



HAL
open science

Connaissance du conseil associé à la délivrance de rétinoïdes dans le traitement de l'acné juvénile : étude auprès des pharmaciens d'officine

Marine Sery

► **To cite this version:**

Marine Sery. Connaissance du conseil associé à la délivrance de rétinoïdes dans le traitement de l'acné juvénile : étude auprès des pharmaciens d'officine. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-01926254

HAL Id: dumas-01926254

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01926254v1>

Submitted on 19 Nov 2018

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.

UNIVERSITE DE ROUEN

UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2017-2018

N°

THESE

**pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN
PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement le vendredi 6 avril 2018

par

Marine SERY

Née le 21/10/1994 à Fécamp

***Connaissance du conseil associé à la délivrance de
rétinoïdes dans le traitement de l'acné juvénile :
étude auprès des pharmaciens d'officine.***

Président du jury : Monsieur le Docteur Gilles Gargala, MCU-PH
Membres du jury : Madame le Docteur Christine Tharasse, Maître de
conférence en chimie thérapeutique
Madame le Docteur Cécile Detuncq, pharmacienne
d'officine et professeur associé
Madame le Docteur Marine Aroux Pavard,
pharmacienne d'officine
Madame le Docteur Marie-Hortense Commin,
dermatologue

Remerciements

À ma directrice de thèse,

Madame le Docteur Christine Tharasse,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de diriger ce sujet,
Pour vos précieux conseils, votre disponibilité, l'intérêt que vous avez porté à mon travail,
Je tiens à vous témoigner mon plus profond respect et ma plus vive reconnaissance.

À mon président de jury

Monsieur le Professeur Gilles Gargala,

Pour avoir accepté de présider mon jury,
Pour vos enseignements durant ces six années d'études,
Je tiens à vous adresser mes plus vifs remerciements.

À Madame le Pharmacien Cécile Guérard-Detuncq,

Pour avoir accepté de juger cette thèse,
Pour votre aide au cours de mon travail de thèse, et vos enseignements durant mes études
de pharmacie,
Veuillez trouver mes sincères remerciements.

A Madame le Docteur Marie-Hortense Commin,

Pour avoir accepté de juger cette thèse,
Pour le soutien que tu m'as apporté lors de la mise en route de ma thèse et l'intérêt que tu
as porté à mon sujet,
Trouve ici mes plus sincères remerciements.

A Madame le Docteur Marine Aroux Pavard,

Pour avoir accepté de juger cette thèse,
Pour ta bonne humeur au quotidien et ta gentillesse tout au long de mon externat au sein de
la Pharmacovigilance,
Pour m'avoir permis de travailler chez Laurent,
Trouve ici ma reconnaissance et mes plus vifs remerciements.

Mes remerciements vont aussi

A mes parents,

Pour avoir toujours mis tout en œuvre pour nous permettre de nous épanouir Clara et moi,
Si j'ai pu faire ces études et ce travail aujourd'hui c'est grâce à vous, à tout ce que vous
m'avez appris et à votre soutien sans faille !
Merci d'être à la fois mes parents et amis auxquels je peux me confier sans détours.

A ma Clacloune,

Pour tous ces moments passés et pour tous ceux à venir.
Aujourd'hui encore plus qu'hier je suis fière d'avoir une petite sœur comme toi et j'ai hâte
de pouvoir te remercier pour tes talents d'architecte !

A mes grands parents,

Mamie Didine, pour toutes tes attentions pendant mes études, et pour être la mamie jeune
comme à 20 ans que tu es !
Papy et Mamie Cacahuète, pour les moments passés ensemble, depuis toute petite quand
nous jouions au restaurant, à maintenant. Merci pour vos attentions au cours de mes études.

A ma famille,

Pour vos pensées bienveillantes au cours de mes études,
Pour les bons moments passés ensemble.

A ma belle famille,

Pour m'avoir si bien accueillie dans ma nouvelle famille,
Pour tous ces moments déjà passés et ceux à venir !

