. Then, the normal tolerance of the skin to *S. epidermidis* should be decreased. Because in keratinocytes an inflammatory response is usually associated with the secretion of antimicrobial peptides (39), the production of cathelicidin LL37 and human β defensin 2 (HBD2) by keratinocytes was investigated. However, a limited increase in LL37 secretion and a decrease in HBD2 were observed, suggesting that the effect of CGRP on *S. epidermidis* is not mediated by antimicrobial peptides (38). Analysis of the secretome of CGRP-treated bacteria did not reveal significant variations in the production of known virulence factors. In fact, CGRP appears to modulate the surface properties of *S. epidermidis* as CGRP-treated bacteria showed increased adherence to keratinocytes and reduced internalization and biofilm formation activity. These changes appear to be associated and may be attributed to an increase in surface hydrophobicity (38).

CGRP Sensing in *S. epidermidis*

Investigating the CGRP sensor in *S. epidermidis* was leading to the identification of the chaperone DnaK as a specific CGRP binding protein in this bacterium (38) (Figure 1C). In *Staphylococci*, this protein related to the heat shock protein Hsp70 is known for its multiple functions in environment and stress adaptation (40) and was found as a receptor for endothelial cells (41). Moreover, DnaK is showing sequence similarities with the CGRP receptor component protein (CGRP-RCP), a subunit of the eukaryote CGRP receptor that is required for signal transduction (42) (Figure 1D). Altogether these data suggest that DnaK is another member of the moonlighting proteins family. Moreover, a functional relation has been shown between DnaK and EfTu, the SP sensor. Indeed, in *E. coli*, DnaK and EfTu are translocated through the inner membrane by the same large mechanosensitive channel MscL (43). The MscL channels are also expressed in the membrane of *S. epidermidis*, and it was observed that gadolinium chloride, an inhibitor of mechanosensitive channels' activity, was blocking the response of the bacterium to CGRP (38). Complementary studies based on a $\Delta mscL$ mutant confirmed the involvement of MscL in the response of *S. epidermidis* to CGRP (44). These observations were leading to the hypothesis that the export of DnaK and EfTu through MscL is required for the response of the bacterium to CGRP and SP (38). The initial induction of this process remains a major question as the neuropeptides appear acting both as ligands and signals for the export of DnaK and EfTu. However, it was noted that, even in the absence of stimulation, a limited amount of EfTu (and presumably DnaK) is present in the periplasmic area of *S. epidermidis* (38), and this pool of proteins should be sufficient for the initial activation step and induction of the export process. In addition, such ionic channels were first characterized as sensors of membrane mechanical stresses, regulating especially the cell turgor. It could also be conceivable that the interaction of some neuropeptides with the bacterial membrane would lead to cell wall mechanical perturbations, and consequently to the activation of MscL and the export of EfTu and DnaK (Figure 2).

INVOLVEMENT OF OTHER SKIN NEUROPEPTIDES

As mentioned in Section "Introduction," many neuropeptides are produced and released in skin but only a few have been evaluated for their potential effects on cutaneous bacteria. Neuropeptide Y, somatostatin, and even POMC-related peptides have been shown to modulate the growth and virulence of bacteria, but until now, not in the context of skin physiology (12). A particular attention should be given to natriuretic peptides produced locally by endothelial cells that have been studied for their effects on Gram-negative bacteria such as *Pseudomonas*. Indeed, capillary vessels are present in abundance in skin, and especially in a region of the hair follicle, the bulge, at the vicinity of local bacterial populations. Natriuretic peptides, and especially the C type natriuretic peptide (CNP), have been shown to modulate the virulence and adhesion properties of *P. aeruginosa* (45), a common cutaneous opportunistic pathogen, and *P. fluorescens* (46), a member of the

Substance P and Calcitonin Gene-Related Peptide: Key Regulators of Cutaneous Microbiota Homeostasis

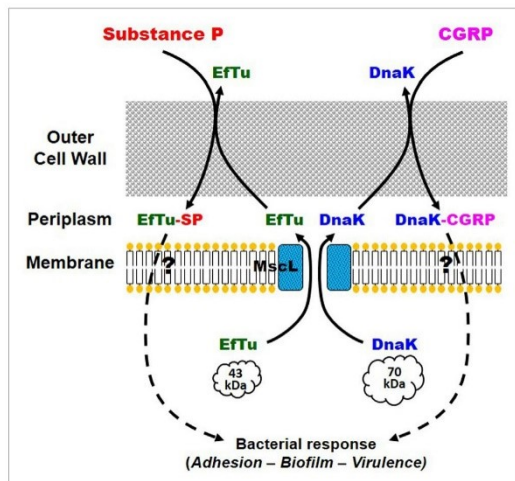


FIGURE 2 | Potential mechanism of action of substance P (SP) and calcitonin gene-related peptide (CGRP) on *Staphylococcus epidermidis*. Eftu and DnaK, bacterial SP and CGRP sensor proteins, respectively, are exported in the periplasmic area through the large mechanosensitive channel MscL. In the periplasm or in the bacterial microenvironment, Eftu and DnaK are, respectively, binding to SP and CGRP. Following a mechanism potentially close to that of bacterial quorum-sensing factors, but that remains to be identified, Eftu-SP and DnaK-CGRP should trigger the bacterial response including increased adhesion to the target cell, biofilm formation, and expression of virulence factors.

commensal microflora. The CNP bacterial sensor was recently identified in *P. aeruginosa* as another moonlighting protein, the amidase AmiC, an ortholog of natriuretic peptide receptor C (47). In fact, cutaneous bacteria should integrate the signals from a multitude of skin neuropeptides and in response adapt their physiology and virulence. Such local effects are also suspected in the case of a bacterium such as *Propionibacterium acnes* whose

acneic strains are particularly virulent *in situ* but appear without significant virulence when they are grown *in vitro* (48).

CONCLUSION

The physiological meaning of these observations and the reasons for the preservation or emergence of sensor systems for skin neuropeptides in cutaneous bacteria remain hypothetical. However, it appears nowadays that in gut, bacteria use hormones and neurotransmitters as signals for switching from a commensal to a pathogen behavior (49). It is interesting to note that, in skin, SP shows important variations of local concentration under the effect of pain, stress, or infection (15, 50, 51) and even in case of nervous breakdown (14). Then, local changes of SP concentration in skin, and presumably CGRP or other peptides, could trigger an increase in the virulence of cutaneous bacteria. These studies give consistence to the existence of a link between the central nervous system, the cutaneous microbiota, and skin homeostasis. Different products, including a polysaccharide rich in rhamnose and a thermal water of particular ionic composition, were found to be able to antagonize the effects of SP on *B. cereus*, *S. aureus*, and *S. epidermidis* (24). Dermocosmetic products have been developed nowadays on the basis of these observations, which also represent a new strategy for clinical applications in dermatology.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

MF wrote the review and designed the figures. MF, OM, and P-JR realized blasts and proteins 3D views. VB, AG, AN, JE, P-JR, VP, SC, and OL revised the manuscript.

FUNDING

LMSM is supported by the Communauté d'Agglomération d'Evreux, Conseil Départemental de l'Eure, Région Normandie, BPI (FUI programs), InterReg Program PeReNe, and UE (FEDER).

REFERENCES

- Grice EA, Segre JA. The skin microbiome. *Nat Rev Microbiol* (2011) 9(4):244–53. doi:10.1038/nrmicro2537
- Percival SL, Emanuel C, Cutting KF, Williams DW. Microbiology of the skin and the role of biofilms in infection. *Int Wound J* (2012) 9(1):14–32. doi:10.1111/j.1742-481X.2011.00836.x
- Feuilloy MGJ, Doleans-Jordheim A, Freny J. Section III – Chapitre 12: Flore microbienne de la peau saine. 3ème ed. In: de Riegel P, Favennec L, Paugam A, Pozzetto B, editors. *Précis de Bactériologie Clinique*. Paris: ESKA. (2015). p. 1–15.
- De Kievit TR, Iglewski BH. Bacterial quorum sensing in pathogenic relationships. *Infect Immun* (2000) 68(9):4839–49. doi:10.1128/IAI.68.9.4839-4849.2000
- Roosterman D, Goerge T, Schneider SW, Bunnett NW, Steinhoff M. Neuronal control of skin function: the skin as a neuroimmunoenocrine organ. *Physiol Rev* (2006) 86(4):1309–79. doi:10.1152/physrev.00026.2005
- Renaud M, Miget A. Role favorisant des perturbations locales causes par l'adrénaline sur le développement des infections microbiennes. *CR Soc Biol Fil* (1930) 103:1052–4.

- Lyte M, Ernst S. Catecholamine induced growth of Gram negative bacteria. *Life Sci* (1992) 50(3):203–12. doi:10.1016/0024-3205(92)90273-R
- Lyte M, Freestone PP, Neal CP, Olson BA, Haigh RD, Bayston R, et al. Stimulation of *Staphylococcus epidermidis* growth and biofilm formation by catecholamine inotropes. *Lancet* (2003) 361(9352):130–5. doi:10.1016/S0140-6736(03)12231-3
- Lyte M, Arulanandam BP, Frank CD. Production of Shiga-like toxins by *Escherichia coli* O157:H7 can be influenced by the neuroendocrine hormone norepinephrine. *J Lab Clin Med* (1996) 128(4):392–8. doi:10.1016/S0022-2143(96)80011-4
- Sperandio V, Torres AG, Jarvis B, Nataro JP, Kaper JB. Bacteria-host communication: the language of hormones. *Proc Natl Acad Sci U S A* (2003) 100(15):8951–6. doi:10.1073/pnas.1537100100
- Lyte M. Microbial endocrinology and infectious disease in the 21st century. *Trends Microbiol* (2004) 12(1):14–20. doi:10.1016/j.tim.2003.11.004
- Lesouhaitier O, Veron W, Chapalain A, Madi A, Blier A-S, Dagorn A, et al. Gram-negative bacterial sensors for eukaryotic signal molecules. *Sensors (Basel)* (2009) 9(9):6967–90. doi:10.3390/s90906967
- Lange-Asschenfeldt B, Marenbach D, Lang C, Patzelt A, Ulrich M, Maltusch A, et al. Distribution of bacteria in the epidermal layers and hair

Substance P and Calcitonin Gene-Related Peptide: Key Regulators of Cutaneous Microbiota Homeostasis

N'Diaye et al.

