HAL
open science

# Rôles des professionnels de santé dans le traitement de l'acné par les rétinoïdes

Maëva Grabié

## To cite this version:

Maëva Grabié. Rôles des professionnels de santé dans le traitement de l'acné par les rétinoïdes. Sciences pharmaceutiques. 2015. dumas-01168693

**HAL Id: dumas-01168693**

**https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01168693v1**

Submitted on 26 Jun 2015

**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.

**Université de Bordeaux**

**U.F.R des SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

Année 2015 Thèse n°29

**Thèse pour l'obtention du**

**DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement le

27 mars 2015

Par **Maëva Grabié**

Née le 15 Juillet 1989

# ROLES DES PROFESSIONNELS DE SANTE DANS LE TRAITEMENT DE L'ACNE PAR LES RETINOIDES

**Directeur de thèse :**

Docteur Mireille CANAL-RAFFIN

**Membres du jury :**

| | | |
|---|---|---|
| Mr QUIGNARD Jean-François | Professeur des Universités | Président |
| Mme CANAL-RAFFIN Mireille | Maître de conférences des Universités | Juge |
| Mme AMOUROUX Françoise | Docteur en Pharmacie | Juge |

# Remerciements

A ma directrice de thèse: Madame Mireille Canal-Raffin,
Je vous suis reconnaissante d'avoir accepté de diriger ce travail et de m'avoir aidé dans sa réalisation.
Vos conseils et votre soutien m'ont été précieux.

A mon président de jury : Monsieur Jean-François Quignard,
Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ma thèse. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A Madame Françoise Amouroux,
Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude.

A Stéphanie,
Merci pour ton soutien et ta présence durant ces années d'études. Que de souvenirs que je ne suis pas prête d'oublier !

A Noëlly,
Merci pour ta joie de vivre et ta bonne humeur constante dont toi seule as le secret ainsi que tous ces bons moments que nous avons passés ensemble ! Et ce n'est pas fini !

A Aude,
Je tiens à te remercier d'être toujours présente dans les bons comme dans les mauvais moments. Merci pour cette amitié sincère, en espérant qu'elle dure encore longtemps…

Aux amies que je n'ai pas citées,
Je ne vous oublie pas et je vous remercie pour votre soutien et vos encouragements.

A mes grands-parents,
Merci pour vos encouragements et pensées durant ces années d'étude, malgré la distance qui nous sépare.

Enfin, à mes parents,
Je tiens à vous remercier de votre soutien sans faille et vos conseils depuis toujours. Merci d'avoir toujours été présents à mes côtés quelque soit la situation, de m'avoir toujours encouragé et avoir eu confiance en moi.
Je ne vous serais jamais assez reconnaissante pour tout cet amour que vous me portez.

Non, Jade, je ne t'oublie et je te remercie de me supporter au quotidien et pour ton aide précieuse en informatique !

**TABLE DES MATIERES**

Introduction
I. Généralités ..... 12
I.1 Physiologie de la peau ..... 12
I.1.1 L'épiderme ..... 13
I.1.2 Le derme ..... 15
I.1.3 L'hypoderme ..... 16
I.1.4 Les glandes sébacées ..... 17
I.2 L'acné ..... 20
I.2.1 Données épidémiologiques ..... 20
I.2.2 La physiopathologie ..... 20
I.2.2.1 L'hyperséborrhée ..... 20
I.2.2.2 L'hyperkératinisation ..... 21
I.2.2.3 L'inflammation ..... 21
I.2.3 Les étiologies ..... 22
I.2.3.1 La génétique ..... 22
I.2.3.2 Le stress ..... 22
I.2.3.3 Facteurs climatiques ..... 23
I.2.3.4 L'alimentation ..... 23
I.2.3.5 Le tabac ..... 24
I.2.4 La clinique ..... 24
I.2.4.1 Les lésions de l'acné ..... 24
I.2.4.1.1 Les lésions rétentionnelles de l'acné ..... 24
I.2.4.1.2 Les lésions inflammatoires de l'acné ..... 25
I.2.4.2 Les différentes formes cliniques d'acné ..... 26
I.2.5 Stratégie thérapeutique ..... 29
II. Les Rétinoïdes ..... 32
II.1 Historique ..... 32
II.2 Mécanisme d'action ..... 33
II.3 Les Rétinoïdes topiques ..... 37
II.3.1 Formes galéniques et spécialités : ..... 38
II.3.2 Indications ..... 38
II.3.3 Les effets secondaires ..... 39
II.3.4 Les contre-indications ..... 39
II.4 L'isotrétinoïne per os ..... 40
II.4.1 Formes galéniques et spécialités ..... 40

II.4.2 Les indications ..... 40
II.4.3 Pharmacocinétique ..... 41
II.4.3.1 Absorption ..... 41
II.4.3.2 Distribution ..... 41
II.4.3.3 Métabolisme ..... 41
II.4.3.4 Élimination ..... 41
II.4.3.5 Populations particulières et états pathologiques ..... 41
II.4.4 Toxicité ..... 43
II.4.4.1 Chez l'animal ..... 43
II.4.4.1.1 Toxicité aigüe ..... 43
II.4.4.1.2 Toxicité chronique ..... 43
II.4.4.1.3 Mutagénicité ..... 43
II.4.4.2 Chez l'homme ..... 43
II.4.4.2.1 Tératogénicité ..... 43
II.4.4.2.2 Fertilité ..... 45
II.4.5 Les effets indésirables ..... 46
II.4.5.1 Les effets indésirables cliniques ..... 49
II.4.5.1.1 Les effets cutanéo-muqueux ..... 49
II.4.5.1.2 Les effets indésirables oculaires ..... 51
II.4.5.1.3 Les troubles musculaires ..... 53
II.4.5.1.4 Les troubles psychiatriques ..... 54
II.4.5.2 Les effets indésirables biologiques ..... 56
II.4.5.2.1 Les troubles hépatiques ..... 56
II.4.5.2.2 Les troubles du métabolisme lipidique ..... 56
II.4.6 Les interactions ..... 57
II.4.7 Les contre-indications ..... 58
III. Rôles des professionnels de santé lors d'un traitement aux rétinoïdes ..... 59
III.1 Rôles du médecin ..... 59
III.1.1 Pour les rétinoïdes topiques ..... 59
III.1.2 Pour l'isotrétinoïne per os ..... 61
III.1.2.1 La posologie ..... 61
III.1.2.2 La durée du traitement ..... 61
III.1.2.3 Améliorations et rechutes ..... 61
III.1.2.4 La prescription chez la femme ..... 62
III.1.2.4.1 Historique du Programme de la prévention de la grossesse ..... 62
III.1.2.4.2 Avant la prescription ..... 69
III.1.2.4.3 Lors de la prescription d'isotrétinoïne ..... 71

III.1.2.4.4 Surveillance du traitement et renouvellement ..... 72
III.1.2.5 La prescription chez l'homme..... 72
III.2 Rôles du pharmacien ..... 74
III.2.1 La dispensation du traitement ..... 74
III.2.1.1 Dispensation de rétinoïdes topiques..... 74
III.2.1.2 Dispensation d'isotrétinoïne ..... 76
III.2.1.2.1 Face à l'ordonnance initiale..... 76
III.2.1.2.2 Face à un renouvellement d'isotrétinoïne..... 76
III.2.1.2.3 Conseils associés et informations ..... 77
III.2.1.3 La surveillance de l'observance d'un traitement anti-acnéique..... 80
III.2.1.4 L'éducation hygiénique/dermocosmétique ..... 82
Conclusion

**LISTE DES FIGURES**

Figure 1 : Structure générale de la peau ..... 12

Figure 2: Structure de l'épiderme ..... 14

Figure 3: Peau luisante et pores dilatés ..... 24

Figure 4: Comédons fermés ..... 25

Figure 5 : Comédons ouverts ..... 25

Figure 6: Papules d'acné ..... 25

Figure 7: Pustules d'acné ..... 26

Figure 8 : Stratégie thérapeutique des traitements de l'acné ..... 30

Figure 9 : Métabolisme intracellulaire des rétinoïdes naturels ..... 33

Figure 10 : Structure chimique de la trétinoïne ..... 37

Figure 11 : Structure chimique de l'isotrétinoïne ..... 37

Figure 12 : Structure chimique de l'adapalène ..... 37

Figure 13 : Représentations des malformations crâniennes et générales ..... 44

Figure 14: Carnet patiente ..... 63

Figure 15 : Feuillet "Ce qu'il faut savoir avant de commencer un traitement par isotrétinoïne orale ..... 66

Figure 16: Formulaire d'accord de soin et de contraception ..... 70

**LISTE DES TABLEAUX**

Tableau 1 : Les différents traitements de l'acné ..... 31

Tableau 2 : Spécialités à base de rétinoïdes topiques..... 38

Tableau 3: Spécialités à base d'isotrétinoïne per os ..... 40

Tableau 4: Récapitulatif des effets indésirables selon leur fréquence de survenue ..... 48

Tableau 5 : Laboratoires commercialisant l'isotrétinoïne ..... 63

Tableau 6 : Récapitulatif des conditions de prescription de traitement ..... 73

# INTRODUCTION

Parmi les pathologies dermatologiques, l'acné est la plus fréquemment rencontrée, touchant près de 15 millions de personnes en France dont 75 % d'adolescents. Il s'agit d'une maladie inflammatoire chronique du follicule pilo-sébacé survenant généralement à la puberté et disparaissant vers l'âge de 25 ans.

Bien que n'ayant pas de conséquences médicales, l'acné peut avoir des retentissements esthétiques, psychologiques et sociaux. En effet, l'acné atteint la plupart du temps le visage, elle va donc être difficile à dissimuler. De plus, elle apparait à l'adolescence, période de la vie où la recherche de l'identité et d'une place dans la société est importante. Sa prise en charge globale n'est donc pas à négliger.

Parmi les différents traitements anti-acnéiques, on retrouve des substances actives issues de la famille des rétinoïdes. Ces dernières peuvent être utilisées de manière topique lors d'un traitement local de l'acné mais également par voie orale, celle-ci étant réservée pour les acnés sévères. Prescrits depuis plus de 20 ans, leur efficacité est désormais avérée mais ils sont à utiliser avec précaution en raison de leurs effets irritants et de leur potentiel tératogène.

Les objectifs de cette thèse sont de faire un point sur cette classe médicamenteuse, en particulier sur l'isotrétinoïne administrée par voie orale et, d'apporter des informations sur ce qu'englobent de tels traitements : de la mise en place à l'observance du traitement en passant par la dispensation.

Après une première partie décrivant la physiologie de la peau, l'acné et ses différents traitements, les rétinoïdes sont abordés en détail dans une deuxième partie. La troisième partie concernera les rôles des professionnels de santé lors d'un traitement pour l'acné à base de rétinoïdes.

# I. Généralités

## I.1 Physiologie de la peau

La peau est un organe important de notre corps car c'est l'organe le plus étendu de l'organisme (2m²) et il permet d'assurer la communication entre notre corps et le milieu extérieur et de protéger notre organisme des agressions extérieures.

La peau est composée de trois tissus superposés :

- l'épiderme qui est le tissu le plus externe
- le derme : le tissu intermédiaire
- l'hypoderme ou le tissu le plus profond de la peau (1)(2)

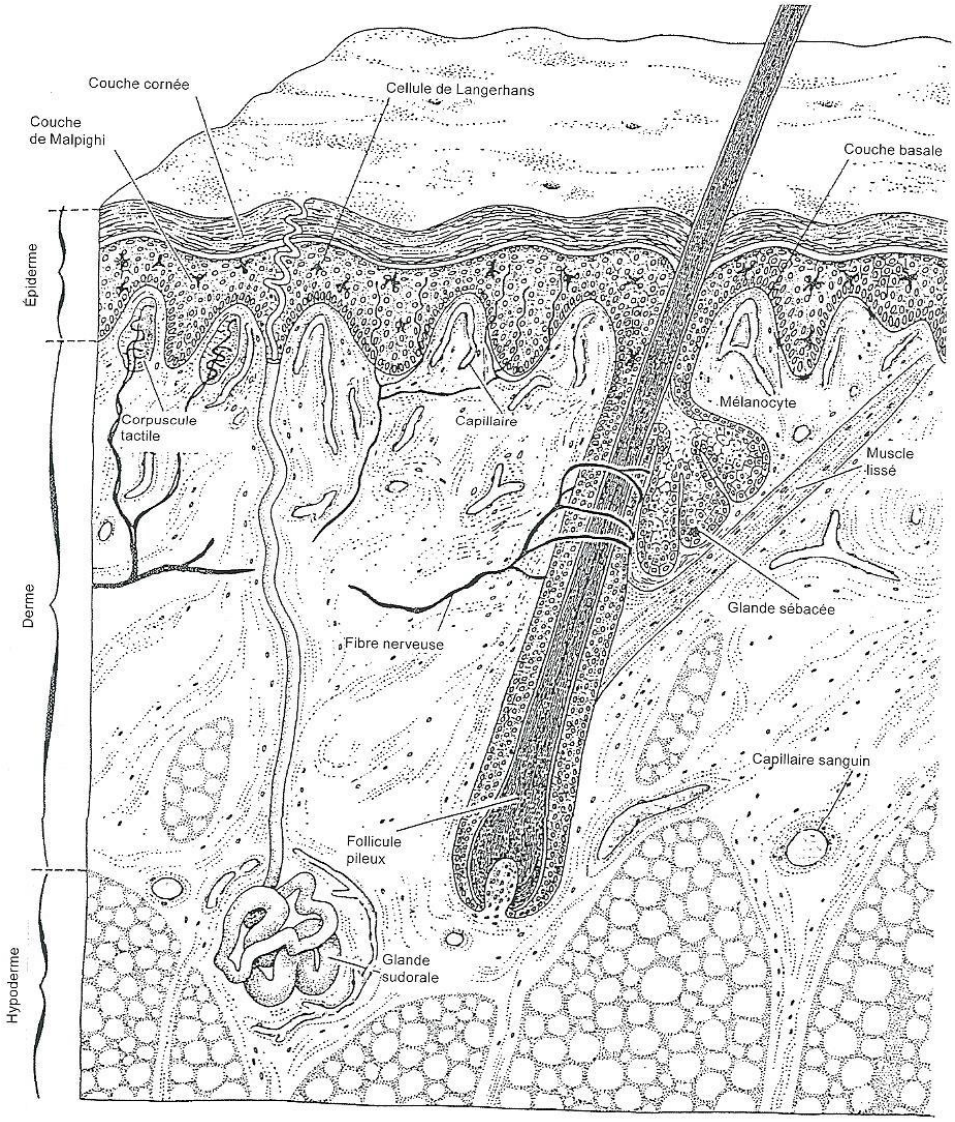



**Figure 1 : Structure générale de la peau (1)**

### I.1.1 L'épiderme

L'épiderme est la couche superficielle de la peau. Il n'est pas vascularisé, contrairement au derme mais il est innervé. Il se caractérise par un aspect pavimenteux, kératinisant et stratifié. Il est recouvert d'un film de surface, « le film hydrolipidique » constitué principalement de lipides et d'eau jouant un rôle dans l'hydratation, la protection, l'aspect et l'odeur de chaque individu. En moyenne, son épaisseur est d'environ 0,10 mm mais varie selon les zones du corps (1)(2).

L'épiderme est constitué de quatre couches superposées de l'intérieur vers l'extérieur :

- **La couche basale**

La couche basale aussi appelée « couche germinative », représente la couche la plus profonde de l'épiderme. Elle est en contact avec la jonction dermo-épidermique, ce qui permet de faire le lien avec le derme. Elle est composée d'une seule couche de cellules contenant principalement des kératinocytes : ils représentent 90% des cellules de l'épiderme. C'est une couche proliférative : les cellules qui la composent ne sont pas différenciées mais elles ont la capacité de synthétiser des protéines d'adhésion du derme qui sont les hémidesmosomes et la matrice extracellulaire de la membrane basale. Elles permettent aussi le renouvellement de l'épithélium (1).

- **La couche épineuse**

La couche épineuse est aussi appelée couche du corps muqueux de Malpighi ou *stratum spinosum*. Elle est constituée de 5 à 6 couches de cellules de formes polygonales qui sont attachées entre elles par les desmosomes. Ces cellules sont des kératinocytes (cellules amplificatrices) de la couche basale qui ont migré. Elles possèdent en général un gros noyau vésiculeux contenant souvent deux nucléotides et de nombreux ribosomes. La quantité de kératine présente dans les kératinocytes est plus importante que dans ceux de la couche basale. Plus elles vont se rapprocher de la couche supérieure, plus elles vont avoir tendance à s'aplatir. Le nombre de desmosomes est plus important dans cette couche que la précédente ce qui lui confère une très grande résistance mécanique (1).

- **La couche granuleuse**

La couche granuleuse est formée de trois couches de kératinocytes en phase terminale de différenciation. Ils sont de forme aplatie et vont perdre, au fur et à mesure de leur migration, leur noyau. Les kératinocytes se différencient et nous retrouvons deux sortes de nouvelles

granulations : la kératohyaline qui contient des profilagrines et les kératinosomes (ou corps d'Odland) qui contiennent des lipides servant à l'adhésion des cellules en association avec les desmosomes. Les profilagrines sont les précurseurs de la filagrine. Cette dernière permet également d'agréger les cellules entre elles dans la couche supérieure (1).

- **La couche cornée**

C'est la couche la plus superficielle de l'épiderme. Son épaisseur varie selon les zones du corps en fonction des besoins. Elle est d'environ 2 mm au niveau des paumes des mains et des plantes des pieds et de 0,6 mm au niveau des paupières. Elle est formée de 3 couches :

-le *Stratum lucidum* (couche claire) : cette couche n'est présente qu'au niveau des plantes des pieds et des paumes des mains.

-le *Stratum compactum* (couche compacte): elle représente la couche cornée proprement dite. Dans cette couche, les cellules sont encore très soudées entre elles.

-le *Stratum disjonctum* (couche desquamante) : elle correspond à la couche la plus externe. Dans cette couche, les kératinocytes sont totalement différenciés et sont appelés des cornéocytes. Ces derniers ne possèdent plus de noyaux et sont constitués principalement de kératine et de substance hygroscopique permettant une fixation de l'eau. Ils sont disposés de manière très régulière et fixés par un « ciment lipidique » composé par des acides gras polyinsaturés, des céramides, et du cholestérol.

C'est à ce niveau qu'est observé le phénomène de desquamation (1).