***A mes collègues de travail de la pharmacie La Croix Verte et de la pharmacie De La
Bresle,***

Pour m'avoir transmis tant de choses et toujours accueillie avec gentillesse durant mes
moments passés avec vous.

A Camille,

Pour cette belle amitié entre nous. Merci d'être celle que tu es et merci pour tout.

A Alexandre,

Pour avoir été le meilleur acolyte de ces années de fac, pour m'avoir supportée et pour tous ces moments de rires partagés.

A Jojo, Emma, Gaby, Bébé, Michou, Soso, Clémousse, Lalouchette, Inasse, Sasa,

Pour notre complicité née pendant ces années de folie, pour tous ces bons moments et tous ceux à venir.

A Clemclem,

Pour ton soutien et ton amour au quotidien. T'avoir à mes côtés est la plus belle des motivations et je sais que ce travail n'est rien comparé à tout ce qu'il nous reste à accomplir ensemble. J'ai hâte de vivre toutes les belles choses qui nous attendent. Je t'aime.

**L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen
n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions
émises dans cette thèse.**

Ces opinions sont propres à leurs auteurs.

ANNEE UNIVERSITAIRE 2015 - 2016
U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Benoit VEBER
Professeur Pascal JOLY
Professeur Stéphane MARRET

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART (<i>sumombre</i>)	HCN	Commission E.P.P. D.P.C. Pôle Qualité
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Pierre CZERNICHOW	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Danièle DEHESDIN (<i>sumombre</i>)	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Frédéric DI FIORE	CB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire

Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Philippe DUCKETTE	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologie
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologie
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel GODIN (<i>urnombre</i>)	HB	Néphrologie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Philippe GRISE (<i>urnombre</i>)	HCN	Urologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GULLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato - Vénérologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie

Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mr Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Me Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Réanimation Médicale
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mr Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Stéphanie DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mme Rachel MARION-LETELLIER	UFR	Physiologie
Mr Thomas MOUREZ	HCN	Virologie
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Christine RONDANINO	UFR	Physiologie de la Reproduction
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Dominique LANIEZ	UFR	Anglais
Mr Thierry WABLE	UFR	Communication

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
Mr Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy BELLIEN	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER	Statistiques
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mr Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie

Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUIVET	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mme Sandrine DAHYOT	Bactériologie
----------------------------	---------------

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mr Souleymane ABDOUL-AZIZE	Biochimie
Mme Hanane GASMI	Galénique
Mme Caroline LAUGEL	Chimie organique
Mr Romy RAZAKANDRAINIBE	Parasitologie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Roland CAPRON	Biophysique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR

Mr Jean-Loup **HERMIL** UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei FETISSOV (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (med)	Chirurgie Expérimentale
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ - Saint Julien Rouen

Table des matières

Introduction	1
1. Rappels sur l'acné et la place des rétinoïdes dans son traitement.....	3
1.1. L'acné	3
1.1.1. Rappel sur la physiopathologie de l'acné	3
1.1.2. Stades cliniques de l'acné	5
1.1.3. Epidémiologie de l'acné	7
1.1.4. Facteurs influençant l'acné	8
1.1.4.1. Facteurs génétiques.....	9
1.1.4.2. Facteurs hormonaux.....	10
1.1.4.3. L'alimentation.....	11
1.1.4.3.1. Les aliments à haut indice glycémique	12
1.1.4.3.2. Les produits laitiers.....	14
1.1.4.3.3. Le chocolat.....	15
1.1.4.4. Le tabac	16
1.1.4.5. Le soleil.....	16
1.1.4.6. Les cosmétiques	17
1.1.4.7. L'hygiène	17
1.2. Place des rétinoïdes dans l'arsenal thérapeutique	18
1.2.1. Les rétinoïdes locaux	18
1.2.1.1. Mécanisme d'action et spécialités disponibles	18