Effect of Skin Neuropeptides on Bacteria

- follicles of the human skin. *Skin Pharmacol Physiol* (2011) 24(6):305–11. doi:10.1159/000328728
14. Cizza G, Marques AH, Eskandari F, Christie IC, Torvik S, Silverman MN, et al. Elevated neuroimmune biomarkers in sweat patches and plasma of premenopausal women with major depressive disorder in remission: the POWER study. *Biol Psychiatry* (2008) 64(10):907–11. doi:10.1016/j.biopsych.2008.05.035
 15. Harrison S, Geppetti P. Substance P. *Int J Biochem Cell Biol* (2001) 33(6):555–76. doi:10.1016/S1357-2725(01)00031-0
 16. Severini C, Improta G, Falconieri-Erspamer G, Salvadori S, Erspamer V. The tachykinin peptide family. *Pharmacol Rev* (2002) 54(2):285–322. doi:10.1124/pr.54.2.285
 17. Peters EM, Ericson ME, Hosoi J, Seiffert K, Hordinsky MK, Ansel JC, et al. Neuropeptide control mechanisms in cutaneous biology: physiological and clinical significance. *J Invest Dermatol* (2006) 126(9):1937–47. doi:10.1038/sj.jid.5700429
 18. Ostrowski SM, Belkadi A, Loyd CM, Diaconu D, Ward NL. Cutaneous denervation of psoriasisform mouse skin improves acanthosis and inflammation in a sensory neuropeptide-dependent manner. *J Invest Dermatol* (2011) 131(7):1530–8. doi:10.1038/jid.2011.60
 19. Misery L. Atopic dermatitis: new trends and perspectives. *Clin Rev Allergy Immunol* (2011) 41(3):296–7. doi:10.1007/s12016-010-8247-6
 20. Wallengren J. Substance P antagonist inhibits immediate and delayed type cutaneous hypersensitivity reactions. *Br J Dermatol* (1991) 124(4):324–8. doi:10.1111/j.1365-2133.1991.tb00591.x
 21. Toyoda M, Morohashi M. Pathogenesis of acne. *Med Electron Microsc* (2001) 34(1):29–40. doi:10.1007/s007950100002
 22. Aubdool AA, Brain SD. Neurovascular aspects of skin neurogenic inflammation. *J Invest Dermatol Symp Proc* (2011) 15(1):33–9. doi:10.1038/jidsymp.2011.8
 23. Hillion M, Mijouin L, Jaouen T, Barreau M, Meunier P, Lefeuvre L, et al. Comparative study of normal and sensitive skin aerobic bacterial populations. *Microbiologyopen* (2013) 2(6):953–61. doi:10.1002/mbo3.138
 24. Mijouin L, Hillion M, Ramdani Y, Jaouen T, Duclairoir-Poc C, Follet-Gueye ML, et al. Effects of a neuropeptide (substance P) on cutaneous microflora. *PLoS One* (2013) 8(11):e78773. doi:10.1371/journal.pone.0078773
 25. N'Diaye A, Mijouin L, Hillion M, Diaz S, Konto-Ghiorgi Y, Percoco G, et al. Effect of substance P in *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* virulence: implication for skin homeostasis. *Front Microbiol* (2016) 7:506. doi:10.3389/fmicb.2016.00506
 26. De la Fuente-Nunez C, Mertens J, Smit J, Hancock REW. Bacterial surface layer protects against antimicrobial peptides. *Appl Environ Microbiol* (2012) 78(15):5452–6. doi:10.1128/AEM.01493-12
 27. Egelseer E, Schocher I, Sára M, Sleytr UB. The S-layer from *Bacillus stearothermophilus* DSM 2358 functions as an adhesion site for a high-molecular-weight amylase. *J Bacteriol* (1995) 177(6):1444–51. doi:10.1128/jb.177.6.1444-1451.1995
 28. Beck BD. Polymerization of the bacterial elongation factor for protein synthesis, EF-Tu. *Eur J Biochem* (1979) 97(2):495–502. doi:10.1111/j.1432-1033.1979.tb13137.x
 29. Amblee V, Jeffery CJ. Physical features of intracellular proteins that moonlight on the cell surface. *PLoS One* (2015) 10(6):e0130575. doi:10.1371/journal.pone.0130575
 30. Sela I, Wolf YI, Koonin EV. Theory of prokaryotic genome evolution. *Proc Natl Acad Sci U S A* (2016) 113(41):11399–407. doi:10.1073/pnas.1614083113
 31. Källberg M, Wang H, Wang S, Peng J, Wang Z, Lu H, et al. Template-based protein structure modeling using the RaptorX web server. *Nat Protoc* (2012) 7(8):1511–22. doi:10.1038/nprot.2012.085
 32. Ferrari SM, Ruffilli I, Colaci M, Antonelli A, Ferri C, Fallahi P. CXCL10 in psoriasis. *Adv Med Sci* (2015) 60:349–54. doi:10.1016/j.advms.2015.07.011
 33. Wright JS, Lyon GJ, George EA, Muir TW, Novick RP. Hydrophobic interactions drive ligand-receptor recognition for activation and inhibition of staphylococcal quorum sensing. *Proc Natl Acad Sci U S A* (2004) 101:16168–73. doi:10.1073/pnas.0404039101
 34. Hillion M, Mijouin L, N'Diaye A, Percoco G, Enault J, Follet-Gueye M-L, et al. *Pseudomonas fluorescens*, a forgotten member of the human cutaneous microflora sensible to skin communication and defense peptides. *Int J Curr Microbiol Appl Sci* (2014) 3(7):910–25.
 35. Dagorn A, Hillion M, Chapalain A, Lesouhaitier O, Duclairoir-Poc C, Vieillard J, et al. Gamma-aminobutyric acid acts as a specific virulence regulator in *Pseudomonas aeruginosa*. *Microbiology* (2013) 159:339–51. doi:10.1099/mic.0.061267-0
 36. Gibbins IL, Wattchow D, Coventry B. Two immunohistochemically identified populations of calcitonin gene-related peptide (CGRP)-immunoreactive axons in human skin. *Brain Res* (1987) 414(1):143–8. doi:10.1016/0006-8993(87)91335-7
 37. El Karim IA, Linden GJ, Orr DF, Lundy FT. Antimicrobial activity of neuropeptides against a range of micro-organisms from skin, oral, respiratory and gastrointestinal tract sites. *J Neuroimmunol* (2008) 200(1–2):11–6. doi:10.1016/j.jneuroim.2008.05.014
 38. N'Diaye AR, Leclerc C, Kentache T, Hardouin J, Duclairoir Poc C, Konto-Ghiorgi Y, et al. Skin-bacteria communication: involvement of the neurohormone calcitonin gene related peptide (CGRP) in the regulation of *Staphylococcus epidermidis* virulence. *Sci Rep* (2016) 6:35379. doi:10.1038/srep35379
 39. Angrisano T, Pero R, Paoletti I, Keller S, Lembo L, Baroni A, et al. Epigenetic regulation of IL-8 and β -defensin genes in human keratinocytes in response to *Malassezia furfur*. *J Invest Dermatol* (2013) 133(8):2101–4. doi:10.1038/jid.2013.143
 40. Singh VK, Syring M, Singh A, Singhal K, Dalecki A, Johansson T. An insight into the significance of the DnaK heat shock system in *Staphylococcus aureus*. *Int J Med Microbiol* (2012) 302(6):242–52. doi:10.1016/j.ijmm.2012.05.001
 41. Hirschhausen N, Schlesier T, Schmidt MA, Götz F, Peters G, Heilmann C. A novel staphylococcal internalization mechanism involves the major autolysin Atl and heat shock cognate protein Hsc70 as host cell receptor. *Cell Microbiol* (2010) 12(12):1746–64. doi:10.1111/j.1462-5822.2010.01506.x
 42. Evans BN, Rosenblatt MI, Mnyer LO, Oliver KR, Dickerson IM. CGRP-RCP, a novel protein required for signal transduction at calcitonin gene-related peptide and adrenomedullin receptors. *J Biol Chem* (2000) 275(40):31438–43. doi:10.1074/jbc.M005604200
 43. Berrier C, Garrigues A, Richarme G, Ghazi A. Elongation factor Tu and DnaK are transferred from the cytoplasm to the periplasm of *Escherichia coli* during osmotic downshock presumably by the mechanosensitive channel MscL. *J Bacteriol* (2000) 182(1):248–51. doi:10.1128/JB.182.1.248-251.2000
 44. N'Diaye AR. Skin microbial endocrinology: influence of endogenous peptides on the virulence of cutaneous microflora bacteria. PhD Thesis (2016).
 45. Veron W, Lesouhaitier O, Pennanec X, Rehel K, Leroux P, Orange N, et al. Natriuretic peptides affect *Pseudomonas aeruginosa* and specifically modify lipopolysaccharide biosynthesis. *FEBS J* (2007) 274(22):5852–64. doi:10.1111/j.1742-4658.2007.06109.x
 46. Veron W, Orange N, Feuilloley MG, Lesouhaitier O. Natriuretic peptides modify *Pseudomonas fluorescens* cytotoxicity by regulating cyclic nucleotides and modifying LPS structure. *BMC Microbiol* (2008) 8:114. doi:10.1186/1471-2180-8-114
 47. Rosay T, Bazire A, Diaz S, Clamens T, Blier AS, Mijouin L, et al. *Pseudomonas aeruginosa* expresses a functional human natriuretic peptide receptor ortholog: involvement in biofilm formation. *MBio* (2015) 6(4):e1033–1015. doi:10.1128/mBio.01033-15
 48. Ionescu MA, Feuilloley M, Enault J, Saguet T, Robert G, Lefeuvre L. La modulation du microbiofilm et du *P. acnes* ribotypes 4 et 5 dans l'acné polymorphe: étude microbiologique et clinique dans une série de 70 adultes acnéiques. *Ann Dermatol Venerol* (2015) 142:S434–5. doi:10.1016/j.annder.2015.10.030
 49. Sandrini S, Aldriwesh M, Alruways M, Freestone P. Microbial endocrinology: host-bacteria communication within the gut microbiome. *J Endocrinol* (2015) 225(2):R21–34. doi:10.1530/JOE-14-0615
 50. Nakano Y. Stress-induced modulation of skin immune function: two types of antigen-presenting cells in the epidermis are differentially regulated by chronic stress. *Br J Dermatol* (2004) 151(1):50–64. doi:10.1111/j.1365-2133.2004.05980.x
 51. O'Connor TM, O'Connell J, O'Brien DI, Goode T, Bredin CP, Shanahan F. The role of substance P in inflammatory disease. *J Cell Physiol* (2004) 201(2):167–80. doi:10.1002/jcp.20061

Substance P and Calcitonin Gene-Related Peptide: Key Regulators of Cutaneous Microbiota Homeostasis

N'Diaye et al.

Effect of Skin Neuropeptides on Bacteria

Conflict of Interest Statement: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

The handling Editor declared a shared affiliation, though no other collaboration, with several of the authors AN, AG, VB, JE, P-JR, SC, OL, MF and states that the process nevertheless met the standards of a fair and objective review.

Copyright © 2017 N'Diaye, Gannesen, Borrel, Maillot, Enault, Racine, Plakunov, Chevalier, Lesouhaitier and Feuilloy. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Mechanism of action of the moonlighting protein EfTu as a Substance P sensor in *Bacillus cereus*

www.nature.com/scientificreports

SCIENTIFIC REPORTS

OPEN

Mechanism of action of the moonlighting protein EfTu as a Substance P sensor in *Bacillus cereus*

Received: 18 July 2018
Accepted: 30 November 2018
Published online: 04 February 2019

Awa R. N'Diaye¹, Valerie Borrel¹, Pierre-Jean Racine¹, Thomas Clamens¹, Segolene Depayras¹, Olivier Maillot¹, Beatrice Schaack^{2,3}, Sylvie Chevalier¹, Olivier Lesouhaitier¹ & Marc G. J. Feuilleley¹

The striking feature of the ubiquitous protein EfTu (Thermo unstable ribosomal Elongation factor) is its moonlighting (multifunctional) activity. Beyond its function at the ribosomal level it should be exported to the bacterial surface and act as an environmental sensor. In *Bacillus cereus*, and other cutaneous bacteria, it serves as a Substance P (SP) receptor and is essential for bacterial adaptation to the host. However, the modus operandi of EfTu as a bacterial sensor remains to be investigated. Studies realized by confocal and transmission electron microscopy revealed that, in the absence of an exogenous signal, EfTu is not exposed on the bacterial surface but is recruited under the effect of SP. In addition, SP acts as a transcriptional regulator of the *tuf* gene encoding for EfTu. As observed using gadolinium chloride, an inhibitor of membrane mechanosensitive channels (Msc), Msc control EfTu export and subsequently the bacterial response to SP both in terms of cytotoxicity and biofilm formation activity. Microscale thermophoresis revealed that in response to SP, EfTu can form homopolymers. This event should occur after EfTu export and, as shown by proteo-liposome reconstruction studies, SP appears to promote EfTu polymers association to the membrane, leading subsequently to the bacterial response. Molecular modeling suggests that this mechanism should involve EfTu unfolding and insertion into the bacterial cytoplasmic membrane, presumably through formation of homopolymers. This study is unraveling the original mechanism action of EfTu as a bacterial sensor but also reveals that this protein should have a broader role, including in eukaryotes.

Known essentially for its involvement in foodborne diseases, *Bacillus cereus* is seen as a member of the transient skin microflora¹. This bacterium expresses a large arsenal of virulence factors, including hemolysins, phospholipases, emetic toxin and pore forming enterotoxins², explaining at least partly its involvement in primary cutaneous infections^{1,3}. However, its association with skin in the absence of any clinical sign⁴ suggests that this bacterium can also grow as a skin commensal microorganism. A strain such as *B. cereus* MFP01, isolated from normal skin⁴, also expressed virulence factors such as the emetic toxin cereulide and collagenase⁵ but this activity was strongly dependent of local host factors. Indeed, Substance P (SP), the principal skin neuropeptide, which is released in significant amounts in sweat and tissue matrix^{6,7}, has a strong boosting effect on *B. cereus* virulence⁵. The tertiary structure and charge of SP, poorly compatible with transmembrane diffusion, and the speed of the bacterial response suggested that SP was interacting with a membrane sensor identified as Thermo unstable ribosomal Elongation factor EfTu⁸. EfTu was also found as a SP binding site in other Gram positive bacteria such as *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*⁸. The amount of EfTu expressed in bacteria was found to be four to fifteen times higher than required for its stoichiometric association to ribosomes and could reach up to 5% of total bacterial proteins⁹. That an organism such as a bacterium, fitting continuously its metabolism to its strict

¹Laboratory of Microbiology Signals and Microenvironnement, LMSM EA 4312, Normandie Univ.; University of Rouen Normandy, 27000, Evreux, France. ²University Grenoble Alpes, CEA, CNRS, IBS, F-38000, Grenoble, France. ³University Grenoble Alpes, CNRS, CHU Grenoble Alpes, Grenoble INP, TIMC-IMAG The REx team, F-38000, Grenoble, France. Awa R. N'Diaye and Valerie Borrel contributed equally. Correspondence and requests for materials should be addressed to M.G.J.F. (email: marc.feuilleley@univ-rouen.fr)

requirements, expresses in large quantities a molecule as expensive to synthesize as EfTu hinted to other functions for this molecule. Hence, EfTu is now recognized as a “moonlighting protein”, a type of multifunctional protein playing totally different roles in the bacterial stroma and on its surface^{10,11}. For instance, in *Bacillus anthracis* EfTu was identified as a plasminogen receptor¹². In *Lactobacillus johnsonii*, it is considered as an adhesin required for the pro-inflammatory response¹³ and in *Agrobacterium tumefaciens* as a Pathogen-Associated Molecular Pattern (PAMP) recognized by plants during infection¹⁴. In *Mycoplasma pneumoniae* and *Acinetobacter baumannii*, EfTu was found as a bacterial adhesin and fibronectin binding protein^{15,16}. In *Pseudomonas aeruginosa*, EfTu was identified as a binding site for Factor H and plasminogen¹⁷, GABA¹⁸ and more recently as a ligand for SST6 toxins¹⁹.

It has been suggested that in *Escherichia coli* EfTu could be translocated at the bacterial surface through the large mechanosensitive channel MscL²⁰. However, the modus operandi of EfTu as a bacterial sensor remained to be investigated. Among the major questions still unsolved, we should quote:

- If EfTu is initially intracellular, it should be the sensor triggering its own export, but in this case what is the signal inducing this export?
- If EfTu requires a channel to be exported, and therefore appears unable to insert itself into the membrane, how can it interact with the membrane from the outside and mediate a bacterial response?
- How extracellular signals can mediate a signal leading to the bacteria response after binding to EfTu?

In the present study, we took advantage of our experience on the involvement of moonlighting proteins in the bacterial response^{5,8,19,21,22} to decipher the mechanism of action of EfTu in the response of *B. cereus* to SP. To this end, we used CLSM and TEM to localize EfTu before or after exposure to SP. The potential effect of SP on EfTu expression was quantified by qRT-PCR and an inhibitor of mechanosensitive channels (Msc) was used to investigate the effect of SP on EfTu export. In parallel, the link between EfTu export and the effect of SP on the cytotoxic and biofilm formation activities of *B. cereus* was studied. A recently developed technique, microscale thermophoresis (MST), was used to investigate the action of SP on EfTu organization. Proteoliposome reconstitution assays were carried out to document the potential interactions of EfTu and SP with membrane phospholipids. In the light of the results, a model of EfTu organization was extrapolated *in silico* and a mechanism of action of EfTu as a bacterial SP sensor was modeled for the first time.