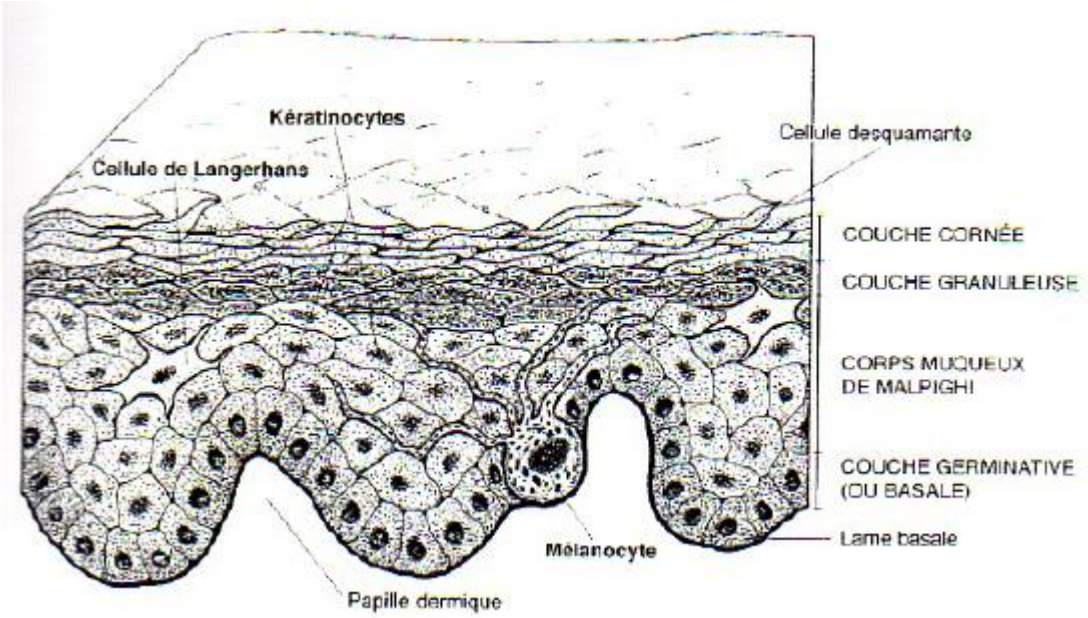



**Figure 2: Structure de l'épiderme (1)**

### I.1.2 Le derme

Le derme est un tissu de soutien de l'épiderme. Une des caractéristiques importantes du derme est qu'il contient le réseau vasculaire de la peau, contrairement à l'épiderme qui n'est pas vascularisé. Son épaisseur est d'environ 1 à 4 mm et varie selon les zones du corps. Il est plus épais au niveau des paumes des mains et plus fin au niveau des paupières mais son épaisseur reste indépendante de l'épaisseur de l'épiderme. Nous retrouvons dans le derme la Matrice Extra Cellulaire (MEC). Elle est composée de substance fondamentale contenant des protéoglycanes, du collagène, de l'élastine et des glycoprotéines. Le derme constitue aussi le siège d'implantation des annexes cutanées comme les glandes sébacées, les glandes sudoripares et les follicules pileux.
Le derme est constitué de plusieurs couches de l'extérieur vers l'intérieur :

- **La jonction dermo-épidermique**

Le derme est séparé de l'épiderme par une barrière, ou jonction, appelée jonction dermoépidermique.
Elle est d'aspect ondulé et présente de nombreuses crêtes qui plongent dans le derme chez un sujet jeune. Ces dernières disparaissent avec l'âge et une forme plus aplatie est observée chez le sujet âgé. Le rôle de cette jonction est d'assurer une cohésion entre le derme et l'épiderme, d'assurer les échanges entre les deux que ce soit des échanges d'éléments nutritifs, d'eau, d'électrolytes…

- **Le derme papillaire**

Le derme papillaire, situé entre les crêtes épidermiques, est le derme le plus en contact avec la jonction dermo-épidermique. Il est constitué essentiellement de tissu conjonctif lâche très vascularisé dans lequel se trouvent des fibres de collagène, des fibroblastes, du réseau élastique, des cellules hématopoïétiques, des terminaisons nerveuses… Les fibres de collagène et d'élastine sont orientées perpendiculairement à l'épiderme. C'est à ce niveau que s'effectuent les échanges nutritifs avec la couche basale de l'épiderme.

- **Le derme réticulaire**

Le derme réticulaire est plus profond et beaucoup plus épais (0,8 à 1,2 mm) que le derme papillaire (50 à 100µm). Il représente la majeure partie du derme. Il est constitué de tissu conjonctif dense composé de grosses fibres de collagène et élastiques qui s'entrecroisent

horizontalement par rapport à la peau. Le derme réticulaire contient aussi des veinules et artérioles, des petits nerfs, des follicules pilosébacés, des canaux excréteurs des glandes sudoripares… (1)(2).

### I.1.3 L'hypoderme

L'hypoderme est dans la continuité du derme. La différence se fait par un changement progressif de la nature et de la composition du tissu conjonctif.
Il est composé de tissu conjonctif lâche contenant principalement des fibres de collagène et un gel protéoglycane, comme le derme. La particularité de l'hypoderme est que la présence d'adipocytes regroupés en lobes graisseux qui forment une couche de graisse de réserve. Il est appelé aussi tissu adipeux blanc sous cutané.
L'épaisseur de l'hypoderme, de la couche graisseuse, varie en fonction des zones du corps et du sexe. Elle est absente aux niveaux des oreilles, des paupières et des organes génitaux masculins. De même l'épaisseur de l'hypoderme ne sera pas la même entre une femme et un homme sur une même partie du corps. Il est plus épais au niveau des épaules et de l'abdomen pour un homme alors que pour une femme, les zones plus épaisses sont les cuisses, les hanches et les fesses. Entre les lobes graisseux, se trouvent les vaisseaux et les nerfs se prolongeant jusqu'au derme.

L'hypoderme a plusieurs fonctions importantes pour le corps qui sont plus ou moins actives suivant les localisations.
La première fonction de l'hypoderme est une fonction métabolique qui lui permet d'être un important réservoir énergétique. Il a la capacité de capter et de stocker les triglycérides après les repas et de les libérer pour fournir de l'énergie en cas de jeûne grâce à la lipolyse (libération des triglycérides sous forme d'acides gras et de glycérol). Son appellation de tissu adipeux blanc, l'oppose au tissu adipeux brun qui se trouve en couches plus profondes. Le tissu adipeux blanc ne fait que stocker les lipides sans les brûler, d'où l'apparition d'obésité lors d'une accumulation. Le tissu adipeux brun dégrade les lipides pour produire de l'énergie.
L'hypoderme possède aussi une fonction de sécrétion. Il sécrète des adipokines qui sont des molécules produites par les adipocytes qui vont réguler le métabolisme énergétique, la sensibilité à l'insuline et jouer un rôle dans l'inflammation. Il sécrète des interleukines 6, des TNFα, des leptines, des adiponectines…

Les autres fonctions de l'hypoderme sont la production d'hormones stéroïdes comme la production d'oestrogènes par transformation des androgènes grâce aux aromatases présentes, un rôle protecteur en étant isolant thermique et en assurant une protection mécanique (amortissement des chocs)(1).

### I.1.4 Les glandes sébacées

Une glande sébacée est annexée à chaque follicule pileux. Les glandes sébacées sont donc réparties dans toutes les régions de la peau sauf les régions dépourvues de poils soit les paumes des mains et les plantes des pieds (1).

La répartition et la taille des glandes sébacées ne sont pas homogènes. La plus forte densité se situe au niveau du visage et plus particulièrement le cuir chevelu et la région médio-faciale.

La glande sébacée est une glande pleine, sans lumière centrale, constituée :

- d'une membrane basale qui est identique à celle séparant l'épiderme du derme,
- d'une couche germinative qui est une couche unique de cellules indifférenciées se divisant activement,
- de plusieurs couches de sébocytes qui sont des cellules centrales dont la vacuole se charge progressivement de gouttelettes lipidiques,
- d'un canal sébacé qui est un canal central rejoignant le canal pilaire et par lequel s'écoule le sébum.

Les glandes sébacées sont des glandes acineuses en grappes : elles sont composées de plusieurs acini qui se regroupent en un ou plusieurs lobes.

Ce sont des glandes à sécrétion holocrine dans la mesure où leur produit de sécrétion, le sébum, est composé de cellules sébacées elles-mêmes qui se désagrègent en fin de maturation et libèrent leur contenu lipidique dans le canal excréteur (3).

La sécrétion sébacée varie selon :

- la température : si celle-ci augmente, la sécrétion augmente,
- la période du cycle menstruel chez la femme,
- le sexe : la production de sébum est plus importante chez l'homme que chez la femme,
- l'âge : après la « crise génitale » du nouveau-né, la sécrétion de sébum est pratiquement nulle chez l'enfant. Ce n'est que lors de la puberté, que la sécrétion sébacée se déclenche. Elle s'élèvera progressivement jusqu'à l'âge adulte et restera

constante, pour diminuer après la cinquantaine, davantage chez la femme que chez l'homme,
- les régions du corps (3).

Dans l'espèce humaine, chaque glande sébacée évolue selon son propre cycle soit en fonction de trois facteurs :
- l'activité proliférative du compartiment germinatif,
- le temps nécessaire à la différenciation du sébocyte,
- la quantité de sébum synthétisée par chaque sébocyte (3).

Le sébum est exclusivement formé de lipides dont :
- 43% de triglycérides
- 23% de cires
- 15% d'acides gras libres
- 15% de squalènes
- 4% de cholestérol

Cependant, une fois excrété à la surface de l'épiderme, le sébum a une composition différente. En effet, il est constitué de débris de cellules sébacées, de triglycérides, de stérols libres ou estérifiés et d'acides gras libres issus de l'action de la lipase de *Propionibacterium acnes*, bactérie commensale présente dans les régions riches en follicules sébacés, sur les triglycérides sébacées.

Le sébum, ainsi excrété, représente 95% des lipides cutanés de surface et les 5% restants étant constitués par les lipides épidermiques.

La sécrétion de sébum est régulée. Anatomiquement, aucun nerf n'entoure les glandes sébacées. Leur activité n'est donc pas contrôlée par le système nerveux.
Cependant les glandes sébacées sont richement vascularisées, c'est donc par la voie sanguine et par les hormones que se fait la sécrétion du sébum. Elle est dépendante des hormones androgènes, en particulier la testostérone, produites essentiellement par les testicules pour l'homme, et par les surrénales pour la femme.

Le sébum a plusieurs fonctions :

- il est fongistatique et bactériostatique,
- il protège la peau des agressions par des solutions acides et c'est un bon moyen de protection, pour les peaux blanches, contre les rayonnements solaires sur le visage,
- il contribue au maintien de l'eau dans la couche cornée grâce à son effet occlusif (1).

## I.2 L’acné

### I.2.1 Données épidémiologiques (4)(5)

L'acné est une des maladies les plus fréquentes de l'adolescence et son diagnostic ne pose généralement aucune difficulté, même au non-spécialiste. Pratiquement tout être humain s'y trouve confronté au cours de son existence, au moins dans une expression minimale. Il s’agit de la première cause de consultation en dermatologie : elle représente 20% du nombre de consultations. On considère actuellement que 80 à 90% des jeunes (filles et garçons) présentent une forme d'acné ne nécessitant pas de traitement, et 10 à 20% une forme plus sévère devant être traitée. Le pic de fréquence se situe entre 15 et 18 ans, un peu plus tôt chez la fille (12 à 16 ans). Les formes néonatales (Acne neonatorum), infantile (A. infantum) et adulte au-delà de 25 ans (A. adultorum ou tarda) sont plus rares, la dernière mentionnée touchant environ 7% des patients atteints d'acné.

### I.2.2 La physiopathologie

La pathogénie de l’acné fait intervenir trois éléments principaux : une production excessive de sébum appelée l’hyperséborrhée, une kératinisation anormale du follicule pilosébacé appelée l’hyperkératinisation et une inflammation (6).

#### I.2.2.1 L’hyperséborrhée (1)(7)

C’est le facteur initial de l’acné. La présence d’une hyperséborrhée pour la constitution d’une acné est une condition nécessaire mais non suffisante car il est possible d’observer des patients avec une hyperséborrhée sans acné.

Il s’agit d’une sécrétion excessive de sébum par la glande sébacée. En fait, les taux d’hormones androgènes circulantes sont normaux mais le métabolisme cutané des androgènes est excessif. En effet, dans les cellules sébacées, la testostérone est transformée en son métabolite actif : la dihydrotestostérone (DHT) par la 5alpha-réductase. La DHT déclenche alors la synthèse protéique aboutissant aux effets biologiques : la production de sébum. La peau des acnéiques possède une activité 5alpha-réductase 2 à 20 fois supérieure à la normale.

#### I.2.2.2 L'hyperkératinisation (6)(7)

Ce deuxième stade de l'acné est du à l'association de deux phénomènes qui sont l'hyperkératose, ou l'augmentation de la prolifération des kératinocytes et la dyskératose qui est l'augmentation de l'adhésion des kératinocytes.
Ceci va entrainer une hyperkératinisation de l'épithélium de l'infra-infundibulum (qui est la partie intra-dermique du canal piliaire du follicule pileux), suivie d'une desquamation anormale des kératinocytes. Ce phénomène va avoir pour conséquence d'obstruer la lumière du canal pilo-sébacé, ce qui empêche l'évacuation du sébum produit par la glande sébacée.
Cette obstruction est responsable de la dilatation du follicule pilo-sébacé et de la formation des lésions initiales de l'acné : les microcomédons.
Si les comédons sont fermés c'est-à-dire que la masse de lipides et de kératine ainsi formée grossit jusqu'à remplir la lumière et forme un bouchon compact au sein de l'ouverture dilatée, on parle de microkyste ou de point blanc.
Si le sommet de la kératite atteint la surface, on parle de comédon ouvert ou de point noir.

#### I.2.2.3 L'inflammation (3)(7)

L'inflammation folliculaire observée dans l'acné est due à la colonisation du follicule pilo-sébacé par une bactérie anaérobie de la flore commensale cutanée : *Propionibacterium acnes.*
Cette bactérie est présente naturellement sur la peau mais ne provoque aucun désagrément sur une peau saine.
Par contre, chez un sujet acnéique avec une peau présentant un excès de sébum, cette bactérie joue un rôle important dans l'aspect inflammatoire de l'acné.
En effet, *P. acnes* qui est une bactérie anaérobie et lipophile à forte activité lipase, joue un rôle dans l'initiation de la réaction inflammatoire au niveau du follicule pilo-sébacé ainsi que dans sa diffusion et son maintien dans les tissus dermiques environnants.

*P. acnes* se développe au fond du follicule pilo-sébacé. Son activité lipasique transforme les triglycérides du sébum en glycérol qui est son substrat de croissance et en acides gras libres.
En plus de la libération d'acides gras libres qui ont des propriétés inflammatoires, irritantes et comédogènes, la bactérie va libérer également des protéines de choc thermique qui favorisent l'inflammation locale du comédon sous l'effet de l'hypoxie et des substances chimiotactiques qui vont attirer les polynucléaires.

Les polynucléaires stimulés, vont pénétrer dans le comédon et entrainer la lyse de la bactérie et la rupture de l'épithélium folliculaire par la libération d'enzymes lysosomiaux protéolytiques, de prostaglandines et leucotriènes.
Cela va entrainer la rupture du mur folliculaire provoquant l'extension de l'inflammation au derme alentour. Cela aura pour conséquence la formation de lésions inflammatoires de l'acné de type nodules, papules et pustules.
En présence des polynucléaires, les kératinocytes vont libérer des cytokines pro-inflammatoires comme les interleulines : Il1α, Il6, Il8 et le TNFα. Ces dernières entretiennent l'inflammation et empêchent la guérison rapide des lésions.
De plus, *P. acnes* stimule la prolifération des lymphocytes TCD4+ qui seront ainsi présents dans le comédon avant l'arrivée des polynucléaires, et libère des cytokines pro-inflammatoires.

## I.2.3 Les étiologies

Un certain nombre de facteurs peut influencer sur la prévalence de l'acné. On retrouve le stress, les facteurs climatiques, l'alimentation, la génétique, le tabac. Ce sont des facteurs de risque et/ou de sévérité mais le niveau de preuve de leur influence a plus ou moins été établi, excepté pour la part génétique qui a été bien défini comme étant un facteur de risque (4)(5).

### I.2.3.1 La génétique

La génétique joue un rôle dans l'acné. Il existe en effet des formes familiales et si, par exemple, deux parents sont atteints, l'acné de leur enfant sera plus difficile à traiter. Par ailleurs, il existe certaines populations, près du cercle polaire, ou dans des îles isolées d'Amérique du Sud, qui ne sont pas touchées par l'acné sans que l'on sache s'il s'agit d'une protection due à l'hérédité ou si leur mode de vie, particulièrement leur alimentation, ne permet pas à la maladie de se développer (8)(9).

### I.2.3.2 Le stress

Il a été prouvé que l'acné peut être génératrice de stress et d'anxiété. Néanmoins le stress peut entrainer le déclenchement ou la prolifération de l'acné.
L'explication serait due à la participation d'un neuromédiateur : la corticotrophine (CRH) qui est l'hormone du stress. Cette hormone a pour fonction de moduler l'axe hypophyso-cortico-

surrénalien en réponse au stress. La corticotrophine va se fixer sur des récepteurs à la surface des sébocytes. Ces récepteurs sont activés par différents neuromédiateurs endocriniens comme la CRH mais aussi la mélanocortine, les β-endorphines…
Un fois activé par la corticotrophine, le récepteur produit des cytokines pro-inflammatoires et module la prolifération et la différenciation des sébocytes.
Du coup, il y a augmentation de la sécrétion sébacée. Ainsi cela expliquerait l'aggravation de l'acné pendant les périodes de stress.
De plus, il a été mis en évidence que ces récepteurs étaient fortement exprimés chez les personnes acnéiques, surtout au niveau des glandes sébacées (3)(8)(10).

#### I.2.3.3 Facteurs climatiques

Un environnement très humide ou une transpiration abondante entraine une hydratation et une augmentation de volume de la kératine, une diminution de la taille des orifices des follicules sébacés et une obstruction partielle voire totale du conduit folliculaire.
L'exposition au soleil améliore transitoirement les lésions de l'acné, par différents mécanismes tels que la diminution de la sécrétion sébacée due à l'accélération de la déshydratation cutanée, la destruction sélective de *P. acnes,* l'élimination des kératinocytes folliculaires par augmentation de la desquamation après l'exposition solaire.
Cependant, le soleil semble avoir un effet rebond post-estival qui se traduit par une récidive franche des lésions via différents mécanismes encore mal connus (11).

#### I.2.3.4 L'alimentation

Longtemps, l'ingestion de certains aliments comme le chocolat, la charcuterie, les aliments trop gras, trop sucrés ou trop caloriques ont été accusés d'aggraver l'acné. Actuellement aucun lien de causalité entre ces aliments et l'apparition d'acné n'a été établi.
Récemment, des études ont incriminé le lait dans l'apparition d'acné et en particulier le lait écrémé. Cependant, rien n'a été prouvé malgré le fait que les hormones du lait, les sucres à absorption rapide, l'insuline-like growth factor 1 (IGF1) ait été tenu responsables à tour de rôle (5)(8)(12)(13).

#### I.2.3.5 Le tabac

Depuis plusieurs années, la relation tabac/acné a fait l'objet de nombreuses études. D'après certains auteurs, le tabac aurait un effet protecteur ou atténuateur sur l'acné. Ceci serait du à son effet anti-inflammatoire.

Cependant, d'autres études aboutissent à des conclusions inverses en décrivant une acné des fumeurs. Cette acné serait à prédominance comédonienne sans dose-effet, surtout chez les femmes adultes fumeuses.

Ainsi les effets du tabac sur l'acné sont encore controversés (8).

### I.2.4 La clinique

Après la description des différents types de lésions, les différentes formes cliniques seront décrites.

#### I.2.4.1 Les lésions de l'acné

Lors de l'examen clinique d'une acné, on va retrouver deux types de lésions : les lésions rétentionnelles qui représentent la rétention sébacée qui est l'étape essentielle dans la physiopathologie de l'acné ; et les lésions inflammatoires superficielles ou profondes.

##### *I.2.4.1.1 Les lésions rétentionnelles de l'acné (7)(9)*

Parmi ces lésions, on retrouve l'hyperséborrhée, les microcomédons et les comédons.

**L'hyperséborrhée** : elle est responsable de l'aspect gras et brillant de la peau, en particulier de la partie centrale du visage : nez, front, menton, joues mais aussi au niveau de la région thoracique supérieure et du cuir chevelu.

Elle est souvent associée à une dilatation des pores cutanés surtout au niveau du nez et du menton.

**Figure 3: Peau luisante et pores dilatés (3)**

**Les microcomédons** sont de petites élevures, non visibles cliniquement, formées par l'élargissement du follicule pilosébacé sous la pression de l'hypersécrétion sébacée. Ce sont les lésions rétentionnelles les plus précoces de l'acné et à l'origine de toutes les autres lésions.

**Le comédon fermé ou microkyste ou « point blanc »** : c'est une élevure de couleur peau normale ou blanche, à peine surélevée, peu ou pas visible. Il correspond à l'accumulation de sébum et de kératine dans le canal folliculaire dilaté par l'obstruction de son orifice.
Ce microkyste peut soit disparaitre spontanément, soit s'ouvrir vers l'extérieur et former un comédon ouvert ou encore, il peut se rompre et être à l'origine d'une réaction inflammatoire.

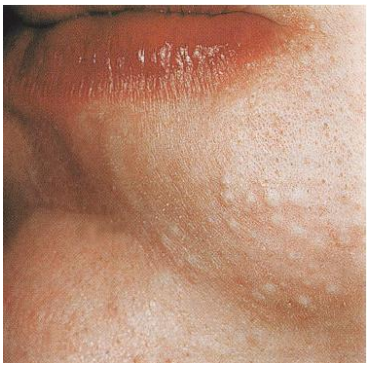


**Figure 4: Comédons fermés (14)**

**Le comédon ouvert ou « point noir »** : il s'agit de la lésion la plus caractéristique de l'acné. C'est un petit bouchon corné dont l'extrémité externe est colorée en noir par le sébum oxydé et par un dépôt de mélanine provenant de l'épithélium infundibulaire entourant le comédon. Il correspond à un microkyste dont le contenu est parvenu à forcer l'orifice du canal et à le dilater.