1.2.1.2.	Place dans la stratégie thérapeutique	20
1.2.1.3.	Posologie, effets indésirables et précautions d'emploi	21
1.2.2.	Isotrétinoïne	22
1.2.2.1.	Mécanisme d'action et spécialités disponibles	22
1.2.2.2.	Place dans la stratégie thérapeutique	23
1.2.2.3.	Posologie.....	24
1.2.2.4.	Effets indésirables et précautions d'emploi	25
1.2.2.5.	Interactions et contre-indications	30
1.2.2.6.	Grossesse et allaitement.....	31

2. Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge du patient acnéique traité par rétinoïdes et outils à sa disposition 34

2.1.	Le conseil associé à la délivrance : pour quelles raisons ?	34
2.1.1.	Adhésion au traitement	34
2.1.2.	Acné et qualité de vie.....	36
2.1.3.	Perception de l'acné par les adolescents	37
2.2.	Conseil associé à une délivrance de rétinoïdes locaux	39
2.2.1.	Conseils relatifs à la pathologie et à la prise du traitement.....	39
2.2.2.	Le rôle du pharmacien dans la vente de produits complémentaires	40
2.2.2.1.	L'hygiène	40
2.2.2.2.	L'hydratation.....	44
2.2.2.3.	Produits complémentaires	46
2.3.	Conseil associé à une délivrance d'isotrétinoïne par voie systémique	47

2.3.1.	Conseils relatifs à la prise du traitement	48
2.3.2.	Gestion des effets indésirables cutanéomuqueux de l'isotrétinoïne	48
2.3.3.	Le rôle du pharmacien dans la gestion des risques associés à l'isotrétinoïne	52
2.3.3.1.	Tératogénicité et exposition au médicament pendant la grossesse	52
2.3.3.2.	Troubles psychiatriques	56
2.3.3.3.	Troubles du métabolisme	56
2.4.	Synthèse sur l'évolution des mesures de lutte contre les grossesses sous isotrétinoïne	56
2.5.	Les outils à disposition du pharmacien en 2017 pour une délivrance optimale	62
2.5.1.	Guide du pharmacien pour la délivrance de l'isotrétinoïne	62
2.5.2.	Le site internet de la société française de dermatologie	63

3. Enquête sur le conseil associé à une délivrance de rétinoïdes dans l'acné..... 65

3.1.	Matériel et méthodes	65
3.1.1.	Présentation de l'étude	65
3.1.1.1.	Descriptif du contenu du questionnaire	66
3.1.1.1.1.	Première partie du questionnaire	66
3.1.1.1.2.	Deuxième partie du questionnaire	68
3.1.2.	Méthode de recueil des informations	75
3.1.2.1.	Espace et temps	75
3.1.2.2.	Visite	76
3.1.2.3.	En ligne	76

3.2.	Résultats.....	77
3.2.1.	Résultats concernant la partie sur les rétinoïdes locaux.....	77
3.2.1.1.	Facteurs susceptibles d’induire ou d’aggraver l’acné.....	77
3.2.1.2.	Amélioration de l’acné après la mise sous rétinoïdes locaux	80
3.2.2.	Conseils associés en matière d’hygiène et d’hydratation	80
3.2.3.	Résultats concernant la partie sur l’isotrétinoïne orale.....	84
3.2.3.1.	Précautions d’emploi générales liées à l’isotrétinoïne.....	84
3.2.3.2.	Programme de prévention des grossesses	85
3.2.3.3.	Isotrétinoïne et troubles psychiatriques	94
3.2.3.4.	Isotrétinoïne et troubles du métabolisme	95
3.2.3.5.	Guide du pharmacien pour la délivrance de l’isotrétinoïne : Quid de l’envoi en 2015 par l’ANSM	96
3.2.3.6.	Délivrance par les pharmaciens en pratique	98
3.3.	Discussion.....	100
3.3.1.	A propos des facteurs susceptibles d’induire ou d’aggraver l’acné.....	100
3.3.2.	A propos des rétinoïdes locaux.....	101
3.3.3.	A propos des précautions générales concernant l’isotrétinoïne orale.....	103
3.3.4.	A propos du Programme de Prévention des Grossesses	103
3.3.5.	Focus sur les effets indésirables psychiatriques et les dosages des lipides sanguins et des transaminases au cours du traitement par isotrétinoïne	107
3.3.6.	Focus sur le Guide du pharmacien pour la délivrance de l’isotrétinoïne orale et la délivrance en pratique	107
3.3.7.	Présentation de la note d’information sur les rétinoïdes.....	109