Results

Substance P induces surface exposure of EfTu in *B. cereus*. To investigate whether SP was actually modifying the distribution of EfTu into *B. cereus*, observations were realized by CLSM on intact bacteria using anti-EfTu antibodies in the absence of permeabilization treatment. In these conditions antibodies are usually unable to break through the bacterial plasma membrane and can only stain molecules and epitopes exposed on the cell surface. These studies revealed that, in the absence of exogenous signal, *B. cereus* was not presenting EfTu immunoreactive surface proteins and bacteria remained unstained (Fig. 1A). Conversely, bacteria exposed to SP (10^{-6} M) showed a strong anti-EfTu labeling (Fig. 1B). As the protocol involved a dehydration step before the immunostaining, the bacterial structure was poorly preserved but the distribution of EfTu immunoreactivity was not homogeneous and appeared essentially localized at the periphery of the bacterium. EfTu distribution into *B. cereus* was then investigated by transmission electron microscopy by immunogold labeling using the same anti-EfTu antibody. As this technique required the realization of ultrathin sections, both surface and intra-bacterial EfTu were accessible to the labeling. In control bacteria, EfTu immunoreactivity was visualized throughout all the stroma (Fig. 1C). Conversely, in SP-treated bacteria, EfTu appeared essentially concentrated, but not exclusively, at the periphery and in the sub-membrane areas (Fig. 1D). No straining was observed when antibodies were pre-incubated with *P. aeruginosa* EfTu (10^{-6} M) (Fig. 1E).

Substance P regulates *B. cereus* EfTu mRNA expression. EfTu mRNAs were quantified by qRT-PCR in control and SP-treated *B. cereus* using 16S rRNA as endogenous control. As shown in Fig. 2, exposure of *B. cereus* to SP (10^{-6} M) led to a highly increase of EfTu mRNAs expression (P value = 0.0019) that reached 10.9 fold the level measured in control bacteria indicating that the *tuf* gene encoding EfTu is submitted to a SP dependent transcriptional regulation.

Gadolinium chloride blocks EfTu export in control and Substance P treated *B. cereus*. Gadolinium chloride ($GdCl_3$) was previously shown as an inhibitor of Msc targeting essentially the MscL channel²³. The effect of $GdCl_3$ on EfTu export by *B. cereus* in control conditions and after exposure to SP was investigated by western blot using antibodies raised against *P. aeruginosa* EfTu. In control bacteria, EfTu was essentially detected in the intracellular compartment although a significant amount was also found in the extracellular medium (Fig. 3). The pool of EfTu was visibly increased after exposure of the bacteria to SP (10^{-6} M). Densitometric analysis revealed a 12.3 and 30.7% increase of intra- and extracellular EfTu in SP treated bacteria, respectively. When bacteria were exposed to $GdCl_3$ (1 mM), the level of intracellular EfTu in untreated and SP treated bacteria reached +37.1 and +57.7% of the control. Conversely, EfTu export was almost totally blocked in $GdCl_3$ treated bacteria with a 99.4 and 89.1% decrease of extracellular EfTu, independently of the absence or presence of SP.

Gadolinium chloride inhibits the effect of Substance P on *B. cereus* cytotoxicity and biofilm formation activity. The potential link between EfTu export through Msc channels and the response of *B. cereus* to SP was investigated by testing the effect of $GdCl_3$ on the cytotoxicity and biofilm formation activity of control and SP treated bacteria. *B. cereus* cytotoxicity was studied on HaCaT keratinocytes using a LDH release assay. The cytotoxicity of the bacterium was not modified by exposure to $GdCl_3$ (1 mM) (Fig. 4A). As previously observed¹⁵, SP (10^{-6} M) induced a strong increase of *B. cereus* cytotoxicity ($+517 \pm 10\%$). When *B. cereus* was treated by

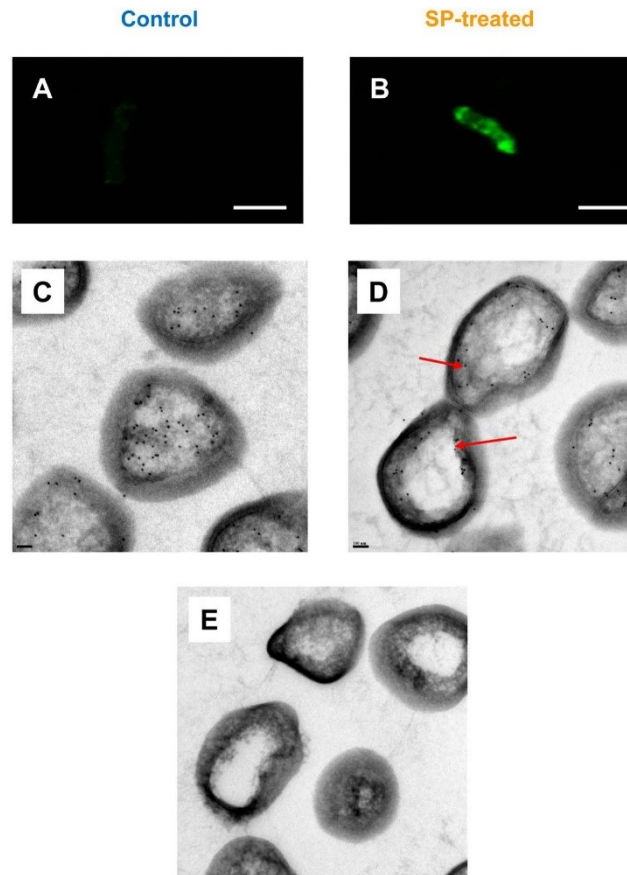


Figure 1. Effect of SP on the expression of immunoreactive Eftu at the surface of *B. cereus*. Eftu was localized by CLSM (A,B, Scale Bar = 2 μ m) and electron microscopy (C-E Scale Bar = 100 nm) in control (left part) and SP treated bacteria (right part) using Eftu polyclonal antibodies. For CLSM, immunolabeling was realized in the absence of permeabilization procedure. For electron microscopy, Eftu was localized on ultrathin section by the immunogold technique. Arrows indicate Eftu immunoreactive material localized at the bacterial periphery. E: Control view realized by exposing bacteria to Eftu polyclonal antibodies preincubated with *P. aeruginosa* Eftu (10^{-6} M).

GdCl₃ (1 mM), the effect of SP reached 242 \pm 9% of the control and was significantly reduced ($-53.12 \pm 0.06\%$, $p < 0.001$). The biofilm formation activity of *B. cereus* was analyzed after 24 h incubation in microplates using the crystal violet technique. GdCl₃ (1 mM) alone induced a marginal and non-significant decrease of biofilm formation (Fig. 4B). Conversely, SP (10^{-6} M) stimulated the production of biofilm by *B. cereus*, its level reaching +125.1 \pm 2.4% of the control. This effect of SP was totally inhibited by GdCl₃ and the biofilm production reached the level observed when bacteria were exposed to GdCl₃ alone.

Substance P promotes Eftu multimerization. MST is a recently developed technique aimed at measuring the direct binding of two molecules, including proteins and peptides. MST interaction curves of Eftu with SP showed an unexpected difference of behaviour between 2 and 4 μ M SP. For SP concentrations between 15 nM and 2 μ M, the curves overlapped and no signal of interaction, characterized by a shift of the asymptotic value of the decreasing parabolic curve²⁴, could be detected (Fig. 5A). Hence the K_D value for interaction of SP with Eftu was impossible to determine. However, at concentrations of SP above 4 μ M and up to the maximal concentration tested (31 μ M), association curves showed reproductive and important variations of intensity, which characteristic of aggregates formation²⁵. It is not possible to determine the number of Eftu monomers involved in the formation of these multimeric forms by analysing the MST signal. However, this reaction clearly appears to be

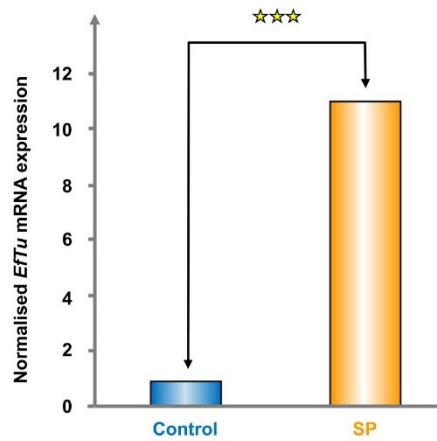


Figure 2. Effect of SP on *Eftu* mRNA transcription in *B. cereus*. Expression of Eftu mRNAs was quantified by qRT-PCR using primers presented in Table 1 and a 7300 Real Time PCR System apparatus. Eftu expression was normalized using 16S mRNA as reference. *** $p < 0.001$.

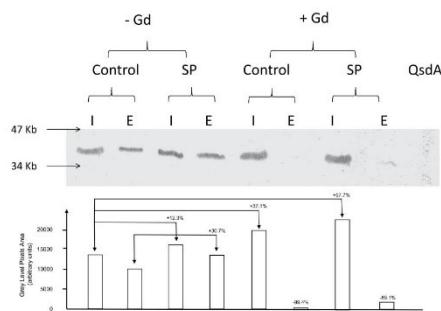


Figure 3. Effect of gadolinium chloride (Gd) on the intra- and extracellular concentrations of Eftu produced by control and SP treated *B. cereus*. Bacteria exposed to $GdCl_3$ (1 mM) were subsequently grown in the absence or presence SP (10^{-6} M). Proteins extracted from intra-(I) and extracellular (E) compartments were analyzed by SDS-PAGE. Eftu was identified by western blot using *P. aeruginosa* Eftu polyclonal antibodies. I: intracellular; E: extracellular. The N-acyl homoserine lactonase, QsdA, was used as a control. Results are representative of three independent experiments. Densitometric analysis data are presented as histograms.

bc.Eftu.for	GGTACAATCGGCCAGTTG
bc.Eftu.rev	CGATTGATCGTATCCGCGTG
bc.gyraseA.for	CGCAATGAGTGTATCG
bc.gyraseA.rev	CGCATATAAAACCCTACG

Table 1. Primer sets used in the present study.

associated with the interaction of SP with Eftu as realization of the same experiments using another bacterial protein, presently the amidase AmiC, did not lead to any detectable signal variation (Fig. 5B).

Substance P favours Eftu association to lipidic membranes. Geertsma *et al.*²⁶, have described in detail the relipidation of membrane proteins: the purified membrane protein was first inserted into detergent-destabilized preformed liposomes and the detergent was then subsequently removed by adsorption onto polystyrene beads (biobeads). We performed Eftu relipidation studies using liposomes with membrane

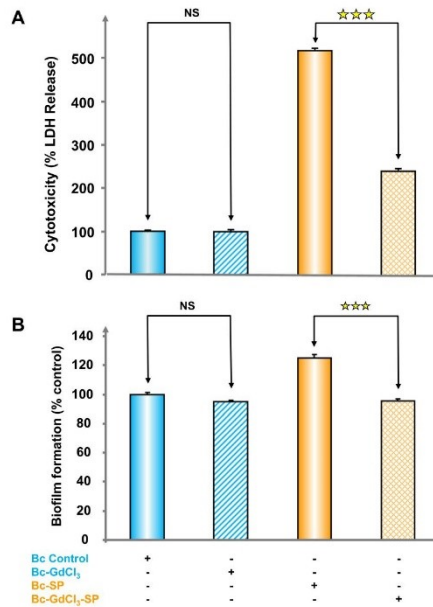


Figure 4. Effect of gadolinium chloride ($GdCl_3$) on the cytotoxicity (A) and biofilm formation activity (B) of control and SP treated *B. cereus*. Bacteria exposed to $GdCl_3$ (1 mM) were subsequently grown in the absence or presence SP (10^{-6} M). The cytotoxic potential of *B. cereus* was measured on HaCaT cells using LDH release assay after 2 h incubation. The biofilm formation activity of bacteria was observed using the crystal violet technique after 24 h incubation. Each value represents the mean \pm SEM of three independent experiments. (NS: not significantly different; *** $p < 0.001$).

constitution similar to *B. cereus* native membrane (phosphatidylethanolamine PE 40%, phosphatidylglycerol PG 40%, diphosphatidylglycerol CL 20%)²⁷. RED-NHS labelled Eftu was mixed with liposomes in the absence or presence of SP (20 nmoles). After interaction and rinsing, proteoliposomes were separated by ultracentrifugation on a sucrose gradient. The gradient was split into 14 fractions and the amount of RED-NHS labelled Eftu was quantified at 670 nm using a TECAN Spark 20M spectrofluorimeter. Lipids were quantified by spectrophotometry using ANS labeling. The ratio of Eftu in contact with liposomes (estimated as lipids) varied between 38 and 48 ng Eftu/mg of lipids. Because of their density, liposomes accumulated in top fractions 1 to 4 (Fig. 6). Eftu was also detected principally in these fractions. The presence of SP increased the amount of Eftu found in fraction 1 to 4 (+154.9% by comparison of the amount of RED-NHS labelled Eftu found in fractions 1 to 4 in the absence or presence of SP after correction of the protein/lipid ratio).