**Figure 5 : Comédons ouverts (14)**

#### *I.2.4.1.2 Les lésions inflammatoires de l'acné (7)(9)*

**Les papules** sont des élevures rouges palpables parfois légèrement visibles. Elles peuvent apparaitre à partir d'un microcomédon ou être la conséquence de l'inflammation d'un microkyste ou plus rarement d'un comédon ouvert.
Elles peuvent soit régresser spontanément, soit former des pustules ou des nodules.

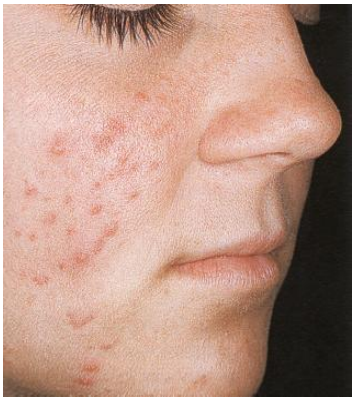


**Figure 6: Papules d'acné (13)**

**Les pustules** résultent de la fonte purulente partielle d'une papule. On y retrouve au centre une goutte de pus blanc jaunâtre. Elles évoluent en nodules.

**Figure 7: Pustules d'acné (14)**

**Les nodules** sont des lésions rouges violacées sensibles voire douloureuses. Ils peuvent soit régresser, soit s'ouvrir vers l'extérieur avec la formation de fistules ou bien se rompre dans le derme avec formation de sinus.

Dans tous les cas, une lésion inflammatoire est suivie de la formation d'une cicatrice.

### I.2.4.2 Les différentes formes cliniques d'acné

On distingue les acnés vraies des fausses acnés. On parle d'acnés vraies lorsqu'elles sont définies par les trois étapes de la physiopathologie que sont l'hypersécrétion, la rétention sébacée et l'inflammation.
Les fausses acnés sont des maladies folliculaires souvent inflammatoires mais qui n'ont pas d'hypersécrétion ni de rétention sébacée (4)(5).

Parmi les acnés vraies, on retrouve :

- **L'acné polymorphe juvénile** : Elle est aussi appelée acné vulgaire et constitue la forme habituelle et classique de l'acné de l'adolescent. Il débute à un âge variable entre le moment de la puberté et 25 ans. Au-delà, il s'agit de l'acné de l'adulte.
  L'intensité des lésions se situe autour de l'âge de 17 ans.
  Les lésions de cette acné sont prédominantes au niveau du visage, délimitées en haut par la lisière du cuir chevelu et en bas par le bord mandibulaire et la zone sous-maxillaire. Mais on peut également en retrouver au niveau des épaules, du dos et de la partie supérieure du thorax.
  L'acné polymorphe juvénile se caractérise par l'association de lésions rétentionnelles : comédons ouverts et fermés et des lésions inflammatoires (papules, pustules ou nodules) l'ensemble sur un fond d'hyperséborrhée. Suivant le caractère prédominant

de l'un ou de l'autre type de lésions, on parle d'acné polymorphe juvénile à prédominance rétentionnelle ou inflammatoire (7)(9).

- **L'acné des jeunes femmes** : elle est souvent d'apparition retardée chez la femme de 20 à 30 ans, s'exprimant surtout sur la zone mentonnière et mandibulaire par des lésions inflammatoires et des kystes douloureux soumis à l'influence prémenstruelle. Cette acné peut être provoquée par l'usage d'une contraception à effet androgénique, de cosmétiques occlusifs ainsi qu'une polykystose ovarienne ou autres causes androgéniques.

- **L'acné conglobata ou nodulaire grave** : c'est une forme d'acné grave du visage et du tronc. Elle survient à l'évolution de l'acné polymorphe juvénile et elle est plus fréquente chez l'adolescent ou l'adulte jeune de sexe masculin.
  Il s'agit d'une acné suppurative avec une association de lésions inflammatoires classiques et de lésions nodulaires volumineuses et douloureuses, pouvant évoluer vers la formation d'un abcès ou la fistulisation en profondeur. On retrouve en plus de très gros comédons à orifices multiples appelés comédons multipores. Cette acné sévère laisse d'importantes cicatrices (7).

- **L'acné fulminante** : cette acné constitue une forme rare mais grave d'acné qui survient surtout chez les adolescents ou jeunes adultes masculins ayant eu auparavant une acné minime.
  Elle se caractérise par une évolution ulcéro-nécrotique brutale de lésions acnéiques (pustules et nodules) préexistantes et par l'apparition d'un syndrome général avec une hyperthermie, une asthénie, un amaigrissement, des arthralgies et myalgies diffuses et une hyperleucocytose.
  Les lésions sont présentes au niveau du visage et du dos mais peuvent également être localisées au niveau de la face antérieure du thorax et des épaules.
  La guérison de l'acné fulminante est longue et se fait au prix de nombreuses et importantes cicatrices définitives (7).

- **L'acné du nourrisson** : elle est caractérisée par la présence de papules ou pustules érythémateuses et de comédons sur les joues, le menton ou le front, avec un nombre variable de lésions persistantes plusieurs mois. Elle évolue vers une guérison

spontanée, sans cicatrices. Elle touche 20% des nouveau-nés, plus souvent les garçons que les filles et pourrait être secondaire à une stimulation hormonale précoce par des androgènes d'origine maternelle voire fœtale.

- **Les acnés induites** :
    - L'acné iatrogène : elle est due à la prise de certains médicaments tels que des antiépileptiques, immunosuppresseurs (ciclosporine, azathioprine), corticoïdes, androgènes, antidépresseurs (imipramine)…

      Elle se différencie des autres types d'acné en raison de son apparition brutale, de son aspect clinique monomorphe essentiellement de type inflammatoire et de sa régression plus ou moins rapide à l'arrêt du médicament en cause (7)(9)(15).
    - L'acné cosmétique : elle est due à l'application de produits cosmétiques dit comédogènes tels que des crèmes hydratantes, fonds de teints, poudres, gels coiffants, produits solaires et produits défrisage ou de décrêpage des cheveux…

      Cette acné se caractérise par l'apparition de lésions rétentionnelles au niveau du visage (joues, pommettes, tempes et front) et de la racine des cheveux après application de ces produits pendant plusieurs semaines voire mois.

      Il s'agit en fait d'une réaction due à la nature de certaines matières premières utilisées telles que le soufre colloïdal, les dérivés de la lanoline, le beurre de cacao, les huiles d'amande, de coco, d'olive, l'acide oléique…(16)(17)(18).

### I.2.5 Stratégie thérapeutique (7)(8)

Les objectifs d'un traitement anti acnéique sont de limiter le développement de l'acné, de faire régresser les lésions acnéiques, de prévenir les récidives et d'éviter les cicatrices.

Le traitement de l'acné est un traitement au long court qui est constitué d'une phase d'attaque de trois mois minimum et d'une phase d'entretien.

Les recommandations sur le choix du traitement dépend de la forme clinique de l'acné à prédominance rétentionnelle ou inflammatoire et de sa sévérité (Figure 8).

Pour une acné légère à prédominance rétentionnelle avec la présence de comédons et microkystes, le traitement sera local.

Pour une acné inflammatoire légère à modérée avec des papules et pustules, il sera mis en place un traitement local associé ou non à un traitement par voie orale.

Pour une acné inflammatoire sévère avec des nodules, l'association d'un traitement systémique telle une antibiothérapie avec un traitement topique sera nécessaire.

Lors d'une acné sévère résistante aux autres traitements, un traitement à base d'isotrétinoïne par voie orale sera mis en place.

Parmi les traitements locaux, on retrouve les rétinoïdes, le peroxyde de benzyle et les antibiotiques locaux. Ils sont indiqués en monothérapie de première intention lors d'acné légères ou modérées mais aussi en association avec un traitement systémique (Tableau 1).

Les antiacnéiques systémiques sont les antibiotiques per os, appartenant à la famille des cyclines et les macrolides, les traitements hormonaux, le gluconate de zinc et l'isotrétinoïne (Tableau 1).

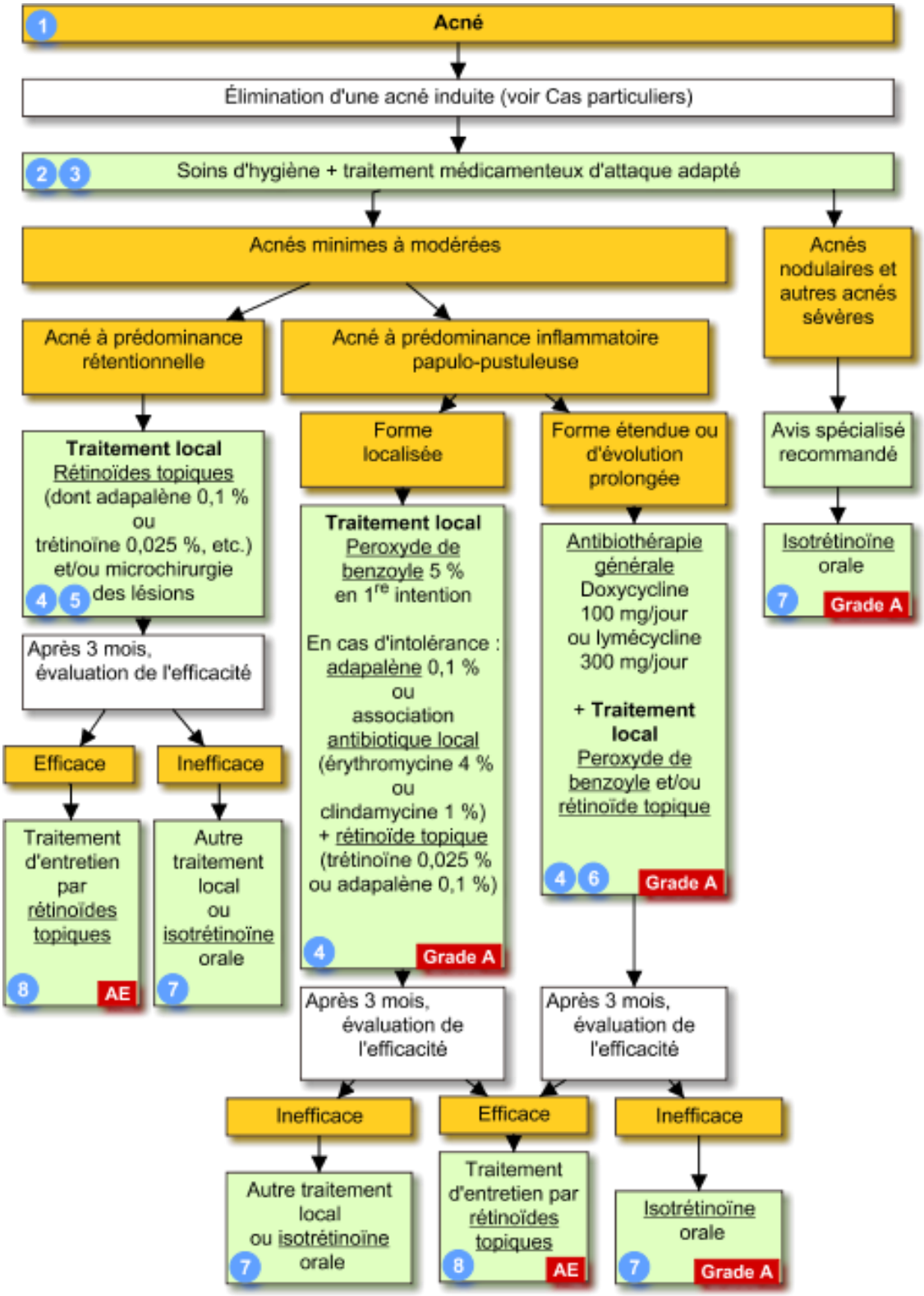



**Figure 8 : Stratégie thérapeutique des traitements de l'acné (19)**

| Classe | Molécules |
|---|---|
| **Traitements médicamenteux par voie locale** | |
| **Rétinoïdes seuls ou associés** | - Trétinoïne seule ou associée (+ érythromycine)<br>- Isotrétinoïne seule ou associée (+ érythromycine)<br>- Adapalène |
| **Antibactériens locaux** | - Clindamycine<br>- Erythromycine<br>- Sulfacétamide<br>- Acide azélaique |
| **Divers** | - Soufre, sulfate de cuivre et de zinc<br>- Peroxyde de benzoyle |
| **Traitements médicamenteux par voie générale** | |
| **Antibiotiques** | - Cyclines (Doxocycline, Lymécycline, Métacycline, Minocycline)<br>- Macrolides (Erythromycine) |
| **Traitements hormonaux** | - Estroprogestatifs (éthinylestradiol + norgestimate)<br>- Estroantiandrogènes (éthinylestradiol + acétate de cyprotérone) |
| **Rétinoïdes systémiques** | - Isotrétinoïne |
| **Autres** | - Gluconate de zinc |
| **Traitements non médicamenteux** | |
| Microchirurgie | |
| Lasers | |
| Photothérapie | |

**Tableau 1 : Les différents traitements de l'acné (3)(19)(20)**

# II. Les Rétinoïdes

## II.1 Historique (21)(22)(23)

Les rétinoïdes sont des dérivés de la vitamine A. Cette famille est impliquée dans de nombreuses fonctions biologiques fondamentales telles que la vision, le développement embryonnaire, l'immunité ou encore la croissance cellulaire. On distingue deux classes de rétinoïdes : les naturels et ceux de synthèse.

Parmi les rétinoïdes naturels, on retrouve la vitamine A naturelle qui est aussi appelée rétinol (ROL) dont la structure chimique a été décrite en 1931, mais aussi ses métabolites qui sont le rétinaldéhyde, l'acide tout-trans-rétinoïque (la trétinoïne) et l'acide-9-cis-rétinoique (l'alitrétinoïne).
L'organisme ne peut synthétiser de la vitamine A, ainsi son apport se fera par le biais de l'alimentation d'origine animale via des esters de rétinol (rétinyl esters) que l'on retrouve dans les graisses, les huiles de foie de poisson, mais aussi d'origine végétale grâce aux caroténoïdes, que l'on retrouve dans les carottes, choux, épinards mais aussi oranges, abricots, mangues…

Parmi les rétinoïdes de synthèse, sont regroupés la vitamine A acide ou acide rétinoïque, l'acide-13-cis-rétinoique ou isotrétinoïne, les rétinoïdes aromatiques avec l'étrétinate remplacé depuis par l'acitrétine, et l'adapalène : ce dernier appartenant à une nouvelle classe de rétinoïdes : les Différines. On y retrouve également le tazarotène (rétinoïde acétylénique) et le bexarotène.

Dans ce chapitre, nous nous intéresserons principalement aux rétinoïdes de synthèse ayant une indication dans l'acné. Il s'agit de trois molécules : la trétinoïne, l'isotrétinoïne et l'adapalène. Ces trois molécules sont utilisées par voie locale mais l'isotrétinoïne est également utilisée par voie générale.

## II.2 Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action de la vitamine A est bien connu (21)(22)(23)(24)(25).

Une fois ingérés, les rétinyl esters présents dans l'alimentation, vont être hydrolysés en rétinol dans la muqueuse intestinale. A partir de là, le rétinol subit un métabolisme hépatique avec mise en réserve, soit il est transporté jusqu'aux tissus cibles tels que le cerveau, la peau, les yeux…

Pour être transporté vers les cellules cibles, le rétinol va former un complexe avec une protéine de transport : la RBP (Rétinol Binding Protein) synthétisée par le foie.

Ce complexe se fixe aux récepteurs membranaires spécifiques présents à la surface des cellules cibles. Il y a ensuite dissolution du complexe et le rétinol pénètre dans la cellule. Puis il va se fixer à une protéine de transport cytosolique : la CRBP (Cellular Retinol Binding Protein). Suite à cette fixation, le rétinol se métabolise en rétrorétinoïdes, impliqués dans la régulation de la prolifération cellulaire. Il se transforme également en rétinal, lui-même donnant l'acide tout-trans-rétinoïque (ou trétinoïne) et l'acide 9-cis-rétinoïque (ou alitrétinoïne).

Ces deux molécules se lient à un récepteur qui est une protéine cytoplasmique soluble : la CRABP (Cellular Retinoic Acid Binding Protein) qui permet leur translocation dans le noyau de la cellule.

Il existe deux isomères du récepteurs CRABP : CRABP I et CRABP II.

Une fois dans le noyau, les deux molécules se fixent à des récepteurs nucléaires aux rétinoïdes.

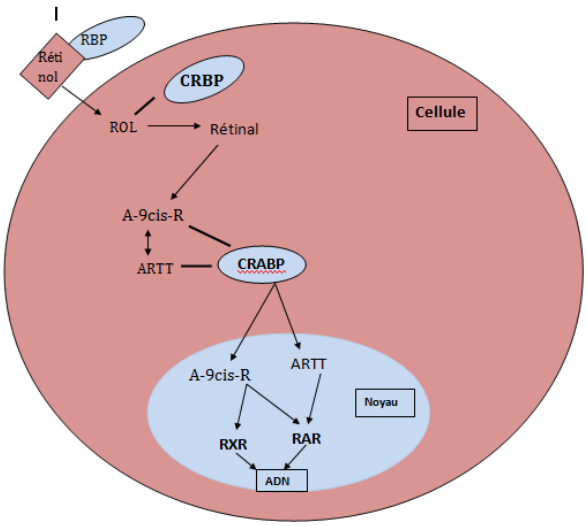



**Figure 9 : Métabolisme intracellulaire des rétinoïdes naturels**

Ces récepteurs nucléaires sont des protéines transrégulatrices qui se fixent au niveau de sites spécifiques de l'ADN. Ils appartiennent à une superfamille de récepteurs nucléaires dans laquelle on retrouve :

- les récepteurs stéroïdiens
- les récepteurs des rétinoïdes, des hormones thyroïdiennes, de certains acides gras polyinsaturés et eicosanoides
- les récepteurs mono et homomériques

Il existe deux types de récepteurs aux rétinoïdes : les RARs (Retinoic Acid Receptor) et les RXRs (Retinoid X Receptor). Ils sont constitués de trois types de sous-unités différentes (α, β et γ). Les RARs ont une forte affinité pour la trétinoïne tandis que les RXRs ont une affinité pour les deux molécules. Les RARs α sont fortement exprimés au niveau de la peau contrairement aux RARs β.

Quant à eux, les RXRs sont exprimés par la peau et surtout par le follicule pileux, les kératinocytes et les mélanocytes.

Une fois activés, ces récepteurs se complexent soit en homodimères (RXR/RXR) soit en hétérodimères (RXR/RAR). Ce complexe doit toujours comprendre un RXR.

Les dimères se fixent ensuite sur des zones spécifiques de l'ADN : les RAREs (Retinoic Acid Reponse Elements) qui sont placés dans la région du promoteur du gène cible.

Une fois liés aux domaines RAREs, les complexes vont pouvoir exercer leur action qui est la modulation transcriptionnelle de gènes cibles codant pour diverses protéines impliquées dans la prolifération et la différenciation cellulaire.

Ainsi les RARs α entraineraient l'irritation cutanée qui est un effet imputable aux rétinoïdes. De plus, au niveau des sébocytes, les RARs provoqueraient des effets antiprolifératifs et antidifférenciants.

L'acide tout-trans-rétinoïque et l'acide 9-cis-rétinoïque sont des ligands naturels des RARs et l'acide 9-cis-rétinoïque est en plus un ligand naturel des RXRs.

Concernant le mécanisme d'action des rétinoïdes de synthèse, il reste encore beaucoup d'incertitudes. On sait que la trétinoïne, l'isotrétinoïne et l'adapalène se fixent aux RARs et qu'ils ont une affinité de liaison au CRABP (21)(22)(23).

Les rétinoïdes ont le même mode d'action mais ils n'ont pas la même affinité pour les récepteurs. En effet, la trétinoïne possède une grande affinité pour les trois sous unités des RARs mais elle se fixe également sur les RXR. L'isotrétinoïne a une affinité plus faible pour les RARs par rapport à la trétinoïne et ne se fixe pas aux RXRs. L'adapalène, quant à lui, ne se fixe que sur les sous-unités β et γ des RARs.

Qu'ils soient utilisés de manière local ou en *per os*, les rétinoïdes ont différentes actions sur la peau (22)(23).
Ils vont provoquer **la désorganisation de l'épiderme** due à celle de la couche cornée. Cela aura pour conséquence une fragilisation de l'épiderme entrainant une sécheresse cutanée avec plus ou moins une desquamation.
Cette désorganisation est due à une hyperprolifération des kératinocytes avec une accumulation de matières dans les espaces intercellulaires (dépôt de substances mucoïdes) et une hypergranulose.