3.3.8. Présentation de la fiche de résultats envoyée aux pharmaciens.....	111
Conclusion	116
Annexes	118
Bibliographie	147
Serment de Galien.....	153

Liste des tableaux

Tableau n° 1 : Échelle Global Evaluation Acne	6
Tableau n° 2 : Photographies des manifestations cliniques en fonction des stades selon l'échelle GEA.....	6
Tableau n° 3 : Recensement non exhaustif de données sur le lien alimentation-acné retrouvées dans différents ouvrages.....	12
Tableau n° 4 : Spécialités à base de rétinoïdes locaux disponibles pour la prise en charge de l'acné.....	19
Tableau n° 5 : Spécialités à base d'isotrétinoïne disponibles pour la prise en charge de l'acné.....	23
Tableau n° 6 : Pourcentage de sujets présentant des effets cutanéomuqueux	26
Tableau n° 7 : Effets indésirables et précautions d'emploi concernant les troubles du métabolisme et les troubles hépato-biliaires sous isotrétinoïne (Vidal)	30
Tableau n° 8 : Programme de Prévention des Grossesses sous isotrétinoïne (Vidal).....	32
Tableau n° 9 : Implantation en 2011 des marques de dermocosmétiques	42
Tableau n° 10 : Exemples de produits de lavages disponibles pour le patient acnéique traité par rétinoïdes locaux	43
Tableau n° 11 : Crèmes hydratantes disponibles pour le patient acnéique traité par rétinoïdes locaux	45
Tableau n° 12 : Produits protecteurs solaires disponibles pour le patient acnéique traité par rétinoïdes locaux	46
Tableau n° 13 : Produits de lavages disponibles pour le patient acnéique traité par isotrétinoïne.....	49
Tableau n° 14 : Crèmes hydratantes disponibles pour le patient acnéique traité par isotrétinoïne.....	51

Tableau n° 15 : Produits disponibles pour le patient acnéique traité par isotrétinoïne pour la prise en charge de la chéilite	52
Tableau n° 16 : Liste des points importants à vérifier par le pharmacien au moment de la délivrance de l'isotrétinoïne.....	54
Tableau n° 17 : Evolution de l'incidence des grossesses exposées à l'isotrétinoïne entre 1987 et 2006.....	60
Tableau n° 18 : Représentation des combinaisons de réponses données par les pharmaciens concernant la question : « quels facteurs sont susceptibles d'induire ou d'aggraver l'acné ? »	78
Tableau n° 19 : Facteurs « Autres » susceptibles d'induire ou d'aggraver l'acné pour les pharmaciens interrogés	79
Tableau n° 20 : Tableau de comparaison des réponses entre les pharmaciens ayant lu le guide du pharmacien pour la délivrance de l'isotrétinoïne et ceux ne l'ayant pas lu ..	98
Tableau n° 21 : Tableau de comparaison des réponses entre les pharmaciens ayant délivré de l'isotrétinoïne à des femmes au cours des six derniers mois et ceux ne l'ayant pas fait	100