Molecular model of Eftu interactions. On the basis of the sequence UNIPROT A0A0G8DYE7 of *B. cereus* Eftu1, a 3D model was generated under RaptorX Structure Prediction by alignment on the crystalized *E. coli* Eftu RCSB 1EFC structure (Fig. 7A). This model had the typical globular form of Eftu²¹ with domain I essentially organized in an α helix, whereas domains II and III form β strands. However, we noticed that domains II and III contained a high percentage of hydrophobic amino acids (56%) and that β strands formed short barrels. An unfolded forms of *B. cereus* Eftu obtained by rotation between LYS296 and GLU395 was calculated with PyMOL and tested using the CAB-flex server (Fig. 7B). Folded and unfolded conformations of Eftu appeared equally valuable. The two models were further analysed by EXPASY Pro-SA to determine the potential energy distribution (tension) and the Z-Scores were of the same range (between -6.88 and -7.91 for the unfolded form and -7.59 to -8.76 for the folded form). In particular, in both models the tension into the sequence between domains I and II submitted to rotation was low. In the unfolded model of Eftu, domains II and III forming short hydrophobic barrels (17.9 to 18.3 Å and 17.7 to 24.5 Å, respectively), could be aligned. The structure formed by the association of these two domains was of the same size (35.6 to 42.8 Å) as observed in some outer membrane porins such as OmpX (36.3 to 37.8 Å, P0A917 OMPX_ECOLI), OmpW (31.4 to 51.6 Å, P0A915 OMPW_ECOLI) or OprF (27.9 to 44.5 Å, P13794 PORF_PSEAE). Moreover, superposing of these two Eftu barrels with OmpW and OprF using RaptorX Structure Alignment (Fig. 7C) revealed that over the 165 to 193 amino acids involved in the transmembrane region of these porins, 83 were homologous in *B. cereus* Eftu. Hydrophobicity profiles of OmpW, OmpX OprF and unfolded Eftu were compared using ExPASy ProtScale. The Kyte and Doolittle hydrophobicity profiles were closely resembling with in each case 4 decreases and 4 increases of hydrophobicity degree. Taken together these bioinformatics studies suggest that, in agreement with liposomes Eftu incorporation

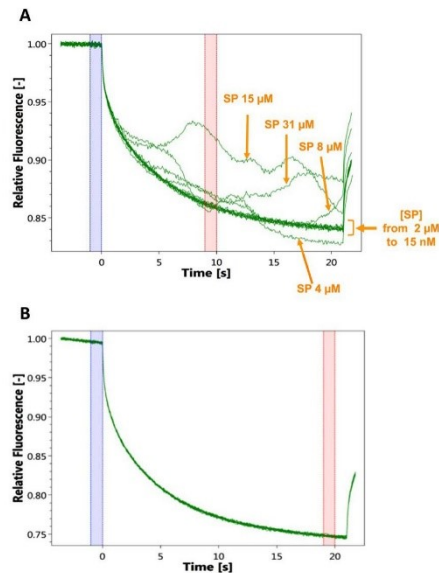


Figure 5. Effect of SP on EfTu oligomerization. Thermophoresis graphs show in green the evolution of the relative fluorescence of RED-NHS labeled EfTu (A) and AmiC (B) in the presence of increasing concentrations of SP. When SP 15 nM to 2 μ M was interacting with EfTu no shift of the asymptotic value of the decreasing parabolic curve, characteristic of ligand-receptor interaction, was observed. At concentrations of SP from 4 μ M to 31 μ M association curves showed reproductive and important variations of intensity characteristic of aggregates formation of the labeled EfTu. Aggregates formation was not observed when SP was incubated in the presence of AmiC. Blue and pink bars represent the regions where the MST signal is measured for calculation of the Kd values (value not calculable presently). The curves are representative of 3 independent experiments.

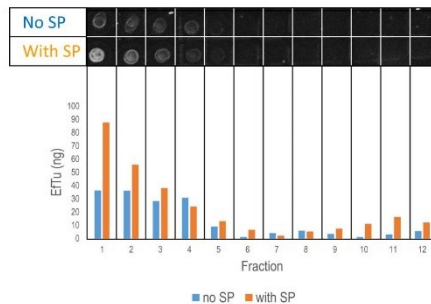


Figure 6. Distribution of EfTu in liposomes in response to SP. RED-NHS labelled EfTu was mixed with liposomes in the absence (blue) or presence (orange) of 20 nmoles SP. After interaction, proteoliposomes were separated by ultracentrifugation on a sucrose gradient. The gradient was split into 14 fractions and the amount of RED-NHS labelled EfTu was quantified at 670 nm using a TECAN Spark 20M spectrofluorimeter. Lipids were quantified by spectrophotometry using ANS labeling as shown in dotblots at the top of the figure. The ratio of EfTu in contact with liposomes (estimated as lipids) varied between 38 and 48 ng EfTu/mg of lipids. Because of their density, liposomes accumulated in top fractions 1 to 4. EfTu was also detected principally in these fractions. The presence of SP increased the amount of EfTu found in fraction 1 to 4 (+154.9%). This figure is representative of 3 independent experiments. Dots figure originates from a single view of all dots without individual treatment.

studies, an unfolded form of EfTu can insert into a membrane through interaction with the two hydrophobic barrel domains II and III. As EfTu was identified as the SP binding site^{5,8}, the association of SP to both folded and unfolded EfTu configurations was studied using AutoDock 4.2. As shown in Fig. 8A,B, validated by CABS-flex,

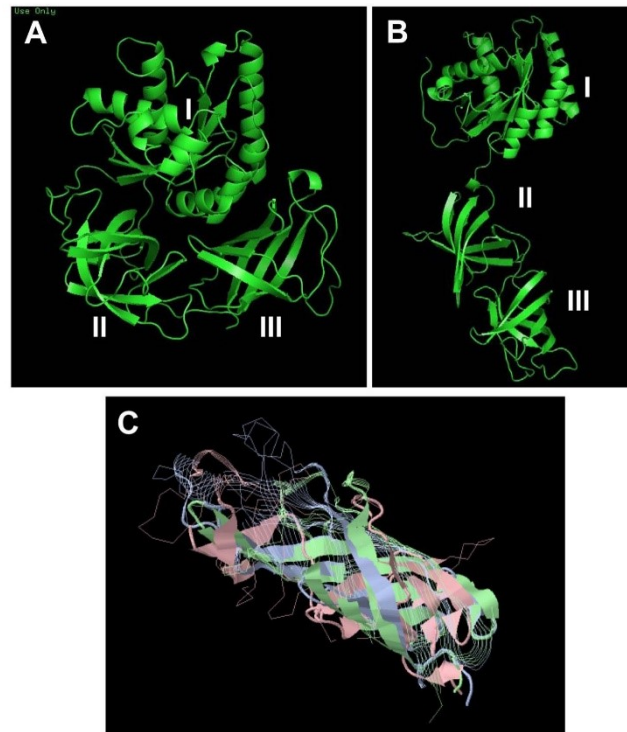


Figure 7. Molecular modeling of EfTu and SP interaction. A globular structure of *B. cereus* EfTu1 (UNIPROT A0A0G8DYE7), showing the typical 3 domains (I, II and III) was generated under RaptorX by alignment over *Escherichia coli* EfTu RCSB 1EFC (A). An unfolded structure, generated by PyMOL and submitted to CABS-flex server analysis, showed a potential rotation point between LYS296 and GLU395 (B). Both folded and unfolded models showed similar energy distribution (tension) and potential stability. The two hydrophobic barrel domains II and III of *B. cereus* EfTu were aligned with the trans-membrane region of OprW and OprF using RaptorX Structure Alignment (C). Over the 165 to 193 amino acids involved in the transmembrane region of these porins, 83 were homologous in *B. cereus* EfTu.

the binding should occur at the level of the inter-region between domains I and II of EfTu and the 4 N-terminal polar amino acids of SP. Other 7 amino acids of SP are hydrophobic and form a short helix. The centre of the grid for docking was EfTu Lys 90 (size $126 \times 126 \times 126$ points, path 0.375 Å). Calculated binding values between SP and folded or unfolded EfTu were -7.85 and -7.75 Kcal/mol, respectively. Principal EfTu amino acids potentially involved in interaction with SP are presented in Fig. 8C. As MST studies suggested a potential formation of EfTu homopolymers, this hypothesis was also studied by bioinformatics using GalaxyWEB GalaxyHomomer. It appeared that in its globular and unfolded forms, EfTu monomers should be capable to interact between on the one side GLN98 - MET99 - ASP100 - GLY127 - PRO129 - TYR130 - PRO201 - THR202 - GLU204 and on the other side ASP208 - PRO210 - SER297 - LYS298 - GLY298 - SER299 - VAL300 - LYS301 - ILE370 - GLU371. The potential interaction of these EfTu sequences reached a confidence V values between -3.48 and -4.07 sufficient to consider it as significant. Minimal potential mechanical constraints polymers appeared as octameric structure with pore-ring structure.

Discussion

EfTu has been identified as the unique binding protein and sensor of SP in *B. cereus*⁵ but, since this protein is meant to be essentially involved in protein elongation at the ribosomal level and therefore should be present in the cytoplasm, the effect of SP should be explained either by entrance of SP into the bacterium or conversely by translocation of EfTu to the bacterial surface. It has been demonstrated that, in contact with lipidic membranes, SP does not behave as a linear peptide. Its N-terminus is hydrophilic whereas the C-terminal sequence between amino acids 5 to 11, potentially organized as α helix, should interact with the aliphatic moiety of phospholipids²⁸. Therefore, SP could hardly cross the bacterial membrane. In addition, the speed of the response of *B. cereus* to SP, reaching 95% of its maximum in less than 5 min⁵, is not compatible with diffusion mechanisms, generally slow, and suggested membrane recognition of the peptide and therefore exposure of EfTu on bacterial surface. CLSM

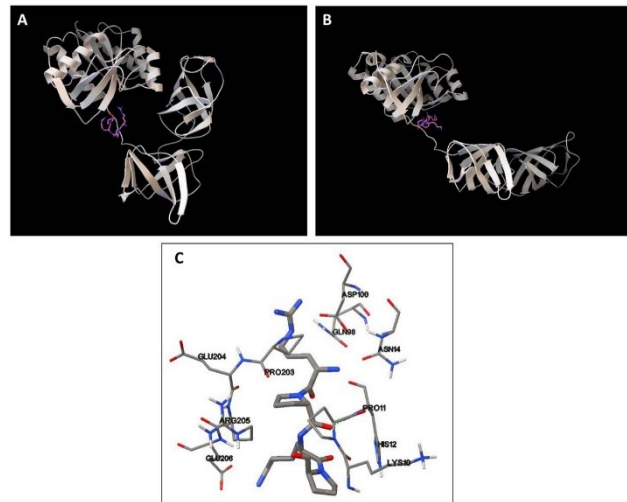


Figure 8. Molecular modeling of EfTu interaction with SP. Binding of SP to folded (A) and unfolded (B) *B. cereus* EfTu calculated using AutoDock 4.2 should occur at the level of the inter-region between domains I and II of EfTu and the 4 N-terminal polar amino acids of SP. In the binding region (C), SP (bold lines) should interact principally with amino acids LYS10 – PRO11 – HIS12 – ASN14 – GLN98 – ASP100 – PRO203 – GLU204 – ARG205 – GLU206. The center of the grid for docking was EfTu LYS90 (size 126x126x126 points, path 0.375 Å). Calculated binding values between SP and folded or unfolded EfTu were -7.85 and -7.75 Kcal/mol, respectively.

observations are in agreement with this hypothesis and demonstrate that, whereas EfTu was undetectable on the bacterial surface in control conditions, SP promoted its exposure. Electron microscopy studies confirmed an accumulation of EfTu at the periphery of SP treated bacteria and in the sub-membrane area. However, in TEM studies the whole pool of EfTu was accessible to the antibodies and a labelling of intra-cytoplasmic EfTu was also observed. Necessarily, the migration of EfTu from the bacteria cytoplasm to the membrane would require a motor system and it is interesting to note that EfTu was found associated to the actin-like protein MreB in the sub-membrane area of *E. coli* and *B. subtilis*²⁹ and more recently that EfTu could even direct MreB polymerization³⁰. As shown by qRT-PCR, in parallel to mobilizing EfTu towards the membrane, SP also exerted a transcriptional regulation on EfTu expression. This is consistent with the dual functions of this protein, as it is essential for the bacterium to preserve a pool of EfTu for its primary role in protein elongation at the ribosomal level. In agreement with this hypothesis, it was previously demonstrated that SP is not affecting the growth of *B. cereus* and therefore its protein synthesis activity⁵. The *tuf* gene is one of the most highly conserved in the bacterial genome and it is frequently duplicated in eubacteria as *tufA* and *tufB*. However, *tufB*, the duplicated gene, was lost in low GC Gram-positive bacteria such as Bacilli³¹. Therefore, we can conclude that SP exerts a positive effect on *tufA* transcription, the ancient gene common to all eubacteria suggesting that, as demonstrated in *Staphylococcus*⁸, EfTu should act as an environmental sensor in many other bacterial species. The present results are coherent with studies showing that EfTu is a moonlighting protein that can migrate from the cytoplasm to the bacterial surface^{10,11}, but to our knowledge, it is the first time that it was demonstrated that the association of EfTu with the bacterial membrane could be induced in response to an exogenous signal, *i.e.* SP.

Because of its size, 396 amino acids in *B. cereus*, the transfer of EfTu to the bacterial surface would require an export system to cross the bacterial membrane. In 2000, Berrier *et al.*²⁰ suggested that, under osmotic shock, EfTu would be exported through *E. coli* membrane by large mechanosensitive channels (MscL). Mechanosensitive channels have been well studied in prokaryotes, primarily in *E. coli* and are classified into three classes, namely large (MscL), small (MscS and MscK) and minimal (MscM) conductance channels³². These three types of channels differ not only in their conductance, but also in their gating kinetics, sensitivity to membrane tension and three-dimensional structures. However compensation mechanisms exist between these channels and for that reason knockdown techniques are not particularly adapted to investigate their functions. In the present study, we preferred to employ gadolinium chloride (GdCl₃), a specific inhibitor of bacterial mechanosensitive channels, particularly efficient on MscL²³. As shown by direct assay of EfTu in the cytoplasm of *B. cereus* and in the extracellular medium, GdCl₃ induced an inhibition of EfTu export by control and SP treated bacteria. These results indicate clearly that EfTu export is a mechanism totally dependent of active mechanosensitive channels, presumably MscL, and that, extracellular EfTu does not mainly result from the spontaneous lysis of a subset of the bacterial population, as commonly assumed. Moreover, GdCl₃ inhibited the increase of cytotoxicity and biofilm formation

induced by SP in *B. cereus* showing that functional mechanosensitive channels are required for the response of *B. cereus* to SP.

Western blot studies also clearly showed that in control conditions, EfTu could be detected both in the intra- and extracellular compartments indicating that the protein was continuously exported. SP increased intracellular EfTu by 12% and its export by 30%. This may seem small in comparison to the 10 fold increase in mRNA expression but we must take into consideration the dilution factor within the extracellular environment. However, western blot results appeared to be in contradiction with CLSM observations showing a total absence of EfTu at the surface of untreated bacteria. Nevertheless, it is important to note that only proteins tightly associated with the membrane surface can be visualized by CLSM, as rinsing steps discard soluble or weakly bound molecules, whereas western blot studies used extracellular extracts, therefore containing soluble proteins. So far, the only hypothesis deduced from these results was that the binding of EfTu to the extracellular layer of the plasma membrane required SP.