Au niveau du derme, les rétinoïdes vont provoquer **la prolifération des fibroblastes et stimuler le métabolisme du collagène.** En effet, ils vont stimuler la synthèse du TGFβ, stimulant lui-même la synthèse du collagène et de la fibronectine par les fibroblastes.

Les rétinoïdes ont également **une action anti-inflammatoire** : en effet, ils inhibent la synthèse des prostaglandines et du leucotriène B4.

Enfin les rétinoïdes ont **une action immuno-modulatrice** : ils diminuent le chimiotactisme des polynucléaires et des monocytes.

En plus des effets cités ci-dessus, l'isotrétinoïne *per os* induirait les effets suivant malgré son mécanisme d'action encore mal connu (3)(23)(24).

- **Une régression de la glande sébacée**. En effet, elle entre dans un état de quiescence, ainsi la production de cellules sébacées est freinée et le renouvellement est ralenti avec une prédominance de cellules indifférenciées. Cela va entrainée une diminution de la production de sébum. Il a été observé une réduction de 50 % au bout de 4 semaines de traitement et de 90% après 12 à 16 semaines de traitement.
- **Une inhibition de la kératinisation** : l'isotrétinoïne a un effet kératolytique, ce qui entraine une diminution du nombre de kératinocytes
- **Une baisse de la colonisation de *P. acnes*** : cette diminution est une action indirecte puisque l'isotrétinoïne entraine une modification de l'environnement de ces bactéries

## II.3 Les Rétinoïdes topiques

Les rétinoïdes topiques sont utilisés dans le traitement local de l'acné. Ils sont au nombre de trois :

- **la trétinoïne** ou l'acide tout-trans-rétinoïque ou vitamine A acide est le 1er rétinoïde à être utilisé dans le traitement local de l'acné. Les premières publications sur son action datent des années 1970 (Figure 10)(24).

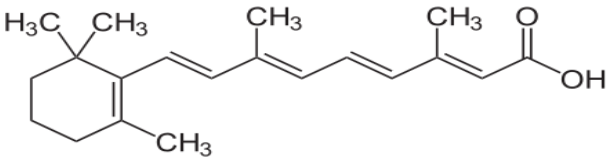



**Figure 10 : Structure chimique de la trétinoïne (25)**

- **l'isotrétinoïne** ou l'acide 13-cis-rétinoïque est surtout utilisée en traitement systémique mais elle est aussi utilisée en gel topique seule ou en association avec un antibiotique : l'érythromycine (Figure 11)(24).

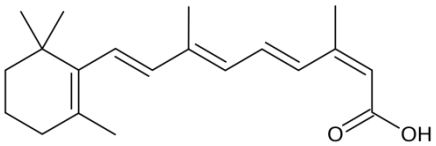



**Figure 11 : Structure chimique de l'isotrétinoïne (25)**

- **l'adapalène**, quant à lui, est un analogue synthétique de la vitamine A, dérivé de l'acide naphtoïque. Il a en plus une action anti inflammatoire et il est mieux toléré que les deux molécules précédentes (Figure 12)(24).

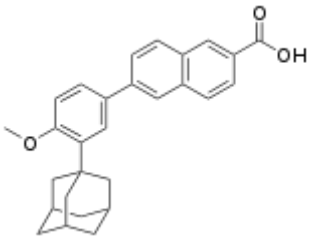



**Figure 12 : Structure chimique de l'adapalène (25)**

## II.3.1 Formes galéniques et spécialités :

Les rétinoïdes topiques sont disponibles sous forme de gels, crèmes ou de lotions à différentes concentrations, seuls ou associés (Tableau 2).

| DCI | SPECIALITES | FORMES GALENIQUES | CONCENTRATIONS |
|---|---|---|---|
| TRETINOINE | Kétrel® | Crème | 0.05% |
| | Retin-A® | Crème | 0.05% |
| | Retacnyl® | Crème | 0.025% ou 0.05% |
| | Effederm® | Crème ou solution | 0.05% |
| | Locacid® | Crème ou solution | 0.05% ou 0.1% pour la lotion |
| | Erylik® | Gel alcoolisé | 0.025% (+Erythromycine) |
| ADAPALENE | Différine® | Gel ou crème | 0.1% |
| | Epiduo® | Gel | 0.1% (+ Peroxyde de benzyle) |
| ISOTRETINOINE | Roaccutane® | Gel | 0.05% |
| | Antibiotrex® | Gel alcoolisé | 0.05% (+Erythromycine) |
| | Isotrex® | Gel alcoolisé | 0.05% |

**Tableau 2 : Spécialités à base de rétinoïdes topiques (19)**

## II.3.2 Indications

L'utilisation des rétinoïdes topiques est fondamentale dans le traitement d'attaque de toutes les formes d'acné sauf pour les formes d'acnés sévères qui nécessiteront la prise d'isotrétinoïne systémique (19).

### II.3.3 Les effets secondaires

Les rétinoïdes topiques peuvent provoquer des irritations cutanées en début de traitement telles que des érythèmes, une desquamation, une sécheresse cutanée et une sensation de brûlures ou de picotements. Les effets sont dose-dépendants et s'atténuent avec le temps. En effet, ces irritations disparaissent après quelques semaines d'utilisation (26).

Ces molécules ne sont pas photosensibilisantes mais sont responsables d'une diminution de la tolérance cutanée au soleil. Ceci est dû à la diminution de l'épaisseur de la couche cornée et aura pour conséquence de majorer les risques de coups de soleil et brûlures.

De plus, la trétinoïne et l'isotrétinoïne peuvent provoquer l'apparition de taches transitoires hyper ou hypo-pigmentées sur les peaux noires.

### II.3.4 Les contre-indications

L'application de rétinoïdes topiques est contre-indiquée en cas d'allaitement.
Il est préférable de ne pas les utiliser pendant une grossesse même si leur passage systémique est très faible (26)(27).

.

## II.4 L’isotrétinoïne per os

### II.4.1 Formes galéniques et spécialités

L’isotrétinoïne, par voie orale, a d’abord été commercialisée sous le nom de Roaccutane® en 1984, sous forme de capsules molles dosées à 5, 10 et 20 mg. Cependant, Roaccutane® a été retiré du marché français en 2008 mais l’isotrétinoïne est actuellement disponible sous forme de génériques sous le nom de Procuta®, Contracné®, Curacné® et Curacné® Gé.(19)

| DCI | SPECIALITES | FORMES GALENIQUES | CONCENTRATIONS |
|---|---|---|---|
| **Isotrétinoïne** | Procuta®<br>Contracné® | Capsules molles | 5, 10,20 et 40 mg |
| | Curacné®Gé | | 5, 10 et 20 mg |
| | Curacné® | | 40 mg |

**Tableau 3: Spécialités à base d'isotrétinoïne per os (19)**

### II.4.2 Les indications

Cette molécule a obtenu une autorisation de mise sur le marché pour «  Acnés sévères (telles que acné nodulaire, acné conglobata ou acné susceptible d’entraîner des cicatrices définitives) résistantes à des cures appropriées de traitement classique comportant des antibiotiques systémiques et un traitement topique. » (19).

## II.4.3 Pharmacocinétique

### II.4.3.1 Absorption

L'isotrétinoïne est résorbée par la voie digestive. Son absorption est de 25%. Elle augmente significativement la biodisponibilité si le traitement est pris au cours d'un repas. En effet, quand l'isotrétinoïne est prise avec des aliments, la biodisponibilité double par rapport aux conditions à jeun.

Après l'administration orale, l'absorption est rapide. En effet, le pic de concentration plasmatique s'observe entre une et quatre heures après administration. De plus, la cinétique reste linéaire au cours d'une administration quotidienne répétée ; ce qui confirme qu'il n'y a pas d'accumulation dans l'organisme.

Sa biodisponibilité absolue n'a pas encore été définie étant donné que ce composant n'est pas disponible par voie intraveineuse chez l'homme, mais l'extrapolation des résultats obtenus chez le chien semble suggérer une biodisponibilité systémique variable et relativement faible (19).

### II.4.3.2 Distribution

L'isotrétinoïne est liée à 99,9 % aux protéines plasmatiques, presque exclusivement à l'albumine et n'est pas stocké dans les tissus adipeux (23).

### II.4.3.3 Métabolisme

L'isotrétinoïne est métabolisée dans le foie par le cytochrome P450. Trois principaux métabolites ont été identifiés dans le plasma : il s'agit la 4-oxo-isotrétinoïne, la trétinoïne et la 4-oxo-trétinoïne et dont le principal métabolite est la 4-oxo-isotrétinoïne. (28).

### II.4.3.4 Élimination

La demi-vie d'élimination terminale moyenne de l'isotrétinoïne chez des patients atteints d'acné est de 19 heures.

L'élimination se fait principalement par voie biliaire.

### II.4.3.5 Populations particulières et états pathologiques

**Enfants :**

L'isotrétinoïne n'est pas indiquée dans le traitement de l'acné prépubertaire et n'est pas conseillée chez les enfants de moins de 12 ans.

Néanmoins, la pharmacocinétique de l'isotrétinoïne a été évaluée après une dose unique ou des doses multiples chez 38 enfants (12 à 15 ans) et 19 patients adultes (≥ 18 ans) ayant reçu d'isotrétinoïne pour traiter une acné nodulaire rebelle grave. Dans les deux groupes d'âge, le principal métabolite était la 4-oxo-isotrétinoïne. On a aussi noté de la trétinoïne et de la 4-oxo-trétinoïne. Il n'y avait aucune différence statistiquement significative dans la pharmacocinétique de l'isotrétinoïne entre les enfants et les adultes (19).

**Insuffisants rénaux :**

L'insuffisance rénale n'influence pas la pharmacocinétique de l'isotrétinoïne. Par conséquent, l'isotrétinoïne peut être administrée aux patients atteints d'insuffisance rénale. Toutefois, il est recommandé de débuter, chez ces patients, à faible dose et d'augmenter ensuite progressivement jusqu'à la dose maximale tolérée.

Chez les patients souffrants d'insuffisance rénale grave, le traitement devra débuter à une dose inférieure (ex. 10 mg/ jour). La posologie sera ensuite augmentée jusqu'à 1mg/kg/jour ou jusqu'à la dose maximale tolérée par le patient (19).

## II.4.4 Toxicité

### II.4.4.1 Chez l'animal

#### *II.4.4.1.1 Toxicité aigüe (19)*

La toxicité aigüe d'une dose d'isotrétinoïne a été déterminée chez plusieurs espèces animales : le rat, la souris et le lapin.
La DL50 (dose létale médiane), qui est la dose d'isotrétinoïne causant la mort de 50% d'une population animale, est de :

- 200 mg par kg chez le lapin,
- 300 mg par kg chez la souris,
- 400 mg par kg chez le rat.

Les décès sont dus à une dépression respiratoire. Chez les animaux survivants, on observe : malaises, diminution de la motilité et faiblesse musculaire. Il a été remarqué que ces phénomènes sont réversibles avec le temps.

#### *II.4.4.1.2 Toxicité chronique (19)(29)*

Des études sur des rats ont été effectuées afin de déterminer la toxicité chronique de l'isotrétinoïne. Sur deux ans, des posologies de 2, 8 et 32 mg/kg/jour ont été administrées. Les effets de ces administrations sont une chute partielle de poils, une augmentation des triglycérides plasmatiques et une altération de l'état général.
Tous ces effets sont réversibles après arrêt des administrations d'isotrétinoïne.

#### *II.4.4.1.3 Mutagénicité (19)*

Chez l'animal, l'isotrétinoïne n'a pas montré d'effets mutagènes in vitro, ni d'effets carcinogènes in vivo.

### II.4.4.2 Chez l'homme

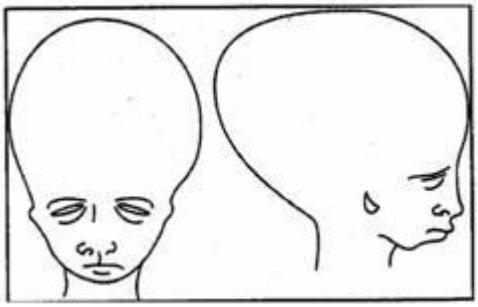
#### *II.4.4.2.1 Tératogénicité (3)(30)(31)(32)(33)*

Etant un dérivé de la vitamine A, l'isotrétinoïne a montré chez l'animal des propriétés tératogènes et embryotoxiques. Ainsi, il est important de tenir compte de son caractère tératogène avant de prescrire de l'isotrétinoïne à une femme en âge de procréer.
Cet effet tératogène n'est pas dose-dépendant et il se produirait précocement au cours de l'embryogénèse.

L'isotrétinoïne entraine la suppression de la chondrogénèse et de l'épidermogénèse, des anomalies du développement (absence de fermeture du tube neural, des fentes palatines) ainsi qu'un syndrome polymalformatif caractéristique.

En effet, on retrouve, au niveau du pôle céphalique, le plus souvent des malformations auriculaires, surtout celles de l'oreille externe : aplasie totale ou partielle du pavillon de l'oreille. Elles sont souvent asymétriques et associées à une sténose ou une agénésie du conduit auditif externe.
On retrouve également une dysmorphie faciale évocatrice qui se caractérise par une micrognathie (hypoplasie de la mâchoire inférieure), une microphtalmie, des fentes palpébrales étroites, un hypertélorisme, un occiput proéminent, un front fuyant, une dépression nasale et parfois une fente palatine.

On va retrouver des anomalies du système nerveux central dont la principale est l'hydrocéphalie qui peut être soit obstructive soit communicante.
Les autres malformations vont atteindre la fosse postérieure et les nerfs crâniens soit les nerfs optiques, auditifs, oculomoteurs et faciaux.
Au niveau des problèmes cardiaques : on va retrouver fréquemment une atteinte des gros vaisseaux mais aussi des malformations telles que la tétralogie de Fallot, une communication inter-ventriculaire ou /et auriculo-ventriculaire, présence d'un ventricule droit à double issue…
Des anomalies du thymus sont également retrouvées telles qu'une agénésie, une hypoplasie voire une position anormale mais ces malformations sont peu fréquentes. Par contre, elles seront responsables d'un déficit de l'immunité cellulaire et donc d'infections graves.



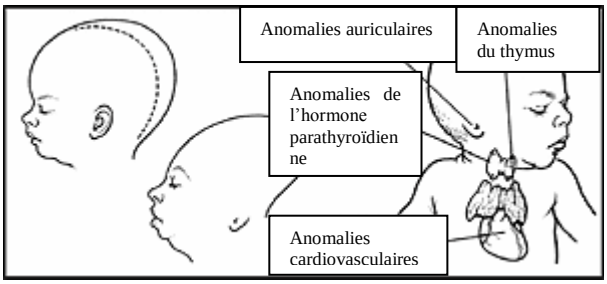



**Figure 13 : Représentations des malformations crâniennes et générales (34)**

Les autres atteintes fonctionnelles sont une lobulation incomplète des lobes pulmonaires inférieurs gauches et moyens droits, des anomalies squelettiques des extrémités, une aplasie de la thyroïde ou encore des anomalies urétrales peuvent apparaitre. Mais toutes ces malformations restent exceptionnelles.
Il existe aussi une augmentation de fausses couches spontanées.

#### *II.4.4.2.2 Fertilité (19)(24)*

Aux doses thérapeutiques, l'isotrétinoïne n'affecte pas le nombre, ni la mobilité, ni la morphologie des spermatozoïdes. Ainsi la prise d'isotrétinoïne par un homme n'affecte pas le développement embryonnaire.

## II.4.5 Les effets indésirables

De nombreux effets indésirables, de gravité variable, sont observés lors d'un traitement par isotrétinoïne *per os*. Généralement, ils sont dose-dépendants et réversibles à l'arrêt du traitement mais certains peuvent persister. Ils peuvent être classés selon leurs fréquences de survenue (Tableau 4).

| Fréquence des effets indésirables | Caractéristiques des effets indésirables |
|---|---|
| **Très fréquents (> ou = à 1/10)** | - Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés : chéilites, dermites, sécheresse cutanée, desquamation, prurit, éruption érythémateuse, fragilité cutanée<br>- Troubles oculaires : blépharite, conjonctivite, sécheresse et irritation oculaires<br>- Troubles hépatobiliaires : élévation des transaminases, des triglycérides sanguins et diminution des HDL circulantes<br>- Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : arthralgies, myalgies, douleurs dorsales<br>- Troubles de la circulation sanguine et lymphatique : anémie, augmentation de la vitesse de sédimentation, thrombopénie, thrombocytémie (excès du taux de plaquettes) |
| **Fréquents (> ou = 1/100 et < 1/10)** | - Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : épistaxis, sécheresse nasale, rhinopharyngite<br>- Troubles hépatobiliaires : élévation du cholestérol sanguin, élévation de la glycémie, hématurie, protéinurie.<br>- Troubles de la circulation sanguine et lymphatique : neutropénie<br>- Troubles du système nerveux : céphalées |

| Fréquence des effets indésirables | Caractéristiques des effets indésirables |
|---|---|
| **Rares (> ou = 1/10 000 et < 1/1000)** | - Troubles psychiatriques : dépression, dépression aggravée, tendances agressives, anxiété et changements d'humeur.<br>- Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés : alopécie<br>- Troubles du système immunitaire : réactions allergiques cutanées, réactions anaphylactiques, hypersensibilité. |
| **Très rares (< ou = 1/10 000)** | - Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés : acné fulminans, aggravation de l'acné, érythème (facial), exanthème, anomalies de la texture des cheveux, hirsutisme, dystrophies unguéales, péri-onyxis, réaction de photosensibilité, botriomycome (tumeur vasculaire de type inflammatoire),hyperpigmentation, hypersudation.<br>- Troubles oculaires : vision floue, troubles visuels, cataracte, altération de la vision des couleurs, intolérance au port des lentilles de contact, opacités cornéennes, baisse de la vision nocturne, kératite, œdème papillaire (témoignant d'une hypertension intracrânienne bénigne), photophobie.<br>- Troubles hépatobiliaires : hépatite, augmentation du taux sanguin de la créatine phosphokinase.<br>- Troubles gastro-intestinaux : colite, iléite, sécheresse de la gorge, hémorragie digestive, diarrhée sanglante et maladie inflammatoire digestive, nausées, pancréatite<br>- Troubles psychiatriques : troubles du comportement, manifestations psychotiques, idées suicidaires, tentative de suicide, suicide. |

| | |
|---|---|
| | - Troubles du système nerveux : hypertension intracrânienne bénigne, convulsions, somnolence, vertiges.<br>- Troubles du métabolisme et de la nutrition : diabète, hyperuricémie.<br>- Infections : infections bactériennes cutanéo-muqueuses à germes Gram +.<br>- Troubles de la circulation sanguine et lymphatique : lymphadénopathies.<br>- Troubles de l'oreille et du conduit auditif : baisse de l'acuité auditive.<br>- Troubles vasculaires : vascularite<br>- Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : bronchospasme (en particulier chez les patients asthmatiques), voix enrouée.<br>- Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : arthrites, calcifications (ligaments et tendons), soudure prématurée des épiphyses, exostoses (hyperostose), réduction de la densité osseuse, tendinites.<br>- Troubles rénaux et urinaires : glomérulonéphrite.<br>- Troubles généraux et accidents liés au site d'administration : formation accrue de tissus granulomateux, malaise |

**Tableau 4: Récapitulatif des effets indésirables selon leur fréquence de survenue (19)**

Ces données sont issues d'études cliniques incluant 824 patients et post AMM.

Dans la partie suivante, certains de ces effets indésirables seront vus plus en détails.

### II.4.5.1 Les effets indésirables cliniques

#### *II.4.5.1.1 Les effets cutanéo-muqueux*

- **La sécheresse cutanéo-muqueuse** (30)(35)(36)

Cet effet indésirable est indissociable de l'effet thérapeutique. Il est prévisible, dose-dépendant, de survenue précoce (il débute seulement quelques jours après le début du traitement) et rapidement réversible à l'arrêt du traitement.

Cette sécheresse est due au fait que l'isotrétinoïne diminue l'excrétion de sébum ; cette diminution entraine une réduction du film lipidique de surface et une augmentation de la perte transépidermique de l'eau.