Liste des figures

Figure n° 1 : Schéma explicatif de la physiopathologie de l'acné.....	3
Figure n° 2 : Physiopathologie de l'acné.....	4
Figure n° 3 : Place des rétinoïdes locaux dans les recommandations de prise en charge de l'acné de la SFD.....	20
Figure n° 4 : Place de l'isotrétinoïne dans les recommandations de prise en charge de l'acné de la SFD.....	24
Figure n° 5 : Page du carnet patiente concernant l'instauration du traitement par isotrétinoïne orale.....	54
Figure n° 6 : Pages du carnet patiente concernant la première prescription et le renouvellement de l'isotrétinoïne orale.	55
Figure n° 7 : Page d'accueil du site internet de la SFD concernant l'acné.....	63
Figure n° 8 : Exemple d'item disponible sur le site internet de la SFD (www.reco.dermato-sfd.org).....	64
Figure n° 9 : Aperçu de notre questionnaire papier.....	66
Figure n° 10 : Première question.....	66
Figure n° 11 : Deuxième question.....	67
Figure n° 12 : Troisième question.....	68
Figure n° 13 : Quatrième question.....	68
Figure n° 14 : Aperçu de notre questionnaire papier.....	69
Figure n° 15 : extraits du Guide du pharmacien pour la délivrance de l'isotrétinoïne orale (ANSM).....	69
Figure n° 16 : Cinquième question.....	70
Figure n° 17 : Sixième question.....	70

Figure n° 18 : Septième question.....	71
Figure n° 19 : Huitième question.....	72
Figure n° 20 : Neuvième question	72
Figure n° 21 : Dixième question	73
Figure n° 22 Onzième question.....	74
Figure n° 23 : Douzième question	74
Figure n° 24 : Treizième question.....	75
Figure n° 25 : Quatorzième question	75
Figure n° 26 : Diagramme en barre représentant le nombre de réponses par items à la question concernant les facteurs susceptibles d’induire ou d’aggraver l’acné	79
Figure n° 27 : Graphique représentant les réponses des pharmaciens à la question concernant le délai nécessaire avant de percevoir une amélioration de l’acné lors de la mise sous rétinoïdes locaux	80
Figure n° 28 : Graphique représentant les réponses des pharmaciens à la question concernant la fréquence à laquelle ils conseillent un produit d’hygiène à un patient sous rétinoïdes locaux	81
Figure n° 29 : Graphique représentant les réponses des pharmaciens à la question concernant la fréquence à laquelle ils conseillent une crème hydratante à un patient sous rétinoïdes locaux	82
Figure n° 30 : Graphique analysant la justesse les réponses des pharmaciens à la question concernant les produits qu’ils peuvent conseiller pour l’hygiène d’un patient atteint d’acné juvénile.....	83
Figure n° 31 : Diagramme en barre représentant les réponses des pharmaciens à la question concernant les précautions d’emploi générales liées au traitement par isotrétinoïne ..	84
Figure n° 32 : Graphique représentant les réponses des pharmaciens à la question concernant les informations sur le PPG.....	85

Figure n° 33 : Graphique représentant les réponses des pharmaciens concernant les médecins autorisés à prescrire l'isotrétinoïne lors de la première prescription	86
Figure n° 34 : Graphique représentant les réponses des pharmaciens concernant les médecins autorisés à prescrire l'isotrétinoïne lors des renouvellements mensuels du traitement	87
Figure n° 35 : Graphique représentant la justesse des réponses des pharmaciens à la question concernant le renouvellement du traitement par isotrétinoïne orale	87
Figure n° 36 : Graphique représentant les réponses des pharmaciens à la question leur demandant s'ils vérifient que la patiente a signé l'accord de soin lors de la première délivrance de l'isotrétinoïne.....	88
Figure n° 37 : Graphique représentant les réponses des pharmaciens à la question leur demandant de renseigner le délai de contraception efficace avant la mise sous isotrétinoïne.....	89
Figure n° 38 : Graphique représentant les réponses des pharmaciens à la question leur demandant de renseigner le délai maximal entre la réalisation du test de grossesse et la prescription.....	90
Figure n° 39 : Graphique représentant les réponses des pharmaciens à la question leur demandant de renseigner le délai maximal entre la prescription et la délivrance de l'isotrétinoïne orale	91
Figure n° 40 : Graphique représentant les réponses des pharmaciens à la question leur demandant de renseigner la durée pendant laquelle les patients ne doivent pas donner leur sang après l'arrêt de l'isotrétinoïne orale.....	92
Figure n° 41 : Diagrammes résumant l'exactitude des réponses aux questions concernant les délais à respecter lors du traitement par isotrétinoïne orale	93
Figure n° 42 : Diagramme en barre résumant l'exactitude des réponses lors de combinaisons de questions concernant les délais à respecter lors du traitement par isotrétinoïne orale.....	93
Figure n° 43 : Graphique représentant les réponses à la question concernant le remplissage du carnet de suivi de la patiente lors d'une délivrance	94