In order to investigate this hypothesis, we used microscale thermophoresis (MST), a technique allowing the study of the direct association of proteins in solution²⁴. At concentrations lower than 2 μ M, no binding of SP to EfTu was observed, whereas the threshold of SP on *B. cereus* activity was nanomolar⁵. However, at SP concentrations above 4 μ M, the MST signal revealed the formation of EfTu aggregates and this effect appeared specific to the interaction of SP with EfTu since it was not observed with another and unrelated protein, the amidase AmiC. Because of the denaturation step used to recover SP-bound EfTu by the technique employed by Mijouin *et al.*⁵, it was impossible to know whether EfTu was initially in monomeric or multimeric forms when it was associated to SP. However, in the former study, the initial interaction of SP occurred in the living bacterium, *i.e.* in the complex membrane environment, whereas for MST, the interaction of SP with EfTu was promoted in an artificial buffer in the absence of lipids and other membrane proteins and, in these conditions, SP would require higher concentrations to promote EfTu multimerization or the contribution of unknown chaperones. Nevertheless, it has been previously demonstrated that at high concentrations EfTu can high molecular weight polymers⁹.

The potential insertion of EfTu in membranes and the effect of SP on this process were investigated using liposomes formed on the basis of the principal phospholipids present in the *B. cereus* cytoplasmic membrane²⁷. EfTu was found to be associated with the first fractions of the sucrose gradient where liposomes were also accumulating after ultracentrifugation. Moreover, as hypothesized, SP increased the association of EfTu with liposomes, suggesting that the peptide would stabilize and/or anchor EfTu within the lipid bilayer. These results are consistent with microscopic studies and western blot experiments, except that in the absence of SP no association with EfTu was detected. This difference could be explained either by the difficulty to visualize the lower amount of EfTu associated with the membrane in control conditions, the existence of accessory proteins in the membrane of living bacteria inhibiting the binding of EfTu in its native form and/or by differences of conformational changes and membrane affinity of EfTu. Indeed, as previously suggested by Dallo *et al.*¹⁵, a key point in the association of EfTu to the membrane should be the occurrence of a conformational change. Molecular modeling revealed that EfTu, which is normally presented as a globular protein, could unfold generating a more elongated structure. If such a configuration change was initiated before EfTu was exported, it could also help its translocation through MscL. It was found that SP was able of binding at the basis of the neck between the EfTu polar head (domain I) and the first hydrophobic domains II. In this configuration, domains II and III are aligned and the size of the resulting barrel is the same as in outer membrane porins, such as OmpW, OmpX or OprF. Moreover, as observed by bioinformatics study, there is a high sequence homology with EfTu domains II and III and the transmembrane domains of porins suggesting that the molecule could easily insert into a membrane bilayer as observed during proteoliposome formation studies. In agreement with MST experiments, *in silico* studies even suggested that EfTu could stabilize in the membrane as a multimeric pore-like structure. Because of their size, EfTu polymers should be unable to cross the bacterial wall and S-layer. Indeed, mechanisms required for macro-molecules and hyperstructures to cross the peptidoglycan wall of Gram-positive bacteria remain hypothetical but appear very limitative³³. Moreover, although pores of 2.5 to 3.5 nm diameter, allowing the passage of small peptides such as SP have been observed in the S-layer³⁴, they should represent a barrier for the passage of EfTu polymers. For those reasons, we hypothesize that the interaction of SP with EfTu should occur in the periplasmic area.

Taken together, these results allow to design a functional mechanism of action of SP in *B. cereus* through interaction with EfTu. Bacteria need to adapt to an almost unlimited number of signals but their genome can only encode a limited number of proteins. However, during their very long evolution, they developed an extreme protein fitting mechanism that lead to the production of moonlighting proteins. Some of them, such as EfTu, would be exported in the microenvironment and act as environmental sensor. Hence EfTu should be exported through the membrane by MscL. In the absence of an exogenous ligand, EfTu would remain soluble, presumably monomeric, and unable to associate with the bacterial membrane. The binding of SP to EfTu should induce conformational changes, presumably multimerization, and finally interaction with the membrane. The following transduction process leading to the bacterial response remains to be investigated but the potential for EfTu to form pore-like structures suggests that EfTu would promote a bacterial response in this way. With this in mind, it is interesting to note that high concentrations of SP have been shown to exert antimicrobial properties through the formation of pore-like structure³⁵ whereas, as discussed herein, this peptide is unable to cross the plasma membrane by itself but could generate pores through interaction with EfTu. Finally, it should be noticed that EfTu is also expressed by eukaryotic cells, namely at the mitochondrial level, and that in eukaryotes questions regarding the mechanism of action of SP are still open as SP and Neurokinin receptors have limited specificity³⁶ and we can hypothesize unknown function of EfTu as accessory receptor.

Methods

Bacterial strains and growth conditions. *Bacillus cereus* MFP01 was obtained by swabbing the skin of a human donor⁴. This strain was characterized using API[®] strips, 16S ribosomal RNA gene sequencing and whole proteome analysis by MALDI mass spectrometry and Biotyper^(R) analysis. Bacteria were grown at 37 °C in Luria-Bertani (LB). For these studies, bacteria collected at the end of the exponential growth phase were diluted in fresh broth. Gadolinium chloride (GdCl₃) (1 mM in sterile physiological water - NaCl 0.9%), or an equivalent volume of NaCl 0.9% was added at the onset of the culture. Bacteria were grown until the beginning of the log growth phase (2 h) and were harvested by centrifugation (7,000 × g) or subsequently exposed to Substance P (10⁻⁶ M in LB) until they reached the early stationary phase. Control studies were realized by exposing bacteria to the reversed sequence peptide of SP that was shown to have no effect on *B. cereus* growth, virulence and biofilm formation activity⁵. Before use, bacteria were washed 3 times with sterile physiological water to remove any trace of free peptide. The bacterial density and the absence of contamination were controlled by plating. The viability of the bacteria under the different culture conditions was controlled in preliminary studies (data not shown). Substance P (SP) and the reversed sequence peptide (SPrev) were obtained from Polypeptides (Strasbourg, France). Gadolinium chloride (GdCl₃) was obtained from Sigma-Aldrich (Saint-Quentin Fallavier, France).

EfTu and EfTu antibodies. All experiments were realized using the full 397 amino acids *Pseudomonas aeruginosa* EfTu (UniProtKB/Swiss-Prot: P09591). As previously described⁵, the protein was produced by cloning in *Escherichia coli* by use of a synthetic optimized codon (MWG Operon) containing the leader sequence MHHHHHSSGVDLGTENLYFQ*⁵ to provide a cleavable 6*His tag. This was cloned into the NcoI and HindIII restriction sites of the pET-Duet1 vector (Novagen) and transformed into *E. coli* Rosetta2 (DE3) (Novagen). Proteins from mid-log growth phase bacteria were purified at 4 °C using a 1 mL HisTrap crude FF column and a Superdex 200 16/600 hr column (GE Healthcare) associated to an ÄKTApurifier system (GE Healthcare). The protein was characterized by Matrix Assisted Laser Desorption Ionization Time-of-Flight mass spectrometry (MALDI-TOF/TOF) using an AutoFlex III mass spectrometer (Bruker Daltonics). MS peak list was generated using the FlexAnalysis software and submitted for peptide mass fingerprinting using the integrated software Biotoools (Version 3.2). The NCBI data base was searched using the online MASCOT software and statistical sequences analyses were realized using the probability-based Mowse score. EfTu polyclonal antibodies were produced in rabbit by Biogalenys SAS (Miserey, France) by immunisation against the *Pseudomonas aeruginosa* EfTu protein. The protein was used without coupling to an epitope and injected in the presence of Freund's adjuvant (Sigma-Aldrich). Specificity of the antiserum was controlled by western blot analysis over a total *B. cereus* MFP01 protein extract. The unique detected ligand (EfTu) was identified by MALDI TOF/TOF analysis⁵.

Confocal laser scanning microscopy (CLSM). Whole bacteria previously exposed to SP or SPrev (used as a control) and adsorbed on glass slides were fixed in 4% paraformaldehyde and 0.1% glutaraldehyde in PBS for 1 h in ice. After rinsing with phosphate buffered saline (PBS) they were incubated with rabbit *P. aeruginosa* EfTu antibodies. EfTu. Primary antibodies were diluted to 1:100 in PBS and incubated at room temperature for 1 h. After rinsing in PBS, slides were incubated with Alexa 488-conjugated goat anti-rabbit IgG (ThermoFisher Scientific, Illkirch, France) at room temperature for 1 h. All incubation steps were realized in the absence of permeabilization buffer or adjuvant to avoid penetration of the bacterial cytoplasm by the antibodies. Specificity of the labelling was controlled by preabsorption of the EfTu antibodies with *P. aeruginosa* EfTu (10⁻⁶ M). Slides were examined under a confocal laser scanning microscope (CLSM 710 confocal laser-scanning microscope, Zeiss, Jena, Germany).

Transmission electron microscopy. Control and SP-treated bacteria were fixed using 4% paraformaldehyde and 0.1% glutaraldehyde in PBS for 1 h in ice, rinsed and then embedded in gelatine. The samples were cut into small cubes (1 mM³) and cryo-protected by incubation in 2.3 M sucrose in 0.1 M sodium phosphate buffer pH 7.4 during 4 h at 4 °C. For cryo-sectioning, pins with frozen cubes containing bacteria were mounted on a cryo-ultramicrotome. Bacterial blocks were trimmed at -90 °C with a cryotrim-diamond knife (Diatome, Biel, Switzerland) and ultrathin cryo-sections, 80 nm thick, were cut at -110 °C with an immune-diamond knife (Diatome). Sections were picked up with a drop of 2.3 M sucrose warmed to room temperature, and transferred onto a Formvar film-coated, carbon-stabilised 100 mesh copper finder grid (Electron Microscopy Sciences, Hatfield, PA, USA). First, the grids were washed 5 times in PBS for 2 min each, then incubated for 30 min in PBS containing 1% BSA (Aurion, Wageningen, The Netherlands) as a blocking step. Sections were floated for 1 h on a drop of primary antibody, rabbit EfTu antibodies 1:100 in PBS containing 1% BSA. After washing with 0.1% BSA in PBS, the samples were incubated for 1.5 h with 10 nm gold-conjugated secondary goat anti-rabbit antibodies (Aurion) diluted to 1:40 in 1% BSA/PBS. Ultrathin cryo-sections were then fixed in 1% glutaraldehyde in PBS for 5 min to further stabilise them, followed by 6 washes in distilled water, 2 min each. Finally, the cryo-sections were embedded in a thin film of methylcellulose containing 0.4% uranyl acetate and air-dried for 5 min. The grids were mounted on an electron microscopy sample holder and inserted into G Orptis 11 Camera Opus 400 Gatan scanning transmission electron microscopy. Specificity of the labelling was controlled by preabsorption of the EfTu antibodies with *P. aeruginosa* EfTu (10⁻⁶ M).

Quantitative reverse transcription-PCR (qRT-PCR). Expression of EfTu mRNAs was quantified by qRT-PCR using a protocol adapted from Guyard-Nicodème *et al.*³⁷. Briefly, two volumes of RNAProtect bacteria reagent (Qiagen, Hilden, Germany) were added to 5.10⁹ bacteria collected in early stationary phase. RNAs were extracted with the RNeasy Midi Kit and RNase-Free DNase Set (Qiagen). Residual DNAs were eliminated by acid phenol treatment. The absence of DNA was confirmed by verifying that PCR reactions failed without prior cDNA synthesis. RNAs were non-specifically converted to single-stranded cDNAs using the High Capacity

cDNA Archive Kit (Applied Biosystems). mRNAs of interest were quantified by real-time PCR amplification of their cDNAs. Primers (Table 1) were designed with Primer Express 3 software in order to have a T_m between 58 to 60 °C. Each primer pair was validated by verifying that the PCR efficiency E was above 0.95, and that a single PCR product was obtained with each expected T_m . PCR reactions were performed in triplicate with the 7300 Real Time PCR System apparatus (Applied Biosystems, Illkirch, France). The 25 μ L reactions contained 12.5 μ L of SYBR Green PCR Master Mix (including AmpliTaq Gold DNA Polymerase, Applied Biosystems), 900 μ M of each primer, and cDNAs generated from 0.01 ng of total RNA. The conditions were 95 °C for 10 min for polymerase activation, and 40 cycles at 95 and 60 °C for 60 and 30 s, respectively. ROX dye was used as passive reference to normalize for non-PCR related fluorescence variations. The relative quantification of EfTu mRNAs was obtained by the comparative C_t ($2^{-\Delta\Delta C_t}$) method³⁸, using 16S rRNA as endogenous control.

EfTu western blot quantitation. Cultures of *B. cereus* were exposed to SP_{prev} (control) or SP as previously described⁷. Extracellular extracts were obtained by centrifugation at $7,000 \times g$ for 10 min and filtration on 0.22 μ M disposable filter units. Intracellular extracts were obtained by solubilizing the bacteria in 6 mL of non-denaturing lysis buffer (Tris-HCl 50 mM pH 8, EDTA 4 mM, NaCl 137 mM, glycerol 10% (v/v), Triton X-100 1% (v/v), Phenylmethylsulfonyl-fluoride 1 mM) and supplemented with a protease inhibitors cocktail (Boehringer, Reims, France). Bacterial lysis was completed by sonication using short pulses (1 min) on ice. The cell lysate was centrifuged at $13,000 \times g$ at 4 °C for 10 min to remove unbroken cells. For both extracellular and intracellular extracts, proteins were precipitated by 10% trichloroacetic acid (TCA, v/v) overnight on ice and subsequently harvested by centrifugation at $13,000 \times g$ for 20 min at 4 °C. Extracted proteins were washed three times in cold acetone, dried for 1 h at room temperature and then dissolved in rehydration buffer in a final volume of 350 μ L as previously described³⁹. The protein concentration was determined by Bradford assay. Proteins were separated on 12% w/v polyacrylamide 1D gel SDS-PAGE. For Western-Blot, SDS-PAGE separated proteins were transferred onto nitrocellulose membranes at 50 mA for 1 h in TRIS base (192 mM) transfer buffer containing glycine (14.5% g/L w/v) and methanol (20% v/v) using a BioRad Mini TransBlot Electrophoretic Transfer Cell system. Membranes were then air-dried and immersed for 2 h in blocking buffer (Tris buffer saline (TBS): 50 mM, 150 mM NaCl, 5% whole milk). Membranes were incubated with primary antibody raised against *Pseudomonas aeruginosa* EfTu⁸ 1:100 in blocking buffer at room temperature for 2 h while shaking. After incubation, the blot was washed 3 times in 1x TBS supplemented with 0.05% (w/v) Tween 20 for 30 min and incubated for 1.5 h while shaking with secondary antibody diluted to 1/5,000 (goat anti-rabbit IgG alkaline phosphatase conjugate, Bio-Rad, Marnes-la-Coquette, France). Electrophoretic bands were detected using an alkaline phosphatase conjugate substrate kit (Biorad). Pure *P. aeruginosa* EfTu was used as positive control, and the 35.5 kDa protein *Rhodococcus erythropolis* Qsda³⁹ was used as negative control. The density of immunoreactive bands was analyzed by the ImageQuant TL software.