Cette sécheresse va affecter la peau, les muqueuses (nasale, labiale et vaginale) mais aussi les ongles et les cheveux. Cela va se manifester sous la forme de :

- xérose et d'irruptions cutanées : fragilité cutanée, éruption érythémateuse, desquamations localisées et prurit,
- chéilite qui est la sécheresse labiale : il s'agit de l'effet indésirable le plus fréquent, il touche 90% des patients sous isotrétinoïne.
- amincissement des cheveux et alopécie,
- fragilité des ongles.

- **Les poussées inflammatoires ou aggravations de l'acné** (24)(28)(37)

Lors du traitement de l'acné sous isotrétinoïne, il a été observé des poussées inflammatoires de l'acné, aussi appelées aggravations. Il en existe quatre types :

Les poussées inflammatoires du premier mois de traitement (de type I) qui sont connues et inscrites dans le Vidal. Généralement, lors de la visite chez le médecin du patient à la fin du premier mois de traitement, ces poussées sont résorbées et le traitement peut continuer. Il faut néanmoins prévenir le patient de ces poussées avant le début du traitement.

Les poussées inflammatoires subintrantes (de type II) des mois suivants. Ce sont, en fait, les lésions inflammatoires du premier mois qui ne se résorbent pas et au contraire se renouvellent. De plus, elles ont tendance à s'aggraver lors de l'élévation des doses. Cette inflammation continue peut être due à la présence d'une rétention sébacée existante.

Les poussées inflammatoires de deuxième et troisième mois (de type III) sont caractérisées par des lésions très inflammatoires avec des nodules profonds, purulents et

douloureux, des éléments ulcéreux, nécrosés. Il peut y avoir des poches fluctuantes avec du pus. Ces poussées sont explosives et se forment rapidement.

L'acné fulminans (de type IV) qui est une acné sévère et grave, à tendance ulcéreuse et au début brutal. En plus des lésions, cette acné se caractérise par des arthralgies et des douleurs musculaires avec de la fièvre et une altération de l'état général.

Au niveau biologique, on retrouve une augmentation du nombre de cellules dans le sang et une élévation de la vitesse de sédimentation.

Ces poussées seraient dues à une réaction immunitaire de type trois, faisant intervenir un phénomène d'Arthus. Lorsqu'ils sont produits en excès, les anticorps de la bactérie *P. acnes* forment des complexes immuns circulants. Ceci entraine une réaction inflammatoire nécrotique, générale avec de la fièvre et une atteinte des articulations.

Les aggravations de type III ou IV seraient plus présentes chez les patients masculins, les patients de jeune âge, les personnes ayant de nombreux comédons fermés préexistants ou encore chez les personnes ayant des antécédents de poussées similaires lors de précédentes cures.

Pour éviter ces aggravations, il est conseillé d'enlever les lésions rétentionnelles par microchirurgie chez les personnes en ayant beaucoup avant le commencement du traitement.

Pour les aggravations de types I et II, il n'y a pas de traitement adjuvant mais il est possible de faire une exérèse des comédons fermés.

Pour les aggravations de types III et IV, il y a mise en place d'une corticothérapie par voie orale Les doses varient de 0,5 à 1 mg/kg/j et la durée du traitement peut aller de 15 jours à 3 ou 4 mois.

La corticothérapie peut également être utilisée sur une courte durée (10 jours) lors des poussées inflammatoires de type II qui sont douloureuses.

Certaines lésions étant douloureuses, il ne faut pas hésiter à utiliser des antalgiques de palier I voire de palier II (comme la codéine).

- **Sensibilité accrue au Staphylocoque doré** (19)

L'isotrétinoïne augmente l'adhésivité de *Staphylococcus aureus* aux cornéocytes et peut favoriser une colonisation nasale par cet agent microbien.

- **Photosensibilité** (19)

En favorisant le renouvellement de l'épiderme, l'isotrétinoïne augmente la sensibilité aux rayons ultra-violets mais elle n'est ni phototoxique ni allergisante.

#### *II.4.5.1.2 Les effets indésirables oculaires*

L'isotrétinoïne entraine des effets sur les yeux tels qu'une irritation, une sécheresse oculaire ainsi que des atteintes cornéennes, rétiniennes, du nerf optique et des annexes oculaires (19)(30).

- **Irritation oculaire**

Cette irritation est d'origine pluri-factorielle : elle est due à une diminution de la teneur en lipides du film lacrymal, une élévation de la colonisation de la conjonctive par le staphylocoque doré en rapport avec la sécheresse oculaire et des troubles de la kératinisation de l'épithélium conjonctival.

Cette irritation se manifeste par :

- une intolérance aux lentilles de contact pour les porteurs de lentilles. En effet, chez ces personnes, il existe une augmentation de la sécheresse oculaire mais le risque d'infection resterait inchangé.
- une conjonctivite : c'est l'effet indésirable ophtalmologique des rétinoïdes le plus fréquent. Elle est dose-dépendante, transitoire et réversible à l'arrêt du traitement voire à une diminution des doses.

  Ces manifestations sont une sensation de brûlure oculaire, une sécheresse, une impression de corps étranger palpébral, une irritation, des paupières collées le matin, une photophobie, un prurit, une vision trouble et parfois un larmoiement (19)(38).

- **La sécheresse oculaire**

Elle est due à une atteinte des glandes de Meibomius qui sont des glandes sébacées sécrétant la couche superficielle lipidique du film lacrymal appelé le meibum.

Ces glandes permettent la lubrification de la cornée en se mélangeant aux larmes. Ainsi, elles ont un rôle dans la protection des yeux : elles évitent les colonisations bactériennes et l'évaporation du film lipidique.

L'isotrétinoïne provoquerait des séquelles sur ces glandes, entrainant une kératinisation canalaire, une dégénérescence des cellules acineuses, une atrophie glandulaire et une réduction des sécrétions.

De plus, l'acide 13-cis-rétinoïque provoquerait une instabilité du film lacrymal et une hyperosmolarité. Or, ces deux effets sont les symptômes de la sécheresse oculaire et de la blépharite.

Il n'est pas surprenant que l'isotrétinoïne entraine ces effets par diminution de la sécrétion lipidique du film lacrymal car ce film est composé de lipides et cette molécule diminue la croissance, le développement des lipides par les cellules (19)(39)(40).

- **Atteintes cornéennes** (19)(38)

L'isotrétinoïne peut être responsable de kératites et d'opacités cornéennes. Ces dernières seraient plus fréquentes chez les porteurs de lentilles de contact.

- **Atteintes rétiniennes** (19)(41)

Il a été observé chez certains patients sous traitement un défaut de l'adaptation visuelle à l'obscurité et donc une cécité nocturne.

L'isotrétinoïne provoquerait un dysfonctionnement rétinien qui serait à l'origine de cette cécité nocturne.

La rétine est composée de deux types de cellules photoréceptrices : les bâtonnets et les cônes. Dans le cas de la vision diurne, ce sont les cônes qui assurent la création de l'influx nerveux mais lors de la vision nocturne, ce sont les bâtonnets, ces derniers étant plus nombreux et placés plutôt à l'extrémité de la rétine.

De plus, la vision nocturne est assurée par un pigment contenu dans les bâtonnets : la rhodopsine. Celle-ci est composée d'une protéine : l'opsine et d'une molécule se fixant dessus : le cis-rétinal ou Z-rétinal.

Lorsque la rhodopsine absorbe un photon, il y a isomérisation du cis-rétinal en trans-rétinal qui va se détacher de l'opsine. Cela va provoquer le déclenchement du signal nerveux vers le cerveau.

Une fois l'influx nerveux créé et envoyé au cerveau, le trans-rétinal va se retransformer en cis-rétinal qui se fixera à nouveau sur l'opsine, reformant ainsi la rhodopsine. Le cycle est prêt à recommencer quand un nouveau photon arrivera.

Le trans-rétinal peut redonner le cis-rétinal grâce à une enzyme microsomale présente dans l'épithélium pigmentaire rétinien : la 11-cis-rétinol deshydrogénase. Cette enzyme est donc essentielle pour le recyclage du trans-rétinal.

Il a été observé que l'isotrétinoïne provoquait chez les rongeurs une diminution de cette enzyme, entrainant ainsi un ralentissement de la synthèse du cis-rétinal et donc de la reformation de la rhodopsine.

Ce mécanisme pourrait ainsi être responsable de la cécité nocturne présente chez certains patients sous isotrétinoïne. Ces personnes se plaignent d'une vision floue, de problèmes d'éblouissement.
Ces effets sont cependant rares et réversibles dès l'arrêt du traitement.

- **Atteinte du nerf optique** (19)(38)

L'isotrétinoïne pourrait être responsable de névrite optique.

- **Atteinte des annexes oculaires** (35)

Au niveau périoculaire, l'action de l'isotrétinoïne se remarque surtout sur les glandes de Meibomius. En effet, l'isotrétinoïne est sécrétée par la glande lacrymale, sans toutefois entraîner d'altération notable de fonctionnement de cette glande. Le débit de production de la glande lacrymale principale reste le même mais il y a un accroissement de l'osmolarité lacrymale qui serait due à une augmentation de l'évaporation de la phase aqueuse, elle-même consécutive à une instabilité du film lipidique. Cette insuffisance lipidique traduit l'atteinte des glandes de Meibomius: celles-ci s'atrophient, de manière potentiellement irréversible, en produisant une sécrétion plus épaisse. L'atteinte atrophiante serait la conséquence d'un traitement au long cours et d'une blépharite chronique marquée.

Tous ces troubles nécessitent une consultation spécialisée et peuvent dans certains cas, imposer l'arrêt définitif du traitement.

#### *II.4.5.1.3 Les troubles musculaires (19)(36)(42)*

Pendant le traitement à l'isotrétinoïne, des myalgies, arthralgies ainsi qu'une augmentation des créatines phosphokinases sériques peuvent être observées lors d'activité physique intense.
Ces effets sont rares et bénins, ce sont généralement des douleurs modérées, transitoires et régressent spontanément ou lors d'une réduction de dose. Cependant, il a été rapporté des douleurs généralisées invalidantes qui touchent les muscles du dos, des membres inférieurs, des épaules, de l'abdomen et plus rarement des bras ou des fesses.

#### *II.4.5.1.4 Les troubles psychiatriques (19)(28)(43)(44)(45)*

Depuis sa commercialisation en 1982, le rôle de l'isotrétinoïne dans la survenue de dépression est discuté.

En effet, la FDA (Food and Drugs Administration) reporterait 394 cas de dépressions et 37 tentatives de suicides entre sa commercialisation et 2006.

D'après l'AERS (Adverse Events Reporting System), l'isotrétinoïne serait classé 4$^{ème}$ au rang des molécules associées à une dépression et 10$^{ème}$ à celui des molécules associées à des actes suicidaires.

Ainsi depuis 1990, on retrouve dans le RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) du produit une mise en garde sur le risque de dépression et de suicide et une surveillance de l'apparition de risques évocateurs pendant la durée du traitement.

De plus, depuis la survenue de suicides ces dernières années pendant des traitements sous isotrétinoïne, le débat sur un lien existant entre la molécule et la dépression s'est intensifié et est devenu médiatique.

Plusieurs études sur ce lien ont été effectuées mais les résultats et leurs interprétations varient. Pour certaines d'entre elles, il y aurait bel et bien un lien de causalité entre la prise d'isotrétinoïne et l'apparition d'une dépression. Mais la plupart de ces études s'accordent pour dire que ce lien de cause à effet n'est pas clairement établi.

Néanmoins, de récentes études ont tenté d'expliquer le mécanisme d'action de l'isotrétinoïne sur le cerveau, responsable de ces troubles.

L'isotrétinoïne est un composant lipidique capable de franchir la barrière hémato-encéphalique. Après une isomérisation (permettant le passage de l'acide 13-cis-rétinoïque à l'acide tout-trans-rétinoïque ou ATRA), il y a fixation sur les récepteurs nucléaires (RAR et RXR) présents dans le cerveau. En activant ces récepteurs, l'isotrétinoïne va produire différents effets sur les structures du système limbique :

- Au niveau du système dopaminergique, l'isotrétinoïne va diminuer l'activité dopaminergique et augmenter le nombre de récepteurs dopaminergiques D2. Cela va créer un déficit en dopamine.
- Au niveau du système sérotoninergique, l'isotrétinoïne augmenterait l'expression des récepteurs 5HTA1 ainsi que le nombre de transporteurs de la sérotonine (le SERT). Du coup, la sérotonine ne reste plus dans la fente synaptique et cela entraine un déficit sérotoninergique.

Or, un déficit de ces neurotransmetteurs jouerait un rôle dans la physiopathologie dans la dépression.
L'isotrétinoïne aurait également des effets sur l'hippocampe : certains auteurs posent l'hypothèse qu'une exposition à des fortes concentrations d'isotrétinoïne entrainerait une inhibition de la neurogénèse et donc une augmentation de la mort cellulaire.
Ces deux effets joueraient un rôle dans l'apparition de la dépression.
Il y aurait aussi un ralentissement du métabolisme du glucose dans la zone orbito-frontale dû à la prise d'isotrétinoïne, ayant pour conséquence le développement de symptômes dépressifs.

Cependant, l'ensemble de ces mécanismes reste encore une hypothèse.
Il faut également prendre en compte que l'acné est en lui-même un facteur de risque de dépression. Cela est dû au fait qu'il est localisé la plupart du temps sur le visage et donc visible aux yeux de tous. Il va ainsi altérer l'image de soi, diminuer l'estime et la confiance en soi.
De plus, il y a généralement une amélioration du psychisme lié à l'amélioration de la peau sous traitement par l'isotrétinoïne.

### II.4.5.2 Les effets indésirables biologiques

L'isotrétinoïne peut conduire à une altération au niveau hépatique : en effet, on peut voir apparaitre sous traitement à l'isotrétinoïne une augmentation des taux sériques des enzymes hépatiques et des lipides (triglycérides, cholestérol total et LDL-cholestérol) (19)(35)(36)(46)(47).

#### *II.4.5.2.1 Les troubles hépatiques*

L'isotrétinoïne entraine une élévation des enzymes hépatiques qui est modérée, transitoire et réversible à l'arrêt du traitement ou lors d'une diminution des doses : les transaminases et la bilirubine.

Très souvent, au début du traitement, cette augmentation reste dans les limites de la normale et les taux regagnent leurs valeurs initiales malgré la poursuite du traitement.

Néanmoins, si cette élévation est importante et persistante, une réduction de posologie voire une interruption de l'isotrétinoïne devra être envisagée (46).

#### *II.4.5.2.2 Les troubles du métabolisme lipidique (28)(46)*

Une hypertriglycéridémie et/ou une hypercholestérolémie peuvent être observées lors de dosages systématiques des triglycérides et du cholestérol total.

L'augmentation des triglycérides est dose-dépendante et ne dépend ni de l'âge ni du sexe. Cette élévation serait liée à une réduction du taux d'élimination de ces lipides à partir du plasma. Elle pourrait être influencée par l'augmentation de l'expression du gène codant l'apoprotéïne E mais cela reste une hypothèse. Diverses études confirment la modification du taux sérique des triglycérides mais l'importance de cette modification est encore discutée. Elles sont également d'accord sur le fait qu'il n'y a pas de corrélation entre la dose accumulée d'isotrétinoïne dans le sang et l'augmentation des triglycérides.

Une élévation de ces triglycérides importante peut avoir de graves conséquences comme une pancréatite ou un xanthome éruptif et, à long terme, des maladies cardio-vasculaires. Cependant, les pancréatites et les xanthomes éruptifs provoqués par l'isotrétinoïne sont rares.

Une hypercholestérolémie est observée surtout chez les personnes ayant des facteurs de risques tels que le diabète, l'obésité, l'alcoolisme, la dyslipidémie familiale lors de fortes posologies d'isotrétinoïne.

## II.4.6 Les interactions

Il existe plusieurs interactions liées à la prise d'isotrétinoïne et de certains médicaments.

**Tétracyclines :** Il a été signalé de rares cas de syndrome d'hypertension intracrânienne bénigne après une co-administration d'isotrétinoïne et de tétracyclines.
Il faut donc éviter l'administration concomitante de ces deux médicaments. Les manifestations de l'hypertension intracrânienne bénigne sont des céphalées, des nausées et vomissements, des troubles visuels et œdèmes papillaires.
Le diagnostic d'hypertension intracrânienne bénigne impose l'interruption immédiate de la prise d'isotrétinoïne (19)(36)(48).

**Vitamine A :** Comme l'isotrétinoïne est apparentée à la vitamine A, les patients sous isotrétinoïne doivent éviter de prendre des suppléments vitaminiques contenant de la vitamine A, afin d'éviter le risque d'hypervitaminose A. Ses symptômes sont des céphalées intenses, des nausées et vomissements, une somnolence, une irritabilité et du prurit. Cependant, ces phénomènes sont réversibles et spontanément résolutifs (19)(36)(48).

Il faudra également faire attention à la prise concomitante d'isotrétinoïne et de certaines substances chez la femme ayant une contraception hormonale.
En effet, certaines molécules inductrices enzymatiques telles que la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, la rifampicine…,sont contre-indiquées en raison d'un risque d'inactivation du contraceptif hormonal (19)(36)(48).
Il en va de même pour la plante, le millepertuis. Des études ont observé des cas de métrorragies lors de la prise de contraceptifs oraux peu après avoir commencé à prendre du millepertuis. Des cas de grossesses ont été signalés par des personnes qui ont pris en même temps des contraceptifs hormonaux et une forme quelconque de millepertuis (46)(47).

## II.4.7 Les contre-indications (19)(24)(36)(48)

Parmi les contre-indications de la prise d'isotrétinoïne, on retrouve celles qui sont absolues et celles qui sont relatives.

Parmi les contre-indications absolues, il y a :

- la grossesse et ceci en raison de la forte tératogénicité de la molécule,
- l'allaitement car l'isotrétinoïne étant une molécule très lipophile, elle va passer dans le lait maternel et exposer le bébé aux effets indésirables potentiels,
- l'insuffisance hépatique.

Parmi les contre-indications relatives, il y a :

- l'hypersensibilité aux rétinoïdes,
- l'hypersensibilité aux composants du produit (surtout huiles d'arachide et de soja),
- l'hypervitaminose A,
- l'hyperlipidémie,
- l'enfant de moins de 12 ans.

# III. Rôles des professionnels de santé lors d'un traitement aux rétinoïdes

Face aux effets indésirables des rétinoïdes, leur utilisation doit être encadrée et ne doit pas être prise à la légère par le patient. C'est à ce moment-là que les professionnels de santé ont un rôle important.

## III.1 Rôles du médecin

Les principaux rôles du médecin lors d'un traitement de l'acné par les rétinoïdes, qu'ils soient topiques ou *per os*, sont la mise en place du traitement avec le choix de la posologie initiale et la durée du traitement et sa prescription.

### III.1.1 Pour les rétinoïdes topiques

Les rétinoïdes topiques sont des médicaments de liste I et leurs prescription se fait sur une ordonnance classique renouvelable.

La posologie recommandée des rétinoïdes topiques est une application le soir en fine couche sur la surface cutanée touchée par l'acné pendant une durée de 4 à 6 mois.
Il est noté une nette amélioration de l'acné entre la sixième et huitième semaine de traitement.
Cependant, de nombreux auteurs proposent de poursuivre l'application des rétinoïdes topiques en traitement d'entretien afin d'éviter les récidives. En effet, à l'arrêt du traitement, il y a réapparition de microcomédons car l'action se situe au niveau moléculaire et ne dure que le temps de l'application (49).

Chez les sujets à peau fragile c'est-à-dire les personnes ayant une peau fine ou les personnes aux cheveux blonds ou roux, en cas d'association de rétinoïdes locaux avec d'autres topiques, le traitement devra être prescrit à plus faibles concentrations afin d'éviter un effet trop irritant (16).

Les rétinoïdes locaux agissant sur la part rétentionnelle de l'acné donc ils seront soit prescrits seuls en cas de formes rétentionnelles pures, soit en association avec un autre traitement agissant sur l'inflammation pour les autres formes cliniques.

Ainsi, si il y a un coté inflammatoire, le rétinoïde pourra être associé soit à un antibiotique local : une cycline, soit le peroxyde de benzoyle.

L'association rétinoïde/antibiotique local est la première association proposée à la fin des années 1970 mais elle est peu utilisée. Les antibiotiques locaux utilisés pour cette association sont des cyclines : la clindamycine et l'érythromycine. Les deux associations existantes sont :

- l'association trétinoïne/érythromycine qui est Erylik ®.
- l'association trétinoïne/clindamycine qui a été tout récemment commercialisée en France sous le nom de Zanea® (50)(51)(52).