Figure n° 44 : Graphique représentant les réponses à la question concernant les effets indésirables psychiatriques au cours du traitement par isotrétinoïne.....	95
Figure n° 45 : Graphique représentant les réponses à la question concernant les dosages des lipides sanguins et des transaminases au cours du traitement par isotrétinoïne	96
Figure n° 46 : Diagramme en barre résumant les réponses relatives à la réception, la lecture et la conservation du guide du pharmacien pour la délivrance de l'isotrétinoïne orale	97
Figure n° 47 : Diagramme en barre représentant les réponses des pharmaciens à la question leur demandant s'ils se souvenaient avoir délivrer de l'isotrétinoïne au cours des 6 derniers mois.....	99
Figure n° 48 : Partie sur l'acné telle qu'elle figure dans la note d'information.....	110
Figure n° 49 : Partie sur les rétinoïdes locaux	110
Figure n° 50 : Partie sur l'isotrétinoïne orale telle qu'elle figure dans la note d'information	111
Figure n° 51 : Partie sur les sources d'informations disponibles pour le pharmacien.....	111
Figure n° 52 : Aperçu de la partie concernant les facteurs susceptibles d'induire ou d'aggraver l'acné	112
Figure n° 53 : Aperçu de la partie concernant le délai avant amélioration de l'acné sous rétinoïdes locaux	113
Figure n° 54 : Aperçu de la partie concernant les produits conseils sous rétinoïdes locaux	113
Figure n° 55 : Aperçu de la partie concernant les précautions générales liées à l'isotrétinoïne oral.....	114
Figure n° 56 : Aperçu de la partie concernant le PPG	114
Figure n° 57 : Aperçu de la partie concernant les surveillances et le guide du pharmacien	115

Glossaire

AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (remplacée par l'ANSM depuis 2012)

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament

CRPV : Centre régional de pharmacovigilance

DCI : Dénomination commune internationale

GEA : Global evaluation acne

HAS : Haute autorité de santé

IG : Indice glycémique

IVG : Interruption volontaire de grossesse

PPG : Programme de prévention des grossesses

RBP : Recommandations de bonnes pratiques

RCP : Résumé des caractéristiques du produit

SFD : Société française de dermatologie

UE : Union européenne

SPF : Sunburn protection factor (en français : facteur de protection solaire)

VISA PP : VISA publicité produit

Introduction

L'acné est une maladie inflammatoire chronique du follicule pilo-sébacé dont l'évolution, qui se fait par poussées, dure en moyenne cinq ans. Elle est la première cause de consultation en dermatologie dans les pays occidentaux et touche 75 à 95% des adolescents. L'acné a un retentissement psychologique et sur la qualité de vie important. Il est donc primordial d'instaurer un traitement d'attaque rapidement et de le faire suivre par un traitement d'entretien bien mené.

Différents facteurs ont été ou sont encore suspectés d'induire ou d'aggraver l'acné. La Société Française de Dermatologie s'est attelée à colliger les différentes études actuellement disponibles sur ce sujet pour pouvoir conclure, en l'état actuel des connaissances, sur le rôle de ces facteurs dans l'induction ou l'aggravation de l'acné. On constate que les idées que se font sur ce sujet les adolescents et même les médecins généralistes sont différentes des conclusions données par la Société Française de Dermatologie. Or, une bonne connaissance de l'acné, et donc notamment de ces facteurs susceptibles d'induire ou d'aggraver l'acné, est une aide précieuse dans l'acceptation de la pathologie et de sa prise en charge.