Cytotoxicity studies. The effect of GdCl₃ on the cytotoxicity of control and SP treated bacteria was studied using the HaCaT keratinocytes cell line (Cell Line Services, Eppelheim, Germany). Cells grown at 37 °C in 5% CO₂ atmosphere in Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM, Lonza) were starved of antibiotics 24 h before infection assays. Cells were used between passages 41 and 65. Cell death was quantified by measurement of lactate dehydrogenase (LDH) using the Cytotox 96 assay (Promega, Charbonnières, France).

Biofilm formation studies. After an overnight preculture in LB at 37 °C, *B. cereus* MFP01 was inoculated at OD₅₈₀ = 0.08 in LB medium and subcultured for 2 h in the absence or presence of GdCl₃ (1 mM). SP (1 μ M final concentration) was added, and bacteria were grown for an additional 1 h. Bacteria were then washed and adjusted to an OD₅₈₀ of 0.1 in 0.9% NaCl supplemented or not with GdCl₃ and/or SP (1 μ M). The bacterial suspensions were then used to study biofilm formation under static conditions at 37 °C in 96-well plates. Each well was filled with 100 μ L of inoculum in LB broth and then incubated at 37 °C. After 24 h, the culture medium of each well was removed, and washed three times with 200 μ L of sterile phosphate-buffered saline. The biofilm formed in each well was stained with 100 μ L of 1% crystal violet solution. After 10 min of staining, each well was washed three times with deionized water (10 min per wash). After the last wash, the plate was air dried for 30 min. 100 μ L of 95% ethanol was added to each well to dissolve its biofilm. The optical density (OD) of each well at 560 nm was recorded using a microplate spectrophotometer. Each assay was performed in triplicate.

Microscale thermophoresis. Bacterial EfTu was labeled using the RED-NHS Labeling kit (NanoTemper Technologies, Munich, Germany). The labeling reaction was performed according to the manufacturer's instructions in the supplied labeling buffer by using EfTu 20 μ M at a molar dye:protein ratio \approx 2:1 and over an incubation time of 30 min. Unreacted dye was removed with the supplied dye removal columns equilibrated with MST buffer (50 mM Tris-HCl pH 7.5, 150 mM NaCl, 10 mM MgCl₂). The label/protein ratio was determined by photometry at 650 and 280 nm. Typically, a ratio of 0.8 was achieved.

EfTu or AmiC were respectively adjusted to 8 nM and 62 nM with MST buffer (50 mM Tris-HCl pH 7.5, 150 mM NaCl, 10 mM MgCl₂) supplemented with 0.05% Tween-20. SP was dissolved in MST buffer supplemented with 0.05% Tween-20. A series of twofold dilutions was prepared in the same buffer to obtain SP concentrations ranging from 31 nM to 1 mM. Each SP dilution was then mixed with one volume of EfTu or AmiC dilution, leading to a final protein concentration of 4 and 31 nM, respectively, and final ligand concentrations of half the ranges above, *i.e.* 15.5 nM to 0.5 mM. After 5 min incubation, followed by centrifugation at $10,000 \times g$ for 10 min, approximately 4 μ L of each solution was filled into Monolith NT Premium coated Capillaries K005 (NanoTemper Technologies GmbH, Munich, Germany). Thermophoresis was measured using a Monolith NT.115Pico instrument (NanoTemper Technologies GmbH) at an ambient temperature of 25 °C with 5 s/30 s/5 s laser off/on/off times, respectively. Instrument parameters were adjusted to 20% LED power and medium MST power. Data of three independently pipetted measurements were analyzed (NT.Analysis software version

1.5.41, NanoTemper Technologies) using the signal from Thermophoresis + T-Jump. The data were fitted using GraphPad Prism version 5, and thermophoresis figures were directly generated using this software.

Eftu insertion into liposomes. Pure lipids (1,2-dioleoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine PE, 1,2-dioleoyl-sn-glycero-3-phosphoglycerol PG and 1',3'-bis[1,2-dioleoyl-sn-glycero-3-phospho]-sn-glycerol = cardiolipin CL) were purchased as chloroform solutions (Avanti Polar Lipids, Alabaster, USA). For liposome preparation, the desired amount of lipids (20 mg total): 40% PE, 40% PG, 20% CL, was transferred to a glass vessel and the chloroform was evaporated under nitrogen flux in a fume hood. Residual chloroform was then discarded under vacuum in a freeze dryer under 0.055 mbar atmosphere at -55°C for 12 hrs. Dried lipids were suspended as multi-lamellar vesicles to a final concentration of 20 mg/mL in Tris-HCl 50 mM pH 7.4, NaCl 150 mM, MgCl₂ 10 mM. A suspension of large unilamellar vesicles (LUVs) was obtained by extrusion, successively using 200 nm and 100 nm nucleopore polycarbonate membranes (Sigma-Aldrich, Saint-Quentin Fallavier, France), mounted between two semi-chambers (Avanti Polar Lipids) in accordance with the manufacturer's instructions. Monomodal suspension of LUVs was obtained with a mean hydrodynamic diameter of 120 nm measured by dynamic light scattering analysis (Wyatt, Santa Barbara, USA). Polydispersity was typically 15%.

Liposomes were first destabilized by adding 0.6 mM Triton X100 (Sigma-Aldrich). This detergent concentration yielded an isotropic solution of mixed phospholipid-detergent micelles. Protein insertion in the liposomes-Triton X100 was then obtained by adding Eftu for 1 hour at 21°C in the absence and in the presence of SP. As described by Geertsma *et al.*²⁶, a protein/lipid ratio of 1/20,000 mol/mol was chosen. In the present study, the actual ratio of Eftu in contact with liposomes (estimated as lipids) varied between 38 and 48 ng Eftu/mg of lipids. Eftu-RED-NHS-tween 20 was mixed with liposomes in 0.5 mL of buffer Tris-HCl 50 mM pH 7.4, NaCl 150 mM, MgCl₂ 10 mM in Eppendorf tubes in the presence or the absence of 20 nmoles SP. Detergents (Triton X100 and Tween 20) were removed by four successive additions of 100 mg of biobeads (Biorad, Marnes la Coquette, France) to the 0.5 mL protein/lipid/detergent mixture. During detergent removal, the proteins spontaneously associated with lipids to form proteoliposomes.

Proteoliposomes formed by Eftu with and without SP were purified on a sucrose gradient in order to quantify protein insertion. We used a 10 mL discontinuous sucrose gradient (10 to 40% sucrose in buffer Tris-HCl 50 mM pH 7.4, NaCl 150 mM, MgCl₂ 10 mM). The proteoliposome solution obtained after detergent removal was loaded on top of the gradient. This gradient was centrifuged for 15 h at $200\,000 \times g$ (70Ti rotor, Beckman Optima 170) at 4°C . After centrifugation, the 10 mL gradient was split into 14 fractions (700 μL each) and the amount of recombinant Eftu-RED-NHS of each fraction was assessed by fluorescence spectrophotometry (TECAN Spark 20M, fluorescence excitation wavelength 620 ± 20 nm, emission wavelength 670 ± 20 nm, gain 200). Lipid concentration was measured using 8-Anilino-1-naphthalenesulfonic acid (ANS, Sigma USA) fluorescent dye. A calibration curve (from 0 to 0.5 mg/mL) of aliquots of the liposome was first carried out using a 1/500 dilution of a 0.23% ANS stock (fluorescence excitation wavelength 310 ± 8 nm, Emission wavelength 460 ± 8 nm, gain 2,000) as explained in Cortes *et al.*⁴⁰. Then the same 1/500 ANS dilution was applied to the Eftu-liposome and lipid concentration was deduced from the fluorescent calibration curve. The fluorescence was quantified using a black, 96-well Greiner microtiter plate (Dominique Dutscher, France) and a Clariostar spectrophotometer (BMG, USA).

Molecular modeling. All calculations were realized using a DELL PowerEdge T420 computer equipped with 4 hard disks (4 To each leading to 12 To under RAID5). The FASTA amino acid sequence of the *B. cereus* Eftu was obtained from UniprotKB (A0A0G8DYE7_BACCE). Its 3D structure was calculated by alignment over *Escherichia coli* Eftu RCSB 1EFC⁴¹. The 3D structure of OprF, OmpX and OmpW was generated the same way using as pattern the RCSB files 4RLC, 2M06 and 2F1T. RaptorX Structure Prediction⁴² was used to predict proteins structures and visualized using Python Molecular Viewer V1.5.6. Folded and unfolded Eftu structures generated by PyMOL⁴³ were submitted to CABS-flex server analysis. Energy distribution (tension) into the two forms was further calculated using EXPASY Pro-SA. Alignment of the two Eftu barrels with the trans-membrane region of OmpW and OprF was realized using RaptorX Structure Alignment^{44,45}. The hydrophobicity profile of the transmembrane region of OmpX, OmpW and OprF was compared to that the aligned two barrels region of unfolded Eftu using ExPASy ProtScale and the hydrophobicity profiles were calculated according to Kyte and Doolittle⁴⁶. Docking studies were realized using AutoDock 4.2⁴⁷ and PDB files of both folded and unfolded *B. cereus* Eftu structures. Water was subtracted and after hydrogens addition polar hydrogens were merged and gasteiger charges were added. Results were generated using the Lamarckian Genetic Algorithm of AutoDock 4.2. The formation of Eftu homopolymers was studied using GalaxyWEB GalaxyHomomer^{48,49}.

Statistical analysis. All values were calculated over a minimum of 3 independent experiments. Except for MST graphs which were analyzed using GraphPad Prism version 5 and an internal software, the non-parametric Mann-Whitney test was used to compare the means within the same set of experiments.

References

1. Bottone, E. *Bacillus cereus*, a volatile human pathogen. *Clin. Microbiol. Rev.* **23**, 382–398 (2010).
2. Schoeni, J. L. & Wong, A. C. *Bacillus cereus* food poisoning and its toxins. *J. Food. Prot.* **68**, 636–648 (2005).
3. Veyseyre, F., Fourcade, C., Lavigne, J. P. & Sotto, A. *Bacillus cereus* infection: 57 case patients and a literature review. *Med. Mal. Infect.* **11-12**, 436–440 (2015).
4. Hillion, M. *et al.* Comparative study of normal and sensitive skin aerobic bacterial populations. *MicrobiologyOpen* **2**, 953–961 (2013).
5. Mijouin, L. *et al.* Effects of a skin neuropeptide (Substance P) on cutaneous microflora. *PLoS One* **8**, e78773 (2013).
6. Severini, C., Improta, G., Falconieri-Erspamer, G., Salvadori, S. & Erspamer, V. The tachykinin peptide family. *Pharmacol. Rev.* **54**, 285–322 (2002).

Mechanism of action of the moonlighting protein EfTu as a Substance P sensor in *Bacillus cereus*