L'association rétinoïde/cycline est utilisée pour les acnés papulo-pustuleuses moyennes à sévères.

Cette association permet d'augmenter le spectre d'action du traitement local. Ainsi, elle va toucher à la fois les lésions rétentionnelles et les lésions inflammatoires. De plus, le rétinoïde va augmenter la pénétration intrafolliculaire de l'antibiotique.

Le but est d'améliorer la pénétration de l'antibiotique dans la glande sébacée grâce à l'action du rétinoïde et de diminuer les effets irritants des rétinoïdes. Cependant, avec l'utilisation de l'antibiotique, il y a apparition de résistance bactérienne (3)(26).

L'association rétinoïde/peroxyde de benzoyle est un classique. Elle permet de prendre en charge la rétention et l'inflammation de l'acné.

Le peroxyde de benzoyle est un antibactérien puissant qui agit sur *Propionibacterium acnes*. Au contact de la peau, il se transforme en acide benzoïque et en oxygène actif. C'est ce dernier qui a une action directe sur la bactérie. Le peroxyde de benzoyle est avant tout anti-inflammatoire mais il a été récemment mis en évidence, une action kératolytique faible.

De plus, cette association est synergique car le rétinoïde améliore l'absorption du peroxyde de benzyle.

Cependant, ces deux molécules n'étaient pas associées dans une même préparation galénique ainsi le peroxyde de benzoyle était à appliquer le matin et le rétinoïde le soir mais des erreurs étaient possibles et fréquentes. Du coup, la commercialisation récente d'un gel stable associant de l'adapalène à la concentration de 0,1 % à du peroxyde de benzoyle à la concentration de 2,5 % (Epiduo®) permet de simplifier l'utilisation de cette association (3)(26)(53).

## III.1.2 Pour l'isotrétinoïne per os

### III.1.2.1 La posologie (5)(10)(11)(23)(28)

La posologie tient compte de la dose quotidienne et de la dose cumulative.

La dose optimale d'isotrétinoïne quotidienne est comprise entre 0.5 et 1 mg/kg en fonction de la sévérité des lésions, des régions du corps concernées et de la tolérance du patient vis-à-vis du traitement.

Afin que le traitement soit le plus court possible, il est souhaitable d'utiliser la dose la plus forte compatible avec la tolérance.

Certains médecins prescrivent cette dose dès le début du traitement ; tandis que d'autres préfèrent commencer par une dose de 0.5 mg/kg/jour et augmenter par paliers jusqu'à la dose maximale tolérée. Ceci permet d'éviter les effets secondaires dose-dépendants.

La posologie initiale peut être plus faible (jusqu'à 0.2 mg/kg/j) si on redoute les poussées inflammatoires en début de traitement, surtout chez les sujets présentant les facteurs prédictifs de ces aggravations.

Cependant, la dose totale cumulée qui a été administrée pour être optimale doit être supérieure à 100 mg/kg mais ne doit pas dépasser 150 mg/kg. Cela conditionne donc la durée de la cure.

### III.1.2.2 La durée du traitement

La durée du traitement est généralement comprise entre 4 et 6 mois mais elle est fonction de la dose cumulée optimale, c'est-à-dire la dose totale d'isotrétinoïne orale absorbée par le patient pendant la cure.

Ainsi, à la posologie de 1mg/kg/j, la durée du traitement sera de l'ordre de 4 mois. A une posologie plus faible, le traitement sera poursuivi jusqu'à ce que la dose cumulée optimale d'isotrétinoïne soit atteinte (4).

### III.1.2.3 Améliorations et rechutes

Une amélioration nette est constatée vers la fin de la cure soit entre le quatrième et sixième mois mais des résultats sont notables avant tels qu'une réduction de l'hyperséborrhée, des lésions inflammatoires du visage et du tronc.

Les rechutes après un traitement d'isotrétinoïne sont toujours possibles. Elles sont fonction de la dose quotidienne d'isotrétinoïne et de l'étendue de l'acné au départ.

Si la dose quotidienne d'isotrétinoïne était faible pendant le traitement, la rechute sera plus fréquente par rapport à un traitement avec de fortes doses. Une rechute de l'acné apparait dans

13% des cas chez les personnes ayant reçu une dose quotidienne de 1 mg/kg/j et est de 42% chez les personnes ayant reçu une dose de 0.5 mg/kg/j (7)(23)(28).

### III.1.2.4 La prescription chez la femme

La prescription d'isotrétinoïne *per os* chez la femme est très encadrée du fait du risque tératogène très élevé de cette molécule.
La prescription est dite « contre-indiquée » chez la femme en âge de procréer sauf si les conditions du « Programme de prévention de la grossesse » (PPG) sont remplies. (19)(20).

#### *III.1.2.4.1 Historique du Programme de la prévention de la grossesse*

Ce programme a été mis en place progressivement depuis 1997, en France, grâce à cinq études de suivi de pharmacovigilance de grossesses exposées à l'isotrétinoïne *per os*. Ces études ont été réalisées par le centre régional de pharmacovigilance de Tours à la demande de l'Afssaps (l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de santé) (32).

La première étude a eu lieu entre 1987 et 1995 sur une durée de 102 mois. Elle a relevé 318 grossesses dont 16% ayant débuté avant le début du traitement, 51% pendant le traitement et 33% moins d'un mois après l'arrêt du traitement.

Suite à cette enquête, il y a eu une intensification, en 1997, des recommandations sur la conduite de traitement avec la mise à disposition pour les patientes d'une notice explicative, d'un accord de soins et de contraception qu'elles doivent signer et de la mention sur l'ordonnance par le médecin de la réalisation du test de grossesse, de l'existence d'une contraception et de l'information de la patiente.

La deuxième enquête s'est déroulée sur 18 mois entre 1997 et 1998. 37 grossesses ont été enregistrées. Parmi elles, 28% sont dues à un échec de la contraception, 52% à une contraception mal prise et les 20% derniers à une absence de contraception.

À la suite de cette étude, l'AMM de l'isotrétinoïne a été à nouveau modifiée en 2001 (modifications d'AMM les 6 août 2001 et 25 septembre 2001). Les modifications portaient sur une prescription limitée à 1 mois chez les femmes en âge de procréer, la délivrance au plus tard sept jours après la réalisation du test plasmatique de grossesse dont la date devait figurer sur l'ordonnance.

La troisième étude a été faite entre 1999 et 2002. En 48 mois, il a été relevé 103 grossesses dont 20 % avaient débuté avant le traitement, 43 % pendant le traitement et 37 % moins d'un mois après l'arrêt du traitement.

Suite à cette étude, il y a eu la mise en place d'une brochure sur la contraception destinée aux patientes dans le programme de prévention des grossesses (54).

La quatrième étude s'est déroulée sur 48 mois, entre 2003 et 2006 et il a été enregistré 147 grossesses dont 16 % avaient débuté avant le début du traitement, 61 % pendant le traitement et 16 % moins d'un mois après la fin du traitement.

Suite aux résultats de cette quatrième enquête de pharmacovigilance montrant une augmentation du taux de grossesses débutant pendant le traitement sous isotrétinoïne per os, ce programme a été renforcé en 2009 avec la mise en place d'un carnet patiente (Figure 14).

Ce carnet est disponible sur le site de l'ANSM (l'Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des produits de santé) et il est distribué depuis septembre 2009 par les quatre laboratoires qui commercialisent l'isotrétinoïne (Tableau 5) (55).

**Figure 14: Carnet patiente**

| Laboratoires | Médicaments commercialisés |
|---|---|
| Bailleul-Biorga | Contracné® |
| Expanscience | Procuta® |
| Pierre Fabre | Curacné® |
| Téva | Isotrétinoïne Téva® (plus commercialisé depuis le 09/08/2012) |

**Tableau 5 : Laboratoires commercialisant l'isotrétinoïne (18)(19)(56)**

Ainsi, il devra être inscrit dans ce carnet patiente toutes les prescriptions et délivrance d'isotrétinoïne, ainsi que les dates et résultats des tests de grossesse faits pendant le traitement (32).

Une cinquième enquête a été réalisée de 2007 à 2011 dans laquelle ont été enregistrées 136 grossesses dont 15 % ont débuté avant le commencement du traitement, 56 % pendant le traitement et 29 % moins d'un mois après l'arrêt du traitement (32).

Ces différentes enquêtes montrent que l'incidence des grossesses exposées à l'isotrétinoïne per os a diminué depuis 1987 mais que pour les grossesses débutées pendant et moins d'un mois après l'arrêt du traitement. Ceci étant du à une meilleure information sur la contraception.
Par contre, l'incidence des grossesses débutées avant le traitement reste stationnaire (31).

Actuellement, ce programme se compose de trois parties :

- **Un programme éducatif** qui a pour but de sensibiliser au caractère tératogène de l'isotrétinoïne, de minimiser le risque de grossesse chez la femme et d'améliorer l'observance de la contraception chez la femme.
- **Un programme de gestion de traitement** qui encourage la mise à disposition de supports éducatifs pour les patients, la réalisation de tests de grossesse avant, pendant et après le traitement et l'utilisation d'une contraception efficace pendant le traitement.
- **Un programme de contrôle de délivrance** ayant pour but d'encadrer la délivrance d'ordonnances limitées à un mois de traitement, non renouvelables, devant être délivrées dans les sept jours suivant la prescription.

Les conditions du programme de prévention des grossesses sont les suivantes :

- la patiente présente une acné sévère répondant aux indications thérapeutiques de l'isotrétinoïne,
- la patiente comprend le risque tératogène de la molécule,
- la patiente comprend la nécessité d'un suivi rigoureux chaque mois,
- la patiente comprend et accepte la nécessité d'une contraception efficace et ininterrompue un mois avant le début du traitement, durant tout le traitement et un mois après le traitement,

- même en cas d'aménorrhée, la patiente doit suivre toutes les mesures relatives à une contraception efficace,
- la patiente comprend la nécessité et accepte de faire un test de grossesse avant le début, pendant et cinq semaines après le traitement,
- la patiente reconnait avoir compris les risques et précautions nécessaires liés à l'utilisation de l'isotrétinoïne (19)(20)(57).

Les éléments du programme de prévention des grossesses sont :

- une brochure destinée aux médecins pour la prescription,
- une liste de points à vérifier avec la patiente pour la prescription,
- un formulaire d'accord de soins et de contraception,
- une brochure d'informations générales sur le traitement destinée à tous les patients,
- une brochure sur la contraception destinée aux patientes,
- une brochure destinée aux pharmaciens pour la délivrance du traitement (34).

En plus de ce programme, l'ANSM a émis en 2012 un « feuillet patient » intitulé « Ce qu'il faut savoir avant de commencer un traitement par isotrétinoïne orale » (Figure 15).

Ce feuillet, qui est disponible sur le site de l'ANSM, est à la disposition des médecins prescripteurs et est à remettre aux patients.

Ce feuillet a pour but d'informer le patient et son entourage sur deux effets indésirables importants de l'isotrétinoïne, nécessitant une attention particulière durant le traitement : le risque de dépression et la tératogénicité (58).

ansm

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

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

Votre médecin vient de vous proposer l'isotrétinoïne pour le traitement d'une acné sévère, car les traitements précédents (antibiotiques par voie orale et traitement local) n'ont pas été suffisamment efficaces.
Avant de commencer le traitement il est important de discuter avec votre médecin des risques associés au traitement et décrits dans cette plaquette.
Comme tous les médicaments, l'isotrétinoïne peut être responsable d'effets indésirables.

Une attention particulière doit notamment être portée sur certains effets graves :

- les malformations du fœtus si l'isotrétinoïne est prise pendant la grossesse (risque tératogène) ;
- les troubles psychologiques, en particulier les troubles dépressifs.

Pour les patientes (jeunes filles et jeunes femmes) :

- vous devrez signer un accord de soin et de contraception ;
- un carnet-patiente vous sera remis et devra vous accompagner tout au long de votre traitement.

Le risque de malformations graves du fœtus

L'isotrétinoïne est tératogène. Cela signifie que ce médicament peut provoquer des malformations graves pour l'enfant à naître. Vous ne devez donc pas débuter une grossesse pendant le traitement et dans le mois qui suit l'arrêt du traitement.

6 règles à respecter pour prévenir ce risque

- Utiliser une méthode de contraception efficace même en l'absence d'activité sexuelle. Demandez conseil à votre médecin ou reportez-vous au carnet-patiente ou à la brochure contraception qui vous remettra.
- Conserver votre accord de soins et de contraception signé dans votre carnet-patiente.
- Présenter votre carnet-patiente à chaque visite chez votre médecin et à votre pharmacien.
- Effectuer un test sérologique de grossesse tous les mois pendant le traitement et 5 semaines après l'arrêt du traitement.
- Ne donner pas ce médicament à d'autres personnes même si elles présentent des symptômes identiques.
- Rapporter à votre pharmacien toutes les capsules restantes à la fin du traitement.

- PRÉSENTEZ VOTRE CARNET-PATIENTE à votre médecin lors de chaque consultation et à votre pharmacien à chaque délivrance. Cette démarche est obligatoire pour que votre traitement vous soit délivré.
- Contactez IMMÉDIATEMENT votre médecin si vous constatez un retard de règles ou si pour toute autre raison vous pensez être enceinte.

Le risque de dépression et autres troubles psychologiques

Certains patients sous traitement par l'isotrétinoïne ou peu de temps après son arrêt ont présenté des troubles psychologiques, en particulier des troubles dépressifs.
Ces troubles se traduisent par des symptômes tels que tristesse, anxiété, changement d'humeur, crises de larmes, irritabilité, perte de plaisir ou d'intérêt dans des activités sociales ou sportives, excès ou perte de sommeil, changement de poids et d'appétit, baisse de la performance scolaire ou au travail, troubles de concentration.
Dans de très rares cas, certains patients ressentant de l'isotrétinoïne ont présenté des idées ou des conduites suicidaires.
Bien que le lien entre la prise d'isotrétinoïne et la survenue de ces troubles ne soit pas établi, une attention particulière doit être portée sur l'apparition de troubles de l'humeur.

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

ansm santé.fr

**Figure 15 : Feuillet "Ce qu'il faut savoir avant de commencer un traitement par isotrétinoïne orale (59)**

Lors d'une Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, ayant eu lieu le 25 novembre 2014, l'ANSM (l'Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des produits de santé) a jugé le rapport bénéfices/risques de l'isotrétinoïne favorable mais a décidé de mettre en place des mesures de minimisation du risque telles que :

- le renforcement de l'information individuelle aux prescripteurs et pharmaciens par les titulaires des autorisations de mise sur le marché des spécialités à base d'isotrétinoïne,
- la restriction des conditions de prescription et de délivrance (CPD) : prescription initiale réservée aux dermatologues et renouvellement non restreint.

  En effet, avant, la prescription d'isotrétinoïne pouvait être faite par les dermatologues mais également par les médecins généralistes. Cette décision est appliquée depuis fin janvier 2015.
- un plan de gestion de risque commun (PGR) à toutes les spécialités à base d'isotrétinoïne qui intégrera le programme de prévention de la grossesse (PPG)(60)(61).

De plus, l'ANSM prévoit aussi l'ajout d'une échelle ADRS (Adolescent Dépression Rating Scale) dans le guide pour les prescripteurs afin de détecter les troubles dépressifs chez l'adolescent lors d'un traitement sous isotrétinoïne (60)(61).

Cette décision fait suite à une étude d'acceptabilité réalisée sur 6 mois en 2011 auprès d'adolescents suivant le traitement et de leurs dermatologues.

Les patients remplissaient cette échelle avant de débuter le traitement et au début de chaque visite de contrôle et les médecins remplissaient un questionnaire d'acceptabilité à chaque visite. Le résultat de cette enquête est une bonne acceptabilité de cette échelle de la part des adolescents et un souhait d'intégration de cette échelle dans la pratique médicale de la part des prescripteurs (62)(63)(64).

Depuis 2004, ce Programme de la prévention de la grossesse pour l'isotrétinoïne s'est étendu aux états membres de l'Union européenne en 2004 (19)(20).
Aux Etats-Unis, en 2006, la FDA (Food and Drug Administration) a mis en place un plan de gestion du risque visant à réduire le risque de grossesses chez les femmes sous isotrétinoïne. Il s'agit du programme iPLEGDE : un système de gestion de distribution. Les grossistes, médecins, pharmaciens et patients doivent y être inscrits afin de pouvoir distribuer, prescrire, délivrer et recevoir un traitement d'isotrétinoïne.

Pour que les pharmaciens puissent délivrer de l'isotrétinoïne, il y a plusieurs conditions qui sont :

- ils doivent être inscrits sur le site du programme iPLEGDE,
- ils doivent avoir une autorisation de gestion de risque qui se présente sous la forme d'un numéro. Lors de la dispensation, le pharmacien inscrira ce numéro sur l'ordonnance.

Chaque pharmacie participant au programme désigne un pharmacien comme le « pharmacien responsable du site » (the responsible site pharmacist). Ce dernier fait le lien entre le site du programme et la pharmacie. Il effectuera les tâches suivantes :

- l'enregistrement de la pharmacie sur le site du programme iPLEGDE,
- suite à cet enregistrement, la pharmacie va recevoir un courrier avec un mot de passe,
- le pharmacien active l'enregistrement (qui sera à renouveler chaque année),
- il atteste des exigences du programme,
- il tient un registre des pharmaciens de l'officine pouvant délivrer l'isotrétinoïne.

Le pharmacien responsable du site est également responsable de la formation et de la documentation des pharmaciens de l'officine enregistrés (36)(65).

#### *III.1.2.4.2 Avant la prescription (24)(34)(57)(66)*

Lors d'un rendez-vous avant le début du traitement, plusieurs points seront abordés par le médecin. Celui-ci informera la patiente sur le risque tératogène du traitement. Des dosages biologiques (cholestérol, triglycérides, transaminases) seront réalisés ainsi que la mise en place d'une contraception efficace. Celle-ci doit débuter un mois avant le début du traitement si elle n'existait pas avant.

Cette contraception est obligatoire chez toutes les femmes en âge de procréer même chez celles affirmant ne pas avoir d'activité sexuelle.

Cette contraception efficace sera accompagnée d'une méthode complémentaire mécanique lors des rapports sexuels de type préservatifs.

On considère comme contraception efficace :

- les pilules sans oubli : les pilules soit oestroprogestatives de préférence antiandrogénique avec du norgestimate, de la drospérinone ou de l'acétate de chlormadione ; soit des pilules microprogestatives

Il ne sera prescrit que des pilules ayant pour indication la contraception. Ainsi l'association éthinyloestradiol/acétate de cyprotérone (Diane 35®) qui n'a pas officiellement l'indication « contraception » ne pourra être utilisée.

- les dispositifs intra-utérins
- les patchs
- les implants
- l'anneau vaginal

En cas de stérilité de la patiente, il est indispensable pour le médecin de vérifier et de documenter les antécédents. Il sera alors inscrit sur l'ordonnance « contraception et test de grossesse non justifiés ». Il en sera de même pour les patientes n'étant pas ou plus en âge de procréer.

Un test de grossesse plasmatique qualitatif, recherche des β-hCG (β-human Chorionic Gonadotrophin) plasmatiques, devra être prescrit et réalisé avant le début du traitement.

A la fin du rendez-vous, le carnet patiente rappelant les conditions du Programme de Prévention de Grossesse, ainsi qu'une notice et une brochure d'informations sur la contraception et le formulaire d'accord de soins et de contraception (Figure 16) seront remis à la patiente.

## Formulaire d'accord de soins et de contraception destiné aux femmes en âge de procréer et traitées par ISOTRÉTINOÏNE SANDOZ®

**[DOCUMENT A REMPLIR, A SIGNER ET A REMETTRE AU MEDECIN]**

En signant le présent formulaire, vous déclarez avoir lu et compris chacun des items ci-dessous et acceptez les risques et mesures de précautions nécessaires associées au traitement par Isotrétinoïne Sandoz.

Je soussignée Mme/ Melle ……Née le :: :: ::::

certifie avoir été personnellement informée par le Docteur ….……

*[nom et adresse du médecin]* ……

……

des risques liés au traitement par Isotrétinoïne Sandoz.

1. J'ai compris qu'il y a un risque important d'apparition de malformations pour mon enfant à naître si je suis enceinte ou si je deviens enceinte pendant que je prends Isotrétinoïne Sandoz.