www.nature.com/scientificreports/

7. Cizza, G. *et al.* and the POWER Study Group. Elevated neuroimmune biomarkers in sweat patches and plasma of premenopausal women with major depressive disorder in remission: the POWER study. *Biol. Psychiatry*. **64**, 907–911 (2008).
8. N'Diaye, A. *et al.* Effect of Substance P in *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* virulence: Implication for skin homeostasis. *Front. Microbiol.* **7**, 1–15 (2016).
9. Beck, B. D. Polymerization of the bacterial elongation factor for protein synthesis, EF-Tu. *Eur. J. Biochem.* **97**, 495–502 (1979).
10. Amblee, V. & Jeffery, C. J. Physical features of intracellular proteins that moonlight on the cell surface. *PLoS One* **10**, e0130575 (2015).
11. MoonProt <http://www.moonlightingproteins.org/> Jeffery Lab University of Illinois at Chicago MBRB Rm. 4260.
12. Chung, M. C. *et al.* *Bacillus anthracis* interacts with plasminogen to evade C3b-dependent innate immunity. *PLoS One* **6**, e18119 (2011).
13. Granato, D. *et al.* Cell surface-associated elongation factor Tu mediates the attachment of *Lactobacillus johnsonii* NCC533 (La1) to human intestinal cells and mucins. *Infect. Immun.* **72**, 2160–2169 (2004).
14. Zipfel, C. *et al.* Perception of the bacterial PAMP EF-Tu by the receptor EFR restricts *Agrobacterium*-mediated transformation. *Cell* **125**, 749–760 (2006).
15. Dallo, S. F., Kannan, T. R., Blaylock, M. W. & Baseman, J. B. Elongation factor Tu and E1 beta subunit of pyruvate dehydrogenase complex act as fibronectin binding proteins in *Mycoplasma pneumoniae*. *Mol. Microbiol.* **46**, 1041–1051 (2002).
16. Dallo, S. F. *et al.* Association of *Acinetobacter baumannii* EF-Tu with cell surface, outer membrane vesicles, and fibronectin. *ScientificWorld J.* **2012**, 128705 (2012).
17. Kunert, A. *et al.* Immune evasion of the human pathogen *Pseudomonas aeruginosa*: elongation factor Tuf is a factor H and plasminogen binding protein. *J. Immunol.* **179**, 2979–2988 (2007).
18. Whitney, J. C. *et al.* An interbacterial NAD(P)(+) glycohydrolase toxin requires elongation factor Tu for delivery to target cells. *Cell* **163**, 607–619 (2015).
19. Dagorn, A. *et al.* Gamma-aminobutyric acid acts as a specific virulence regulator in *Pseudomonas aeruginosa*. *Microbiology* **159**, 339–351 (2013).
20. Berrier, C., Garrigues, A., Richarme, G. & Ghazi, A. Elongation Factor Tu and DnaK are transferred from the cytoplasm to the periplasm of *Escherichia coli* during osmotic downshock presumably via the mechanosensitive channel MscL. *J. Bacteriol.* **182**, 248–251 (2000).
21. N'Diaye, A. *et al.* Substance P and Calcitonin Gene-Related Peptide: Key regulators of cutaneous microbiota homeostasis. *Front. Endocrinol.* **8**, 15 (2017).
22. N'Diaye, A. R. *et al.* Skin - bacteria communication: Involvement of the neurohormone Calcitonin Gene Related Peptide (CGRP) in the regulation of *Staphylococcus epidermidis* virulence. *Sci. Reports* **6**, 35379 (2016).
23. Berrier, C., Coulombe, A., Szabo, I., Zoratti, M. & Ghazi, A. Gadolinium ion inhibits loss of metabolites induced by osmotic shock and large stretch-activated channels in bacteria. *Eur. J. Biochem.* **206**, 559–565 (1992).
24. Jerabek-Willemsen, M. *et al.* Microscale thermophoresis: Interaction analysis and beyond. *J. Mol. Struct.* **1077**, 101–113 (2014).
25. Breitsprecher, D. *et al.* Aptamer binding studies using microscale thermophoresis. *Meth. Mol. Biol.* **1380**, 99–111 (2016).
26. Geertsma, E. R., Nik Mahmood, N. A. B., Schuurman-Wolters, G. K. & Poolman, B. Membrane reconstitution of ABC transporters and assays of translocator function. *Nat. Protocol* **3**, 256–266 (2008).
27. Epand, R. F., Savage, P. B. & Epand, R. M. Bacterial lipid composition and the antimicrobial efficacy of cationic steroid compounds (Ceragenins). *Biochim. Biophys. Acta* **1768**, 2500–2509 (2007).
28. Keire, D. A. & Fletcher, T. G. The conformation of Substance P in lipid environments. *Biophys. J.* **70**, 1716–1727 (1996).
29. Defeu Soufo, H. J. *et al.* Bacterial translation elongation factor EF-Tu interacts and colocalizes with actin-like MreB protein. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **107**, 3163–3168 (2010).
30. Defeu Soufo, H. J., Reimold, C., Breddermann, H., Mannherz, H. G. & Graumann, P. L. Translation elongation factor EF-Tu modulates filament formation of actin-like MreB protein *in vitro*. *J. Mol. Biol.* **427**, 1715–1727 (2015).
31. Lathé, W. C. & Bork, P. Evolution of tuf genes: ancient duplication, differential loss and gene conversion. *FEBS Lett.* **502**, 113–116 (2001).
32. Perozo, E. Gating prokaryotic mechanosensitive channels. *Mol. Cell Biol.* **7**, 109–119 (2006).
33. De la Fuente-Núñez, C., Mertens, J., Smit, J. & Hancock, R. E. W. The bacterial surface layer provides protection against antimicrobial peptides. *Appl. Environ. Microbiol.* **78**, 5452–5456 (2012).
34. Brown, L., Wolf, J. M., Prados-Rosales, R. & Casadevall, A. Through the wall: extracellular vesicles in Gram-positive bacteria, mycobacteria and fungi. *Nat. Rev. Microbiol.* **13**, 620–630 (2015).
35. Kowalska, K., Carr, D. B. & Lipkowski, A. W. Direct antimicrobial properties of Substance P. *Life Sci.* **71**, 747–750 (2002).
36. Steinhoff, M. S., von Mentzer, B., Geppetti, P., Pothoulakis, C. & Bunnett, N. W. Tachykinins and their receptors: contributions to physiological control and the mechanisms of disease. *Physiol. Rev.* **94**, 265–301 (2014).
37. Guyard-Nicodème, M. *et al.* Outer membrane modifications of *Pseudomonas fluorescens* MF37 in response to hyperosmolarity. *J. Proteome Res.* **7**, 1218–1225 (2008).
38. Livak, K. J. & Schmittgen, T. D. Analysis of relative gene expression data using real time quantitative PCR and the 2^{(-Delta Delta C(T))}. *Methods* **25**, 402–408 (2001).
39. Barbey, C. *et al.* Catabolic pathway of gamma-caprolactone in the biocontrol agent *Rhodococcus erythropolis*. *J. Proteome Res.* **11**, 206–216 (2012).
40. Cortes, S., Barette, C., Beroud, R., De Waard, M. & Schaack, B. Functional characterization of cell-free expressed Kv1.3 channel using a voltage-sensitive fluorescent dye. *Protein Expr. Purif.* **145**, 94–99 (2018).
41. Song, H., Parsons, M. R., Rowsell, S., Leonard, G. & Phillips, S. E. Crystal structure of intact elongation factor EF-Tu from *Escherichia coli* in GDP conformation at 2.05 Å resolution. *J. Mol. Biol.* **285**, 1245–1256 (1999).
42. Källberg, M. *et al.* Template-based protein structure modeling using the RaptorX web server. *Nature Protocols* **7**, 1511–1152 (2012).
43. The PyMOL Molecular Graphics System, Version 2.0 Schrödinger, LLC. <https://www.schrodinger.com/pymol>.
44. Wang, S., Peng, J. & Xu, J. Alignment of distantly related protein structures: algorithm, bound and implications to homology modeling. *Bioinformatics* **27**, 2537–2545 (2011).
45. Wang, S., Ma, J., Peng, J. & Xu, J. Protein structure alignment beyond spatial proximity. *Sci. Rep.* **3**, 1448 (2013).
46. Kyte, J. & Doolittle, R. F. A simple method for displaying the hydropathic character of a protein. *J. Mol. Biol.* **157**, 105–132 (1982).
47. Morris, G. M. *et al.* Autodock4 and AutoDockTools4: automated docking with selective receptor flexibility. *J. Comput. Chem.* **16**, 2785–2791 (2009).
48. Ko, J., Park, H., Heo, L. & Seok, C. GalaxyWEB server for protein structure prediction and refinement. *Nucleic Acids Res.* **40**, W294–W297 (2012).
49. Shin, W.-H., Lee, G. R., Heo, L., Lee, H. & Seok, C. Prediction of protein structure and interaction by GALAXY protein modeling programs. *Bio. Design* **2**, 1–11 (2014).

Acknowledgements

We wish to thank Isabelle Guenon, Magalie Barreau and Olivier Maillot for technical assistance. This research was exclusively financed by public funds. A. N'diaye was recipient of a doctoral fellowship from the French Ministry of Research (MRT). This work was supported by grants from Evreux Porte de Normandie, the Région Normandie and European Union (FEDER).

Author Contributions

A.R. N.D. and V.B. performed most of the experiments, analyzed the data and contributed to the manuscript. P.-J.R. realized molecular modeling studies. T.C. assisted for microscale thermophoresis. S.D. helped for densitometry analysis. B.S. conceived and realized membrane liposomes insertion studies. O.M. assisted with liposomes insertion studies. O.L. supervised microscale thermophoresis and analyzed the data. S.C. assisted with experiments analysis and manuscript writing. M.G.J. managed the study and wrote the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Additional Information

Competing Interests: The authors declare no competing interests.

Publisher's note: Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons license, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons license and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© The Author(s) 2019

Curriculum Vitae

Valérie Borrel

04-06-1990
3 rue de la Glacière
76 000 Rouen
06.30.04.18.52
valerie.borrel@gmail.com

Curriculum Vitae



Formation

- 2016/2019** Doctorat en Microbiologie
- 2013/2015** Master Biosciences Microbiologie, Mention Assez Bien
- 2010/2013** Licence SVTE (Sciences de la Vie, de la Terre et de l'Environnement) filière B2MCP (Biochimie, Biologie Moléculaire et Cellulaire, Physiologie), Mention Assez Bien
- 2008/2010** PCEM1 (premier cycle d'étude de médecine 1)
- 2008** Baccalauréat Scientifique, option sciences de la Vie et de la Terre (SVT), Mention Assez Bien

Expériences Professionnelles

- 2018** Vacataire enseignement à l'IUT d'Evreux (60h) TP de microbiologie en GB1
- 2016/2019** Doctorante en Microbiologie au LMSM (Laboratoire de Microbiologie, Signaux et Microenvironnement)
Sujet : Impact du microenvironnement sur la virulence et la formation de biofilm de *Cutibacterium acnes*
Directeur de thèse : Marc Feuilloy, Co-encadrant : Yoan Konto-Ghiorghi
- 2015/2016** Technicienne de recherche au LMSM (6 mois)
Sujet : Etude de l'effet de l'Eau d'Uriage et de l'Eau d'Uriage supplémentée en Teflose® sur la croissance et la cytotoxicité de deux souches acnéiques de *Propionibacterium acnes* issues de peau humaine.
- 2015** Stage au LMSM (6 mois)
Sujet du stage : Etude de l'effet pro-virulent de l'adrénaline et de la substance P chez *Enterococcus faecalis*.
Maîtres de stage : Nathalie Connil et Kelly Biaggini
- 2014** Stage au LMSM en partenariat avec le laboratoire ECODIV (Etude et Compréhension de la bioDiversité) (3 mois)
Sujet du stage : Influence d'une espèce graminéenne prairiale, *Holcus lanatus*, sur les communautés bactériennes dénitrifiantes du sol dans un contexte de variations de durée d'engorgement en eau et pour différentes modalités de restauration de sols prairiaux.
Maîtres de stage : Laurent Quillet et Estelle Langlois
- Stage au laboratoire PBS (Polymères, Biopolymères, Surfaces) (15 jours)
Sujet du stage : Extraction des lipides des membranes internes et externes de *Pseudomonas aeruginosa*.
Maîtres de stage : Imen Abbes et Stéphane Alexandre
- 2013** Stage en laboratoire d'analyse médicale (1 mois)
Sujet du stage : Initiation à la bactériologie et à la mycologie en laboratoire de ville
Maître de stage : Dominique Renard

Compétences spécifiques

Microbiologie :

- Identification bactérienne (test oxydase, catalase, d'agglutination, coloration de Gram, galerie API)
- Réalisation d'antibiogramme
- Détection et dénombrement de microorganismes par méthodes de milieux chromogènes, méthode MUG/EC, ReadyCult Coliformes
- suivis de croissance (Bioscreen C, SAFAS)
- tests physiologiques (activité hémolytique, activité gélatinase, hydrophobicité, autoaggrégation)
- Microscopie confocale / à épifluorescence

Informatique :

- MS Office
- Logiciel R
- Past3
- Blast
- Seaview
- COMSTATS
- ImageJ
- Zen

Biologie cellulaire :

- culture cellulaire
- tests de cytotoxicité (dosage de la LDH, coloration au rouge neutre)
- test de translocation
- mesure de la TER (résistance transépithéliale)
- test d'adhésion et d'invasion
- étude de la migration cellulaire
- cytométrie en flux

Biochimie :

- Spectrophotométrie
- Spectrométrie de masse
- thermophorèse à micro-échelle
- Extraction de lipides
- Extraction de protéines
- Enzymologie
- tests ELISA

Biologie moléculaire :

- PCR et qPCR
- Extraction d'ADN, Extraction plasmidique
- Transfert par transformation

Compétences transversales

Langue : Anglais

Ecrit 
 Lu 
 Parlé 

Pédagogie :

Enseignement
Encadrement de stagiaires

Communication :

Réalisation de posters scientifiques
Présentations orales de résultats scientifiques
Rédaction d'articles scientifiques
Vulgarisation de données scientifiques

Formations :

habilitation à la conduite d'autoclave
risques biologiques
risques chimiques
chargé d'évacuation

Autres :

Capacités d'analyse et de synthèse
Autonomie et rigueur
Veille bibliographique
Organisation et planification

Informations complémentaires

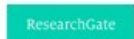
Référents: **Pr. Marc Feuilloley**
 Directeur du Laboratoire de Microbiologie Signaux et Microenvironnement (LMSM EA4312)
 55 rue Saint Germain - 27000 Evreux, France
 marc.feuilloy@univ-rouen.fr



Luc Lefeuvre
 Directeur recherche et développement chez Laboratoires Dermatologiques Uriage
 40-52, Boulevard du Parc, 92200 Neuilly S/Seine France
 luc.lefeuvre@uriage.com



LinkedIn Lien LinkedIn: <https://www.linkedin.com/in/val%C3%A9rie-borrel-4a8021163/>



Lien researchgate: https://www.researchgate.net/profile/Valerie_Borrel



Lien mydocpro: <http://www.mydocpro.org/fr/p/valerie-borrel-a8f>

Sports : escalade, équitation, ski

Titulaire du Permis B (+ véhicule)

Titulaire du BAFA

Valorisation Scientifique

Publications:

Reuves :

- N'diaye A., Mijouin L., Hillion M., **Borrel V.**, Gannesen A., Enault J., Racine P.-J., Percoco G., Chevalier S., Konto-Ghiorghi Y., Lefeuvre L., Yvergnaux F., Lesouhaitier O., Feuilleley M.G.J. Control of skin microbiote virulence : a key for cosmetics of the future. In COSM'ING 2016 Proceedings. 2016 CBB Capbioteck.
- N'diaye A., **Borrel V.**, Enault J., Racine P.-J., Lesouhaitier O., Chevalier S., Feuilleley M.G.J. Endocrinologie microbienne de la peau : Effet de la Substance P sur les germes du microbiote cutané. In « Biologie Cutanée, CoBiP » M Haftek Ed, Editions Matrix, pages 99-110 ISSN2266-9949.
- N'diaye A., Gannesen A., **Borrel V.**, Maillot O., Enault J., Racine P.-J., Plakunov V., Chevalier S., Lesouhaitier O., Feuilleley M. G. J. Substance P and Calcitonin Gene Related Peptide (CGRP): Key regulators of cutaneous microbiote homeostasis. *Front. Endocrinol.* 2017, 8:15.