2. J'ai compris que je ne dois pas prendre Isotrétinoïne Sandoz si je suis enceinte.

3. J'ai compris que je ne dois pas tomber enceinte ni durant le traitement par Isotrétinoïne Sandoz, ni pendant le mois qui suit la fin du traitement.

4. J'ai compris que je dois utiliser **au moins 1, et de préférence 2 moyens de contraception efficaces différents, au moins un mois avant le début du traitement par Isotrétinoïne Sandoz, pendant toute la durée du traitement et pendant au moins un mois après la fin du traitement**. La seule exception possible serait le cas où mon médecin estimerait qu'il n'existe aucun risque de grossesse.

5. J'ai compris que toute méthode de contraception, aussi efficace soit-elle, peut échouer et qu'en utilisant 2 méthodes à la fois, je minimiserai les risques de grossesse.

6.
   - J'ai compris que je dois effectuer un test de grossesse (le 2e ou 3e jour des règles) avant de commencer le traitement par Isotrétinoïne Sandoz. Je m'engage à débuter le traitement le plus tôt possible après avoir été informée du résultat de ce test, qui doit impérativement être négatif. Je m'engage à débuter Isotrétinoïne Sandoz au plus tard dans les 7 jours suivant la prescription de Isotrétinoïne Sandoz.
   - Mon médecin décidera si de nouveaux tests de grossesse doivent être effectués au cours du traitement par Isotrétinoïne Sandoz.
   - Je ferai de toute façon un test de grossesse 5 semaines après la fin du traitement par Isotrétinoïne Sandoz.

7. J'ai lu et compris les 2 documents suivants que m'a donnés mon médecin : ***Isotrétinoïne Sandoz, brochure d'information générale et brochure sur la contraception.***

8. J'ai compris que je dois immédiatement arrêter de prendre Isotrétinoïne Sandoz et informer mon médecin si je tombe enceinte, si je n'ai pas mes règles, si j'arrête ma contraception ou si j'ai un rapport sexuel sans utiliser de contraception. J'ai compris que si je tombe enceinte, mon médecin pourra m'adresser à un spécialiste afin d'évaluer les risques pour mon enfant et me conseiller sur la conduite à tenir.

***Mon médecin prescripteur a répondu à toutes mes questions à propos de Isotrétinoïne Sandoz et j'accepte les risques et mesures de précaution qui lui sont associés et m'ont été pleinement expliqués.***

Signature de la patiente — Fait à ……Le……..

Pour les patientes mineures, signature d'un titulaire de l'exercice de l'autorité parentale.

Pour les patientes majeures protégées par la loi, signature du représentant légal.

*Formulaire sur papier dupliqué, un exemplaire conservé par le médecin prescripteur.*

**Figure 16: Formulaire d'accord de soin et de contraception (34)**

### *III.1.2.4.3Lors de la prescription d'isotrétinoïne (5)(34)(67)(66)*

Le traitement ne peut débuter qu'après vérification des précautions suivantes :

- un mois de contraception efficace bien suivi,
- contrôle de la négativité du test de grossesse,
- évaluation de la compréhension de la part de la patiente au sujet du risque tératogène du traitement et de la nécessité du suivi,
- remplissage du formulaire de l'accord de soins et de contraception.

De plus, la patiente doit comprendre qu'il faut débuter le traitement en début de cycle menstruel et au plus tard, sept jours après la prescription d'isotrétinoïne.

L'ordonnance initiale est limitée à un mois, non renouvelable et doit comprendre plusieurs obligations :

- la date du test qualitatif des β- hCG plasmatiques qui est réalisé le 2$^{ème}$ ou 3$^{ème}$ jour du cycle menstruel,
- la réalisation de l'évaluation du niveau de compréhension de la patiente,
- la signature de l'accord de soins et de contraception,
- la mise en place d'une contraception efficace depuis au moins un mois.

De plus, le médecin va remplir le carnet patiente qui avait été remis à la patiente avant le début du traitement. Ce carnet doit être présenté à chaque rendez-vous.
Le médecin y atteste la compréhension du risque tératogène du traitement et de la nécessité d'un suivi rigoureux de la part de la patiente.
Il y inscrit également la date du test de grossesse et son résultat, la date du prochain rendez-vous et celle du prochain test de grossesse à faire.
Il signe et appose son cachet dans le carnet. Enfin, il range un exemplaire signé de l'accord de soins et de contraception au début du carnet.

#### *III.1.2.4.4 Surveillance du traitement et renouvellement (34)(67)*

Lors de chaque consultation de suivi, c'est-à-dire une fois par mois, le médecin va rechercher l'apparition d'effets indésirables afin de voir s'il modifie la posologie d'isotrétinoïne et s'il renouvelle le traitement.

Pour ces consultations, la patiente doit effectuer un contrôle de négativité du test qualitatif des β-hCG plasmatiques. Celui-ci doit dater de moins de 3 jours et il a pour but de dépister le plus tôt possible une grossesse débutante malgré la contraception.

Si tout se passe bien et que le test de grossesse est négatif, le médecin va renouveler le traitement.

L'ordonnance de renouvellement doit comporter les mentions suivantes :

- la date du test qualitatif des β-hCG plasmatiques,
- la réalisation et l'évaluation du niveau de compréhension de la patiente,
- la poursuite d'une contraception efficace.

### III.1.2.5 La prescription chez l'homme

Aucune étude ne suggère un effet sur la fertilité ou sur la descendance de sujets masculins traités.

Aux posologies thérapeutiques, la molécule n'affecte pas le nombre, ni la mobilité et la morphologie des spermatozoïdes.

Avant la prescription, il sera effectué le dosage des normales biologiques et il sera remis une notice d'informations sur le risque tératogène du traitement.

Lors de la première prescription, un nouveau dosage des valeurs biologiques sera réalisé pour une vérification de la normalité (à ne pas refaire si on est à la dose maximale). La prescription d'isotrétinoïne sera faite pour deux mois si on est à la dose maximale (24).

L'ensemble des conditions de prescription du traitement pour l'homme et la femme sont résumés dans le tableau n°6.

| | Chez la femme | Chez l'homme |
|---|---|---|
| **Avant la prescription** | Recherche d'antécédent d'hépatite virale, d'existence de pathologie ou de traitement, de pratique sportive intense<br>Bilan hépatique : transaminases, cholestérol, triglycerides<br>Informations du risque tératogène du traitement et remise d'une notice d'informations | |
| | Institution ou poursuite d'une contraception efficace<br>Remise du formulaire d'accord de soins et de contraception et du carnet patiente<br>Prescription d'un test de grossesse | |
| **1ère prescription** | Vérification de la normalité des constantes hépatiques<br>Prescription pour un mois d'isotrétinoïne | |
| | Recueil du formulaire signé<br>Evaluation de la compréhension<br>Vérification de la négativité du test de grossesse à noter dans le carnet patiente<br>Prescription d'un test de grossesse pour le mois suivant | |
| **Au bout d'un mois de traitement** | Vérification de la négativité du test de grossesse à noter dans le carnet patiente<br>Prescription d'un test de grossesse pour le mois suivant<br>Prescription pour un mois d'isotrétinoïne | |
| **Chaque mois** | Vérification de la négativité du test de grossesse à noter dans le carnet patiente<br>Prescription d'un test de grossesse pour le mois suivant<br>Prescription pour un mois d'isotrétinoïne<br>Vérification des constantes hépatiques | |
| **A l'arrêt du traitement** | Vérification de la négativité du test de grossesse à noter dans le carnet patiente<br>Prescription d'un test de grossesse à faire 5 semaines après l'arrêt du traitement<br>Poursuite de la contraception pendant un mois au moins | |

**Tableau 6 : Récapitulatif des conditions de prescription de traitement (19)(28)(34)**

## III.2 Rôles du pharmacien

Face à un traitement médicamenteux anti-acnéique, le pharmacien aura plusieurs rôles dont principalement, la dispensation du traitement mais également la surveillance de l'observance de la part du patient et l'éducation hygiénique/dermocosmétique, avec l'utilisation de produits cosmétiques et dermatologiques adaptés.

### III.2.1 La dispensation du traitement

#### III.2.1.1 Dispensation de rétinoïdes topiques (24)(26)(66)

Lors d'un traitement avec un rétinoïde topique, le pharmacien aura plusieurs recommandations à faire.

**Conseils sur l'effet irritant du traitement**

Le patient doit, tout d'abord, bien comprendre qu'un rétinoïde topique est un produit irritant pour la peau. Ainsi avant de débuter le traitement, il est recommandé d'effectuer un test de sensibilité individuelle. Il se fait par application du rétinoïde sur une petite partie du visage afin d'observer la réaction de la peau. En effet, les rétinoïdes induisent souvent des irritations en début de traitement. Puis petit à petit, la peau finit par s'habituer. En cas d'irritations, les applications du rétinoïde devront être espacées soit un jour sur deux, voire un jour sur trois ou quatre jours. Si les irritations persistent, il est conseillé d'arrêter son application pendant plusieurs jours et de reprendre à un rythme espacé.

Pour améliorer la tolérance, il est recommandé d'appliquer un soin hydratant non comédogène le matin.

Le patient devra éviter l'usage simultané de produits astringents, desséchants, parfumés ou alcoolisés, en raison du caractère irritant de ces derniers également.

**Conseils sur les modalités d'application des rétinoïdes topiques**

Les rétinoïdes sont à appliquer une fois par jour, en couche mince sur les zones à traiter. Il est conseillé de se laver les mains après leur utilisation.

Leur application se fera le soir, plutôt que le matin, pour plus d'efficacité. En effet, les rétinoïdes sont dégradés par les ultra-violets et perdent donc de leur efficacité.

Le pharmacien insistera auprès des patients qu'un abus peut augmenter l'irritation cutanée, de même qu'une sous-utilisation peut réduire l'efficacité du produit.

Ainsi la dose idéale à appliquer est de la valeur d'un petit pois réparti par petites quantités.

Si l'application doit se faire sur l'ensemble des zones atteintes et non seulement sur les lésions, le contour des yeux, la bouche et les narines doivent être évités.

**Informations sur l'effet bénéfique des rétinoïdes topiques**

Le pharmacien devra mettre en garde le patient qu'il faut un peu de temps avant qu'il y ait une amélioration reconnue cliniquement. En effet, on notera une amélioration seulement après quatre à six semaines de traitement.

De même, il devra prévenir le patient d'une possibilité de recrudescence passagère en début de traitement des lésions acnéiques, entre la deuxième et quatrième semaine de traitement. Le patient ne doit alors pas se décourager et arrêter le traitement devant l'apparition de nouvelles lésions. Cette recrudescence traduit l'élimination accélérée des boutons qui sont en formation sous la peau.

**Conseils sur l'exposition solaire avec des rétinoïdes topiques**

Les rétinoïdes fragilisent l'épiderme et cet effet est augmenté par l'effet irritant du soleil sur la peau. En cas d'exposition solaire, leurs applications peuvent être poursuivies mais elles doivent être espacées ou le dosage doit être diminué.

Si l'exposition solaire est exceptionnellement importante, il est conseillé de ne pas appliquer le topique la veille, le jour même de l'exposition et le lendemain.

### III.2.1.2 Dispensation d'isotrétinoïne

La dispensation d'un traitement englobe l'accueil du patient, sa prise en charge, l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance, la délivrance des médicaments et les conseils et informations sur le traitement.

#### *III.2.1.2.1 Face à l'ordonnance initiale (23)(32)(34)(60)*

L'ordonnance d'isotrétinoïne est valable pendant les sept jours suivant la date de prescription. La patiente doit se présenter à la pharmacie avec l'ordonnance et le carnet patiente. Celui-ci est à présenter à chaque consultation médicale mais également, à chaque délivrance du traitement.
Le pharmacien vérifie que le carnet a été rempli par le médecin. Puis, il va, à son tour, remplir sa partie : inscrire le nom du médicament prescrit et celui délivré, la date de la délivrance et apposer le cachet de la pharmacie.
Enfin, il procède à la délivrance du médicament.

Le pharmacien doit penser à vérifier les points suivants :

- la présence dans le carnet patiente du formulaire d'accord de soins et de contraception rempli et signé,
- la mise en place d'une contraception efficace depuis au moins un mois,
- le résultat du test de grossesse sérologique négatif réalisé dans les trois jours précédant la prescription,
- l'ordonnance datée de moins de sept jours.

#### *III.2.1.2.2 Face à un renouvellement d'isotrétinoïne (23)(32)(34)*

La poursuite du traitement nécessite une nouvelle ordonnance. Celle-ci ne pourra être faite que si le résultat du test de grossesse est négatif.
Le pharmacien procèdera face à une ordonnance de renouvellement de la même façon que pour l'ordonnance initiale.
Il devra vérifier les points suivants :

- la poursuite d'une contraception efficace,
- un test de grossesse négatif réalisé dans les trois jours précédant la prescription,
- l'ordonnance datée de moins de sept jours.

### *III.2.1.2.3Conseils associés et informations*

Lors d'un traitement à l'isotrétinoïne *per os*, lourd en effets indésirables, le pharmacien devra centrer son attention et ses conseils autour ces derniers.

#### III.2.1.2.3.1 **La sécheresse cutanée et muqueuse**

Il sera recommandé d'utiliser pour le nettoyage de la peau des produits doux, sans savon et relipidants. Les savons, gels nettoyants sont à bannir à cause de leurs effets trop desséchants.
Il est conseillé d'appliquer, sur le visage et le corps, matin et soir un soin hydratant adapté aux peaux agressées par ce type de traitement. Il suffira de soins hydratants, apaisants et réparateurs qui contiennent des restructurants permettant de lutter contre la diminution en lipides intercornéocytaires, mais aussi des humectants pour fixer l'eau afin de réhydrater la couche cornée de la peau (16)(68).
Le pharmacien devra rappeler aux patientes que l'épilation à la cire est vivement déconseillée pendant toute la durée du traitement et au moins six mois après son arrêt. En effet, la peau étant desséchée et fragilisée, l'épilation à la cire risque d'entrainer un décollement épidermique.
L'hydratation des lèvres est incontournable durant un traitement à l'isotrétinoïne *per os*. Celle-ci passe par l'utilisation d'un baume labial très nourrissant (16).

#### III.2.1.2.3.2 **La sécheresse oculaire**

Durant la durée du traitement, le port de lentilles de contact est à éviter à cause de la sécheresse lacrymale. Si celle-ci est trop importante, il est possible d'utiliser des collyres hydratants ou lubrifiants ou même des larmes artificielles à instiller (16)(68).

#### III.2.1.2.3.3 **La sécheresse nasale**

Une sécheresse nasale est fréquente pendant le traitement sous isotrétinoïne et peut entrainer de petits saignements. Ainsi le pharmacien pourra proposer une solution hydratante à base de hyaluronate de sodium (7).

#### III.2.1.2.3.4 **La photoprotection**

La photoprotection est indispensable chez la personne sous isotrétinoïne *per os*. Du fait de la sensibilité accrue de la barrière cutanée aux rayons ultra-violets, une absence totale d'exposition solaire sera nécessaire.

Les médecins vont préférer débuter un traitement à l'isotrétinoïne en période hivernale plutôt qu'en été afin de réduire au maximum l'exposition au soleil.
Si une exposition doit néanmoins se faire, il faudra respecter les règles de photoprotection qui sont d'éviter l'exposition entre 11 heures et 16 heures, utiliser un écran solaire de haute protection (11)(68).

III.2.1.2.3.5 **L'hypertriglycéridémie/ hypercholestérolémie**

Les dyslipidémies sont fréquentes sous traitement par l'isotrétinoïne per os et font l'objet d'une surveillance par des prises de sang régulières le temps du traitement.
Lors d'une augmentation des taux de lipides ou des triglycérides, le pharmacien conseillera au patient de contacter le médecin sans attendre le prochain rendez-vous. Il s'agit d'une précaution à faire même si le patient ne présente pas de facteurs de risque ou même si cette augmentation est légère.
Ce sera au médecin de décider si le traitement doit être poursuivi, s'il faut diminuer les doses ou bien interrompre le traitement.
Le pharmacien rappellera au patient qu'il doit être à jeun depuis au minimum douze heures au moment de la prise de sang visant à mesurer les taux. Donc il faudra diner tôt la veille de l'examen afin de ne pas fausser les résultats de l'examen du lendemain (16).

III.2.1.2.3.6 **Autres conseils**

Le pharmacien devra rappeler à une patiente sous isotrétinoïne et avec comme contraception une pilule, de ne pas prendre de produits contenant du millepertuis. En effet, ce dernier est un inducteur enzymatique au niveau du cytochrome P 3A4, il va ainsi interagir avec la pilule contraceptive et en diminuer son efficacité, en accélérant son métabolisme. Cela aura pour conséquence d'exposer la patiente à un risque de grossesse. Il en va de même pour toutes autres molécules inductrices enzymatiques telles que la Rifampicine, la Carbamazépine, le Ritonavir…(17)(22).

Une personne sous isotrétinoïne ne doit pas faire de don du sang pendant la durée de son traitement et durant le mois suivant la fin du traitement. Ceci permet d'éviter les risques de contamination éventuelle de femmes enceintes (17).

Le patient devra être prévenu de la chronologie de l'amélioration : il y a une réduction de l'hyperséborrhée durant la première semaine de traitement. Puis lors de la deuxième semaine,

il y a exacerbation transitoire des lésions inflammatoires et pustuleuses. A la quatrième semaine, les lésions inflammatoires du visage régresseront puis ce seront celles du tronc entre la sixième et la huitième semaine (13).

Le pharmacien rappellera au patient de bien prendre les capsules d'isotrétinoïne pendant un repas, ceci permettant l'augmentation de l'absorption et ainsi de l'efficacité du traitement (19).

Si les effets indésirables sont trop importants, on peut conseiller d'associer de la vitamine E à l'isotrétinoïne. En effet, certaines études montrent qu'une prise quotidienne de vitamine E pendant le traitement diminuerait les complications provoquées par l'isotrétinoïne, notamment la sévérité des effets cutanéo-muqueux (chéilites) et des anomalies hépatiques et triglycéridémiques (69)(70). Cependant d'autres études affirment que la vitamine E n'entraine pas de changements et que la fréquence, la gravité et l'incidence des effets indésirables de l'isotrétinoïne sont les mêmes sans une prise quotidienne de vitamine E (28)(71)(72).

Durant le traitement, les capsules d'isotrétinoïne ne doivent pas être prêtées et à la fin du traitement, les capsules non utilisées devront être rapportées au pharmacien (19)(24).

### III.2.1.3 La surveillance de l'observance d'un traitement anti-acnéique (7)(26)

Les causes de non observance d'un traitement peuvent être de diverses origines. Cela peut être dû à des difficultés rencontrées dans la relation médecin/patient. Par exemple, le patient comprend mal les explications du médecin ou il ne connait pas le délai de guérison/d'amélioration de la pathologie ou le taux de réussite du traitement.

Ainsi dans le cas d'un traitement anti-acnéique, le pharmacien pourra expliquer au patient, si il le souhaite, la physiopathologie de l'acné afin qu'il comprenne bien la maladie.

Le patient devra comprendre que la durée d'un traitement anti-acnéique est longue, qu'il dure généralement plusieurs mois.
Le pharmacien pourra expliquer le rythme d'amélioration du traitement afin que le patient ne se décourage pas pendant le traitement.

Concernant un traitement avec un rétinoïde topique, le pharmacien devra bien insister sur l'observance du traitement malgré le fait que l'amélioration ne soit pas immédiate. En effet, on a vu précédemment qu'une amélioration apparait après quatre à six semaines de traitement. Or, dans ces cas-là, l'observance peut être mise à mal à cause du délai d'amélioration.

Concernant le traitement avec l'isotrétinoïne *per os*, le pharmacien devra encourager l'observance du traitement malgré les effets indésirables et le fait que les effets bénéfiques n'apparaissent pas dès le début du traitement.

La non observance du traitement peut également provenir de difficultés liées au traitement lui-même. Cela peut venir :

- du coût du traitement si ce dernier n'est pas pris en charge,
- des oublis de prendre le traitement,
- de l'odeur, du goût, de la texture du médicament,
- des effets indésirables du traitement,

Ainsi le pharmacien devra rappeler la posologie des médicaments qui est pour l'isotrétinoïne *per os*, une prise unique par jour au cours d'un repas et pour les rétinoïdes topiques, une application quotidienne le soir.