Articles :

- Biaggini K., Barbey C., **Borrel V.**, Feuilleley M., Dechelotte P., Connil N. The pathogenic potential of *Pseudomonas fluorescens* on enterocytes can be modulated by Serotonin, Substance P and Epinephrine. *Arch. Microbiol* 197:983-990, 2015; doi: 10.1007/s00203-015-1135-y (IF2014/15 = 1.667)
- Biaggini K., **Borrel V.**, Szunerits S., Boukherroub R., N'diaye A., Zebre A., Bonnin-Jusserand M., Duflos G., Feuilleley M., Drider D., Dechelotte P., Connil N. Substance P enhances lactic acid and tyramine production in *Enterococcus faecalis* V583 and promotes its cytotoxic effect on intestinal Caco-2/TC7 cells. *Gut Pathog.* 2017, 9:20. (IF2016 = 2,82).
- Gannesen A., **Borrel V.**, Konto-Ghiorghi Y., Lefeuvre L., Feuilleley M.G.J. Effect of two cosmetic compounds on the growth, biofilm formation activity, and surface properties of acneic strains of *Cutibacterium acnes* and *Staphylococcus aureus*. *Microbiology open*, 2018, e659. DOI: 10.1002/mbo3.659 (IF2017=2,747)
- N'diaye A., **Borrel V.**, Racine P.-J., Clamens T., Maillot O., Schaack B., Chevalier S., Lesouhaitier O., Feuilleley M.G.J. Mechanism of action of the moonlighting protein Eftu as a Substance P sensor in *Bacillus cereus*. *Sci Rep.* 2019; 9: 1304. doi 10.1038/s41598-018-37506-6
- Borrel V.**, Gannesen A., Barreau M., Gaviard C., Duclairoir-poc, C., Hardouin J., Konto-ghiorghi, Y., Lefeuvre, L., Feuilleley, M.G.J. Adaptation of acneic and non-acneic strains of *Cutibacterium acnes* to sebum-like environment. *Microbiology open*, 2019,; DOI: 10.1002/mbo3.841
- Borrel V.**, Thomas P., Catovic C., Racine J.P., Konto-ghiorghi, Y., Lefeuvre, L., Duclairoir-Poc, C., Zouboulis C., Feuilleley, M.G.J. Acne and stress: impact of catecholamines on *Cutibacterium acnes*. *Frontiers in Medicine*. En soumission

Communications:

Orales:

- Borrel V.**, Feuilleley M.G.J. Les ribotypes de *Propionibacterium acnes*, le microbiote et l'inflammation. *Journées Dermatologiques de Paris. JDP2015. Symposium Uriage*, Paris, 10 décembre 2015.
- Borrel V.**, Biaggini K., Szunerits S., Boukherroub R., N'Diaye A., Zébré A., Bonnin-jusserand M., Duflos G., Feuilleley M.G.J., Drider D., Connil N. Substance P has no antimicrobial activity against *Enterococcus faecalis* V583 and promotes its virulence. *AMP2016 International Symposium on Antimicrobial Peptides*, Montpellier, 6-8 Juin 2016.
- N'diaye A., Mijouin L., Hillion M., **Borrel V.**, Gannesen A., Konto-ghiorghi Y., Lefeuvre L., Percoco G., Plakunov V., Chevalier S., Lesouhaitier O., Feuilleley M.G.J. Skin neuropeptides: Key regulators of cutaneous microbiote homeostasis. *RegPep 2016*, Rouen, July 12-14 2016
- N'diaye A., **Borrel V.**, Gannesen A., Souak D., Mijouin L., Hillion M., Clabaut M., Clamens T., Konto-ghiorghi Y., Groboillot A., Lefeuvre L., Yvergnaux F., Chevalier S., Lesouhaitier O., Feuilleley M.G.J. Le dialogue moléculaire peau-microbiote-cosmétiques au cœur de l'équilibre cutané. *1^{er} Colloque du GDR Cosm'Actifs*, Moulin d'Andé, 27 septembre 2016
- Borrel V.**, Gannesen A., Souak D., Roweczyk L., N'diaye A., Enault J., Konto-ghiorghi Y., Groboillot A., Yvergnaux F., Lefeuvre L., Chevalier S., Lesouhaitier O., Feuilleley M.G.J. The skin microbiote: Present foe and future partner in cosmetics development. *Recent Advances in basic and Applied Science in Cosmetics*, Tours, July 3-5 2017.
- Borrel V.**, Gannesen A., N'diaye A., Lesouhaitier O., Chevalier S., Feuilleley M.G.J. Key role of cutaneous neuropeptides in skin-bacterial communication and virulence expression. *International Conference on Microbial Pathogenesis & Host Response Mechanism, Keynote Lecture*. Toronto, Canada, August 23-24, 2017.
- Borrel V.**, Konto-ghiorghi, Y., Lefeuvre, L., Duclairoir-poc, C., Feuilleley, M.G.J. Impact du microenvironnement sur la croissance, la virulence et la capacité de formation de biofilm de souches acnéiques et non-acnéiques de *Propionibacterium acnes*. *2^{ème} Journée du GDR Cosm'actifs 3711*. Domaine de Chalès, 25 et 26 septembre 2017
- Borrel V.**, Feuilleley M.G.J. Le microbiome dans l'acné. *Journées Dermatologiques de Paris. JDP2017. Symposium Uriage : L'acné et le microbiome: toujours un peu plus loin*. Paris, 14 décembre 2017

Communications:

Orales:

Borrel V., Konto-ghiorghi, Y., Lefeuvre, L., Duclairoir-poc, C., Feuilloy, M.G.J. Microenvironment impact on *Cutibacterium acnes*: growth, virulence and biofilm formation of acneic and non-acneic strains. 9th International Conference on SKIN CHALLENGES 2018, Février 25-27, 2018, Porto, Portugal

Borrel V., N'diaye, A., Racine, P.-J., Clamens, T., Maillot, O., Schaack, B., Chevalier, S., Lesouhaitier, O., Feuilloy M.G.J. A tough (or tuf) job: how a bacterial intracellular ribosomal elongation factor can act as a surface environmental sensor. BSPIT 2018, 27 mars, 2018, AgroPariTech, Paris, France

Borrel V., Thomas P., Catovic C., Racine J.P., Konto-ghiorghi, Y., Lefeuvre, L., Duclairoir-Poc, C., Zouboulis C., Feuilloy, M.G.J. Acneic and non-acneic strains of *Cutibacterium acnes*: different behaviors depending on their microenvironment. Journées Jean Paul Marty 2018, Paris, 4 et 5 décembre 2018.

Borrel V., Gannesen A.V., Racine P.-J., Clamens J., Maillot O., Plakunov V.K., Netrusov A.I., Chevalier S., Lesouhaitier O., **Feuilloy M.G.J.** Potential role of skin-microbiota communication in neurogenic inflammation and cutaneous homeostasis. XXIX^{èmes} Journées Européennes de Dermocosmétologie "Dialogue intercellulaire dans le tissu cutané : quelles perspectives en dermocosmétologie ciblées sur les peaux fragilisées ? ". Lyon, 31 janvier – 1^{er} février 2019.

Affichées:

Biaggini K., Barbey C., **Borrel V.**, Feuilloy M.G.J., Déchelotte P., Connil N. The pathogenic potential of *Pseudomonas fluorescens* can be modulated by Serotonin, Substance P and Epinephrine. ECCMID, Copenhague, April 25-28 2015.

Gannesen A., **Borrel V.**, Enault J., Ionescu M.A., Lefeuvre L., Plakunov V., Netrusov A., Feuilloy M.G.J. Growth, virulence and biofilm formation activity of acneic strains of *Propionibacterium acnes*: Influence of the microenvironment and effect of Uriage spring thermal water. *Cosm'Innov* 2016. Orléans, 24-25 Mai 2016.

Borrel V., Biaggini K., Szunerits S., Boukherroub R., N'diaye A., Zebre A., Bonnin-jusserand M., Duflos G., Feuilloy M.G.J., Drider D., **Connil N.** Substance P has no antimicrobial activity against *Enterococcus faecalis* V583 and promotes its virulence. *Antimicrobial Peptide Symposium*. Montpellier, 6-8 juin 2016.

Borrel V., Gannesen A., Konto-Ghiorghi Y., Lefeuvre L., Feuilloy M.G.J. *In vitro* study of virulence regulation by host skin hormones of acneic and non-acneic strains of *Propionibacterium acnes* using an original sebum like medium. 20^{ème} journées de l'école doctorale de l'EdNBISE. Le Havre, 16-17 mars 2017.

Gannesen A., **Borrel V.**, Lefeuvre L., Netrusov A., Plakunov V., Feuilloy M.G.J. Effect of cosmetic compounds on the growth of biofilms of skin commensal microorganisms. *Biology - The science of XXth Century*. Pushchino, Russia, 17-21 April 2017.

Borrel V., Konto-ghiorghi Y., Lefeuvre L., Duclairoir-poc C., Feuilloy M.G.J. Impact du microenvironnement sur la croissance, la virulence et la capacité de formation de biofilm de souches acnéiques et non-acnéiques de *Propionibacterium acnes*. Colloque Microbiote et Santé, Faculté du Kremlin-Bicêtre, Paris, 20 novembre 2017

Borrel V., Konto-ghiorghi Y., Lefeuvre L., Duclairoir-poc C., Feuilloy M.G.J. Microenvironment impact on *Cutibacterium acnes*: growth, virulence and biofilm formation of acneic and non-acneic strains. 21^{ème} journées de l'école doctorale de l'EdNBISE. Rouen, 22-23 mars 2018

Borrel V., Gannesen A., Barreau M., Gaviard C., Duclairoir-poc, C., Hardouin J., Konto-ghiorghi, Y., Lefeuvre, L., Feuilloy, M.G.J. Microenvironment impact on acneic and non-acneic strains of *Cutibacterium acnes*. Congrès Société Française de Microbiologie 2018, 01 au 3 Octobre 2018, Paris.

Borrel V., Thomas P., Catovic C., Racine J.P., Konto-ghiorghi, Y., Lefeuvre, L., Duclairoir-Poc, C., Zouboulis C., Feuilloy, M.G.J. Bacteria-host communication in the skin: the case of *Cutibacterium acnes*. Congrès Société Française de Microbiologie 2018, 01 au 3 Octobre 2018, Paris.

Borrel V., Thomas P., Catovic C., Racine J.P., Konto-ghiorghi, Y., Lefeuvre, L., Duclairoir-Poc, C., Zouboulis C., Feuilloy, M.G.J. Acneic and non-acneic strains of *Cutibacterium acnes*: different behaviors depending on their microenvironment. Journées Jean Paul Marty 2018, Paris, 4 et 5 décembre 2018.

Borrel V., Thomas P., Catovic C., Racine J.P., Konto-ghiorghi, Y., Lefeuvre, L., Duclairoir-Poc, C., Zouboulis C., Feuilloy, M.G.J. Acne and stress: impact of catecholamines on *Cutibacterium acnes*. 3rd inflammatory skin disease summit, Vienna, Austria, December 12-15 2018

Résumé :

L'acné vulgaris est considérée comme l'une des maladies de la peau les plus communes. Sa pathologie n'est pas encore totalement élucidée mais *Cutibacterium acnes* (précédemment *Propionibacterium acnes*), est considérée comme l'un des facteurs principaux de son développement. Cette bactérie est caractérisée par une importante variabilité génomique et les souches de ribotype 4 et 5 (RT4 et RT5) ont été associées à l'acné tandis que celles de RT6 sont considérées comme commensales. Les différences physiologiques de ces types de *C. acnes* en fonction de leur environnement (différents milieux de culture) a été étudiée. De plus, un lien a été décrit entre l'acné et le stress, l'utilisation de produits cosmétiques sans conservateurs est en plein essor et les bactéries sont capables de réagir à des facteurs locaux par des changements métaboliques importants. Dans ce contexte, l'impact de deux catécholamines et de deux produits cosmétiques a également été testé.

Cette étude montre que les différents types de *C. acnes* sont adaptés à des niches écologiques différentes : les souches acnéiques semblent adaptées à un développement dans les glandes sébacées tandis que les souches commensales se trouveraient plutôt en surface et en haut du follicule pileux. De plus, le type acnéique semble associé à un potentiel inflammatoire plus important, ce qui conforte sa possible implication dans l'acné. Les catécholamines (épinéphrine et norépinéphrine) peuvent stimuler leur capacité de formation de biofilm et *C. acnes* traité avec ces molécules peut stimuler la lipogenèse des sébocytes. Un lien pourrait donc être fait entre le stress et le rôle potentiel de *C. acnes* dans l'acné. D'autre part, cette étude montre également que le biofilm de *C. acnes* peut être diminué en présence d'eau thermale d'Uriage et/ou d'un polysaccharide riche en rhamnose (PS291®).

Mots-clés : *C. acnes*, adaptation, biofilm, potentiel inflammatoire, virulence, acné, stress

Abstract :

Acne vulgaris is one of the most common skin diseases. Its pathogenesis is still unclear but *Cutibacterium acnes* (former *Propionibacterium acnes*) is considered as essential for its development. This bacterium is characterized by high genomic variability and some strains as ribotype 4 and 5 (RT4 and RT5) strains are highly associated with acne whereas RT6 strains are enriched in healthy skin. The physiological differences between these *C. acnes* types were evaluated dependently of their environment (culture media). Moreover, a link between acne and stress has been described, the use of preservative-free-cosmetics is burgeoning and bacteria can react to local factors by important metabolic changes. In this respect, two catecholamines and two cosmetic compounds were also tested.

This study shows that the different *C. acnes* types are adapted to different ecological niches: acneic strains are adapted to sebaceous glands whereas non-acneic strains are more adapted to the skin surface and the upper hair follicle. Moreover, the acneic type seems associated to a more important inflammatory potential, which consolidates its possible implication in acne. The catecholamines can stimulate its biofilm formation and *C. acnes* treated by these molecules can stimulate the lipogenesis in sebocytes. Then, this study highlights the existence of a link between stress and the potential role of *C. acnes* in acne. Elsewhere, this study shows that the biofilm of *C. acnes* can be inhibited by Uriage thermal water and/or a rhamnose-rich polysaccharide (PS291®).

Keywords: *C. acnes*, adaptation, biofilm, inflammatory potential, virulence, acne, stress