Pour les effets indésirables, le pharmacien pourra donner les conseils, recommandations, informations qui ont été cités précédemment, afin de les minimiser au maximum.

De plus, le pharmacien devra dissiper les idées reçues au sujet de l'acné telles que :

- il ne s'agit pas d'une maladie infectieuse,
- il ne s'agit pas d'une maladie par manque d'hygiène,
- il est possible d'utiliser du maquillage à condition que celui-ci soit non comédogène et que la peau soit bien nettoyée le soir,
- l'acné ne disparaitra pas avec les premiers rapports sexuels.

Enfin, le pharmacien doit rester à l'écoute du patient, le motiver et l'encourager à poursuivre son traitement et écouter ses inquiétudes.

### III.2.1.4 L'éducation hygiénique/dermocosmétique

Le premier geste en présence d'une peau acnéique est une toilette douce du visage qui débarrasse la peau de l'excès de sébum, des bactéries, de la sueur et des impuretés tout en respectant la barrière cutanée (15)(23)(66)(73).

Cette toilette douce est indispensable. Elle doit être biquotidienne : le matin et le soir. Mais si elle est trop fréquente, elle risque être détergente (9)(18)(66)(73).

Cette toilette sera faite avec des produits adaptés. Pour cela, les produits d'hygiène utilisés devront être :

- peu détergents afin d'éviter une séborrhée réactionnelle,
- peu irritants pour éviter la formation de comédons,
- à pH acide pour respecter l'équilibre physiologique de la peau et éviter la prolifération bactérienne,
- antiséborrhéiques et astringents pour régulariser la sécrétion de sébum et éviter l'aspect brillant de la peau (68).

Il existe différentes catégories de produits d'hygiène qui sont plus ou moins adaptés pour des patients sous rétinoïdes.

- **les savons** : ils sont de bons détergents mais ils peuvent être mal tolérés car au contact de l'eau, ils libèrent leur base et ne respectent pas le pH cutané qui est acide. Ils sont plutôt utilisés pour les peaux grasses épaisses, résistantes et non irritées
- **les pains dermatologiques ou dits « sans savon »** : leur pH respectent le pH cutané car ils sont compris entre 5 et 7. Ils permettent une toilette douce tout en étant mieux tolérés que les savons. Ils seront conseillés pour des personnes ayant une peau irritée ou fragile ou pour les patients sous traitement anti-acnéique
- **les gels ou crèmes moussants** : sont des détergents synthétiques dont la tolérance n'est pas toujours excellente. Ils peuvent diminuer les lésions inflammatoires grâce à leur principe actif spécifiques tels que l'acide salicylique, sels de zinc ou de cuivre.
- **les laits de toilette** : qui sont très doux. Ils peuvent être utilisés sur des peaux fragiles, irritées. Il est conseillé de rincer après leur utilisation de préférence à l'eau car les eaux toniques ou astringentes peuvent être irritantes.

- **les antiseptiques moussants** : ce sont des produits à pH acide avec un principe actif qui ne pénètre pas au fond des follicules. Ils n'ont pas d'efficacité sur les lésions acnéiques.
- **les solutions micellaires** : il s'agit de microémulsions stables dont les micelles emprisonnent les particules grasses. Elles permettent un nettoyage de la peau doux et sont bien tolérées.

Ainsi, on préfèrera les pains dermatologiques qui s'utilisent sur une peau mouillée et qui se rincent à l'eau claire ou avec une eau thermale, idéalement. Les laits de toilette sont également à conseiller pour une peau acnéique, ils s'utilisent sur une peau sèche puis sont à rincer à l'eau claire. Il est aussi possible d'utiliser une eau micellaire qui s'utilise sur une peau sèche et ne nécessite pas de rinçage, mais il faudra répéter l'opération jusqu'à ce que les cotons imbibés de solution soient nets.
On évitera les antiseptiques moussants qui sont irritants, les savons qui sont détergents et souvent mal tolérés, notamment le savon de Marseille qui est trop irritant et desséchant (3)(7)(17)(18)(67).

Il est conseillé de se laver les mains avant d'utiliser ces produits pour la toilette, puis d'appliquer le nettoyant sur la peau, de masser la peau en effectuant des cercles et d'insister sur les zones d'imperfections en douceur avant de rincer, sauf pour l'eau micellaire.
Il est préférable d'éviter l'utilisation de gant ou de brosse pour le nettoyage de la peau (68).

Pendant le traitement, il est recommandé d'éviter l'utilisation de produits irritants ou desquamants pour la peau tels que les gommages, patchs, crèmes à base d'acides de fruits, produits parfumés ou alcoolisés.

Il faut éviter l'auto-manipulation des boutons car cela va aggraver, entretenir et enkyster les lésions profondément. De plus, à long terme, la peau va présenter un aspect cicatriciel (68).

## CONCLUSION

L'acné est une pathologie dermatologique qui se définit comme étant une dermatose chronique du follicule pilo-sébacée.
Il s'agit d'un véritable problème de santé publique puisque actuellement la plupart des adolescents est touchée par l'acné. Il existe différents niveaux de sévérité en fonction des lésions acnéiques, et la stratégie thérapeutique sera établie en fonction cette sévérité.

Lors d'acné modérée à sévère, le traitement comprendra une classe d'anti-acnéique bien précise : les rétinoïdes. Ces derniers se présentent soit sous forme topique, soit sous forme de comprimés. En effet, pour une acné modérée, il sera recommandé d'utiliser des rétinoïdes locaux. Pour une acné sévère résistante aux autres traitements, l'isotrétinoïne par voie orale sera utilisée.

Cependant, cette classe médicamenteuse présente des effets indésirables non négligeables, notamment l'isotrétinoïne par voie orale, qui peuvent être une cause d'arrêt du traitement.

Ainsi les professionnels de santé ont un réel rôle face à ces traitements.
D'une part, le médecin qui sera l'initiateur du traitement avec sa mise en place (établissement de la posologie et de la durée) et sa prescription. Il devra impliquer le patient dans le choix du traitement et lui fournir des informations adaptées.

D'autre part, le pharmacien qui devra prendre en charge la réalisation pratique de la prescription médicale avec la dispensation du traitement, les conseils et informations à prodiguer et l'observance du traitement. Il informera également le patient sur la physiopathologie de l'acné afin qu'il comprenne son traitement et exposera les objectifs de ce dernier ainsi que les effets indésirables des médicaments du traitement. Il pourra également associer des conseils et des produits cosmétiques adaptés pour l'hygiène et l'accompagnement du traitement.

Récemment, le pharmacien s'est vu attribué de nouvelles missions telles que l'éducation thérapeutique et les entretiens pharmaceutiques. Après les AVK, ces derniers vont être mis en place pour des maladies chroniques telles que l'asthme et le diabète. Au vu du nombre important de grossesses débutées pendant un traitement à l'isotrétinoïne *per os* et de ses effets indésirables, la mise en place d'un entretien pharmaceutique lors d'un traitement anti-acnéique avec de l'isotrétinoïne *per os* pourrait être utile. En effet, le pharmacien pourrait

expliquer la physiopathologie de l'acné aux patients et les effets de la molécule. Pour les patientes en âge de procréer, le pharmacien expliquerait les risques d'une grossesse et les malformations qu'encourt le fœtus. Il pourrait participer au dépistage du risque de dépression chez un adolescent sous traitement à l'aide d'une échelle d'évaluation. De plus, le pharmacien pourrait conseiller le patient sur les produits dermo-cosmétiques à utiliser pendant toute la durée du traitement.

**BIBLIOGRAPHIE**


1. Montagnat-Rentier C. Vieillissement de la peau et les produits cosmétiques anti-âge actuels en pharmacie : la réglementation, leur composition, leur efficacité et l'attente des clients.

2. Dréno B. Anatomie et physiologie de la peau et de ses annexes. Ann Dermatol Vénéréologie. 2009 Oct;136:S247–51.

3. Ranvin Céline. Quel est le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge globale de l'acné polymorphe juvénile? 4. Jean Revuz. Acné: Données nouvelles et prise en charge.

5. Dr Naïma Midoun-Mouaci,. L'Acne: De La Clinique Au Traitement (2e Edition). 2014.

6. Acné [Internet]. EM-Consulte. [cited 2014 Sep 10]. Available from: http://www.em-consulte.com/article/154420/acne

7. Martin Laurence. L' observance des traitements antiacnéiques

8. Auffret N. Quoi de neuf en physiopathologie dans l'acné ? Httpwwwem-Premiumcomdocelecu-Bordeauxfrdatarevues0151963801301-C2101. 2008 Apr 29;130(1-C2):101–6.

9. Revuz J. Acné juvénile polymorphe et acné de l'adulte. Httpwwwem-Premiumcomdocelecu-Bordeauxfrdatarevues0151963801301-C2113. 2008 Apr 29;130(1-C2):113–6.

10. Zouboulis CC1, Böhm M. Neuroendocrine regulation of sebocytes: a pathogenetic link between stress and acne.

11. Faut-il arrêter de traiter les acnéiques l'été ? - EM|Premium [Internet]. [cited 2015 Jan 12]. Available from: http://www.em-premium.com.docelec.u-bordeaux.fr/article/155387

12. Revuz J. Acné et alimentation. 2010;(137):60–1.

13. Dréno B. L'acné bouge encore et toujours ! 2012;(137):47–8.

14. Maladies cutanées : diagnostic et traitement 2ème edition | Livre

15. Guiguen Y. Traitements de l'acné: les règles de prescription. 2009-04-07. 7:225–8.

16. Le moniteur des Pharmacies n° 2771 du 21/03/2009 . Antiacnéiques 15 cas pratiques Revues - Le Moniteur des pharmacies.fr

17. Poli F. Acné : les soins d'hygiène.. 2008 Apr 29;130(1-C2):148–50.

18. Poli F., Revuz J. Cosmétique de la séborrhée et de l'acné. cosmétologie et dermatologie esthétique.2014.

19. eVIDAL http://www.evidal.fr/home.html;jsessionid=D44F7B9CB2938D3A6A7987BDDCEB5460

20. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Traitement de l'acné par voie générale. 2002.

21. Nadirah GHENIMI RAHAB. Action des rétinoïdes et processus neurodégénératifs associés à la maladie d'Alzheimer. 2014.

22. Weisse S. Complexes cyclodextrines/esther de vitamine A: stabilisation, solubilisation et promotion de l'absorption cutanée [Thèse de doctorat]. [Châtenay-Malabry, Hauts-de-Seine, France]: Université de Paris-Sud. Faculté de pharmacie; 2002.

23. Berbis P. Rétinoïdes : mécanismes d'action. Annales Dermatologie et Vénéréologie. 2010 Nov;137:S97–103.

24. Petit A. Acné: place des rétinoïdes. 2006;20(718/719).

25. Plet A, Raynaud F, Evain-Brion D. Mécanisme d'action de l'acide rétinoïque. 1988;4(10).

26. Auffret N. Traitement topique de l'acné. 2002;(52).

27. Prescrire. Dermatologie pendant la grossesse : pas de rétinoïdes, même locaux. 2005 Jan 2

28. Berbis P. Traitement des acnés sévères. Annales Dermatologie et Vénéréologie. 2008 Apr 29;130(1- C2):136–41.

29. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

30. Ellis CN, Krach KJ. Uses and complications of isotretinoin therapy. J Am Acad Dermatol. 2001 Nov;45(5):S150–7.

31. Browne H, Mason G, Tang T. Retinoids and pregnancy: an update. Obstet Gynaecol. 2014 Jan 1;16(1):7–11.

32. Isotrétinoïne et grossesse : bilan français de 25 années de suivi | Therapie. 2014 Oct 5 http://www.journal-therapie.org/articles/therapie/abs/2014/01/th132206/th132206.html

33. Henno A, Brassinne MDL. La tératogénicité des traitements dermatologiques.

34. Laboratoire Sandoz. Isotrétinoïne: programme de prévention des grossesses.

35. McLane J. Analysis of common side effects of isotretinoin. J Am Acad Dermatol. 2001 Nov;45(5):S188–94.

36. On SCJ, Zeichner J. Isotretinoin updates. Dermatol Ther. 2013 Oct;26(5):377–89.

37. Chivot M. Poussées inflammatoires et aggravations d'acné sous isotrétinoïne orale.

38. (1) JLM, (2) CV, (2) PG, (1) NM, TCHAPLYGUINE(2) F, (1) FC. Manifestations oculaires des rétinoïdes.

39. Lasudry. La pathologie des annexes oculaires d'origine toxique. Available from: http://www.ophthalmologia.be/download.php?dof_id=449

40. Ding J, Kam WR, Dieckow J, Sullivan DA. The influence of 13-cis retinoic acid on human meibomian gland epithelial cells. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013 Jun;54(6):4341–50.

41. Teo K, Yazdabadi A. Isotretinoin and night blindness. Australas J Dermatol. 2014 Aug;55(3):222–4.

42. Heudes AM, Laroche L. Atteintes musculaires au cours du traitement par isotrétinoïne. 1998;(125):94–7.

43. Borovaya A, Olisova O, Ruzicka T, Sárdy M. Does isotretinoin therapy of acne cure or cause depression? Int J Dermatol. 2013 Sep;52(9):1040–52.

44. Wysowki D. An analysis of reports of depression and suicide in patients treatement with isotretinoin.

45. Misery L, Feton-Danou N, Consoli A, Chastaing M, Consoli S, Schollhammer M. Isotrétinoïne et dépression à l'adolescence. Ann Dermatol Vénéréologie. 2012 Feb;139(2):118–23.

46. Vieira AS, Beijamini V, Melchiors AC. The effect of isotretinoin on triglycerides and liver aminotransferases. An Bras Dermatol. 2012 Jun;87(3):382–7.

47. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Risques liés à l'utilisation du millepertuis - http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Risques-lies-a-l-utilisation-du-millepertuis

48. Rigopoulos D, Larios G, Katsambas AD. The role of isotretinoin in acne therapy: why not as first-line therapy? facts and controversies. Clin Dermatol. 2010 Feb;28(1):24–30.

49. Pawin H. Rétinoïdes topiques. Acné: données nouvelles et prise en charge. 2010;155–60.

50. Le moniteur des Pharmacies. Zanea: un nouveau gel pour traiter l'acné vulgaire. 2015 Jan 1;(3062):21.

51. Le moniteur des Pharmacies. Zanea : association topique antiacnéique. 2014 Dec 16 http://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-medicaments/141216-zanea-association-topique-antiacneique.html

52. Vidal. ZANEA® [Internet]. 2014 [cited 2015 Jan 22]. Available from: http://news.vidal.fr/annexes/49_14/id13884.htm

53. Quoi de neuf dans l'acné ? Nouvelles approches thérapeutiques - http://www.em-premium.com.docelec.u-bordeaux.fr/article/272527

54. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Isotrétinoïne administrée par voie orale : renforcement des règles de prescription et de délivrance http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Isotretinoine-administree-par-voie-orale-renforcement-des-regles-de-prescription-et-de-delivrance

55. ISOTRETINOINE, renforcement du programme de prévention des grossesses - Actualités - Vidal.fr http://www.vidal.fr/actualites/3331/isotretinoine_renforcement_du_programme_de_prevention_des_grossesses/

56. Prescrire. Isotrétinoïne orale (anti-acné) : un carnet de suivi pour chaque patiente traitée. 2010 Mar 15 http://www.prescrire.org/Fr/3/31/24224/0/2010/ArchiveNewsDetails.aspx?page=5

57. HAS haute autorié de santé. Commission de transparence pour Curacné. 2012.

58. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Ce qu'il faut savoir avant de commencer un traitement par isotrétinoïne orale http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Ce-qu-il-faut-savoir-avant-de-commencer-un-traitement-par-isotretinoine-orale/(language)/fre-FR

59. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Feuillet patient "Ce qu'il faut savoir avant de commencer un traitement par isotrétinoïne orale" - Point d'information http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Feuillet-patient-Ce-qu-il-faut-savoir-avant-de-commencer-un-traitement-par-isotretinoine-orale-Point-d-information

60. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé. 2014 Oct 12;

61. Le moniteur des Pharmacies. Prescription initiale d'isotrétinoïne:Bientôt restreinte aux seuls dermatologues. 2015 Jan 1 http://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3062/bientot-restreinte-aux-seuls-dermatologues.html

62. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Isotrétinoïne orale et prise en charge de l'acné sévère chez l'adolescent - Etude d'acceptabilité de l'utilisation d'un outil d'aide au repérage des symptômes dépressifs en consultation de dermatologie http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Isotretinoine-orale-et-prise-en-charge-de-l-acne-severe-chez-l-adolescent-Etude-d-acceptabilite-de-l-utilisation-d-

un-outil-d-aide-au-reperage-des-symptomes-depressifs-en-consultation-de-dermatologie-Communique

63. Guibal F. Isotrétinoïne et dépression : étude prospective contrôlée en pratique dermatologique de ville par mesure itérative du score Adolescent Depression Rating Scale (ADRS). Annales de Dermatologie et de Vénéréologie Available from: http://www.em-premium.com.docelec.u-bordeaux.fr/article/939903

64. Micallef J. Vers une meilleure prise en charge des patients sous isotrétinoïne ? Étude d'acceptabilité d'une conduite pratique de surveillance des troubles dépressifs en consultation de dermatologie pour acné sévère. Annales de Dermatologie et de Vénéréologie http://www.em-premium.com.docelec.u-bordeaux.fr/article/939901

65. Prevost N, English JC. Isotretinoin: update on controversial issues. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2013 Oct;26(5):290–3.

66. Berthélémy S. Conseils à un jeune patient acnéique. 2010 mai;(496).

67. CEDEF. Dermatoses faciales: acné. 2008;

68. Le Moniteur des Pharmacies n° 2693 du 22/09/2007. Les peaux à tendance acnéique - Revues - Le Moniteur des pharmacies.fr

69. John S. Strauss, MD,a Alice B. Gottlieb, MD, PhD,b Terry Jones, MD,c John Y. M. Koo, MD,d, James J. Leyden, MD,e Anne Lucky, MD,f Anastasios A. Pappas, MD,g John McLane, PhD,h and, Eileen E. Leach, MPH, RNh. Concomitant administration of vitamin E does not change the side effects of isotretinoin as used in acne vulgaris: A randomized trial. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11050580

70. Aysun S¸ikar Aktu¨ rk. Effects of isotretinoin on serum vitamin E levels in patients with acne.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23414163

71. Goforoushan F, Azimi H, Goldust M. Efficacy of vitamin E to prevent dermal complications of isotretinoin. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=efficacy+of+vitamin+E+to+prevent+dermal+complications+of+isotretinoin

72. Sadiye Kus, Dilek Gün, Zeynep Demirçay, and Haydar Sur. Vitamin E does not reduce the side-effects of isotretinoin in the treatment of acne vulgaris http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15807739

73. Clere N. L'acné: conseils et prise en charge. 2008;31–3.

# ***SERMENT DE GALIEN***

***E****n présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes Condisciples, je jure:*

***D****'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;*

***D****'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;*

***D****e ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*

***E****n aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

***Q****ue les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

***Q****ue je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.*

## RÉSUMÉ :

L'acné est une pathologie inflammatoire chronique du follicule pilo-sébacée survenant généralement à la puberté et disparaissant vers l'âge de 25 ans.

Actuellement, il existe différentes classes médicamenteuses utilisées dans le traitement anti-acnéique. Parmi ces dernières, on retrouve les dérivés de la vitamine A, les rétinoïdes. Pouvant être utilisés de manière topique ou par voie orale, ils sont généralement réservés pour les acnés modérées à sévères.

Malgré leur efficacité avérée, les rétinoïdes sont à utiliser avec précaution en raison de leurs effets indésirables.

Ainsi, un traitement anti-acnéique avec des rétinoïdes doit être bien encadré et surveillé par les professionnels de santé. Médecins et pharmaciens ont un réel rôle face à ces molécules et leurs effets indésirables.

---

**TITRE EN ANGLAIS**: Roles of health professionals in an acne treatment with retinoids

---

**DISCIPLINE :** DERMATOLOGIE

---

## MOTS CLÉS :

- Acné
- Traitements
- Rétinoïdes topiques
- Isotrétinoïne
- Effets indésirables
- Professionnels de santé

---

## INTITULÉ ET ADRESSE DE L'U.F.R. OU DU LABORATOIRE :

Université de Bordeaux – UFR des Sciences Pharmaceutiques

Campus de Carreire – 146 rue Léo Saignat – 33076 Bordeaux Cedex