Les rétinoïdes, qu'ils soient utilisés par voie cutanée ou par voie orale, sont des outils indispensables dans l'arsenal thérapeutique de prise en charge de l'acné. Les rétinoïdes utilisés par voie cutanée constituent le traitement d'attaque de référence en ce qui concerne les premiers stades de l'acné et sont également utilisés en traitement d'entretien dans ces stades. L'observance de ces traitements est faible, estimée entre 32 et 50%, mais une prise en charge optimale, notamment en ce qui concerne la gestion des effets secondaires, peut permettre de fidéliser le patient à son traitement. Le pharmacien a donc un rôle important de conseil associé dans ce type de traitement.

L'isotrétinoïne orale représente le traitement de référence des stades sévères de l'acné. Cependant, du fait des risques qu'engendre cette molécule, surtout chez les femmes en âge de procréer, les prescripteurs, les patients et les pharmaciens se doivent de respecter des règles strictes mais nécessaires concernant la prescription, la délivrance, et le suivi des patients. De ce fait, cette molécule tératogène est sous surveillance rapprochée des autorités en charge de la sécurité du médicament et différents outils et règles ont été

instaurés au fil des années pour tenter de limiter au maximum la survenue de grossesses sous isotrétinoïne. Le but actuellement est de ne plus voir survenir de grossesses sous isotrétinoïne. Or, les Centre Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) continuent de recevoir des notifications de grossesses ou bien d'interruptions volontaires de grossesse sous isotrétinoïne puisque, par exemple, un cas d'IVG sous isotrétinoïne a été déclaré au sein du CRPV de Rouen en février 2017. Le pharmacien d'officine se doit donc de connaître au mieux les règles de dispensation de l'isotrétinoïne notamment en ce qui concerne le suivi de la contraception et de l'absence de grossesse chez les femmes en âge de procréer. L'isotrétinoïne possède de nombreux autres effets secondaires, par exemple cutanéomuqueux. Le pharmacien, qui est un acteur essentiel du bon déroulement du traitement, peut dispenser des conseils pour pallier au mieux à ces effets secondaires.

Ainsi, au vu des risques potentiels de ce traitement, de la persistance des cas de grossesses sous isotrétinoïne orale et de la nécessité d'avoir un encadrement optimal des patients sous rétinoïdes, il nous a semblé opportun de nous intéresser à la connaissance du pharmacien d'officine sur le conseil associé à la délivrance des rétinoïdes dans l'acné. Dans une première partie sera présentée la physiopathologie de l'acné, puis l'épidémiologie de cette pathologie et les facteurs influençant sa survenue, puis la place des rétinoïdes dans son traitement. Dans une deuxième partie sera abordé le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge du patient acnéique traité par rétinoïdes, les outils à sa disposition et les différentes mesures de lutte contre les grossesses sous isotrétinoïne. La troisième partie de notre mémoire sera consacrée à l'étude que nous avons menée auprès des pharmaciens de Seine-Maritime et de l'Eure afin d'évaluer leur connaissance du conseil associé à la délivrance de rétinoïdes destinés au traitement de l'acné.

1. Rappels sur l'acné et la place des rétinoïdes dans son traitement

1.1. L'acné

1.1.1. Rappel sur la physiopathologie de l'acné

L'acné est une maladie inflammatoire chronique du follicule pilo-sébacé qui fait intervenir trois facteurs : (Revuz et al. 2010) (Vidal Recos 2016) (SFD 2015)

- une hypersécrétion sébacée androgénodépendante par la glande sébacée responsable d'une hyperséborrhée,
- une hyperkératose de l'Infundibulum du canal folliculaire qui entraîne une rétention de sébum à l'origine de la formation de lésions rétentionnelles appelées comédons,
- une bactérie anaérobie : *Propionibacterium acnes* qui colonise le follicule sébacé et joue un rôle important dans le développement de la réaction inflammatoire retrouvée dans l'acné.

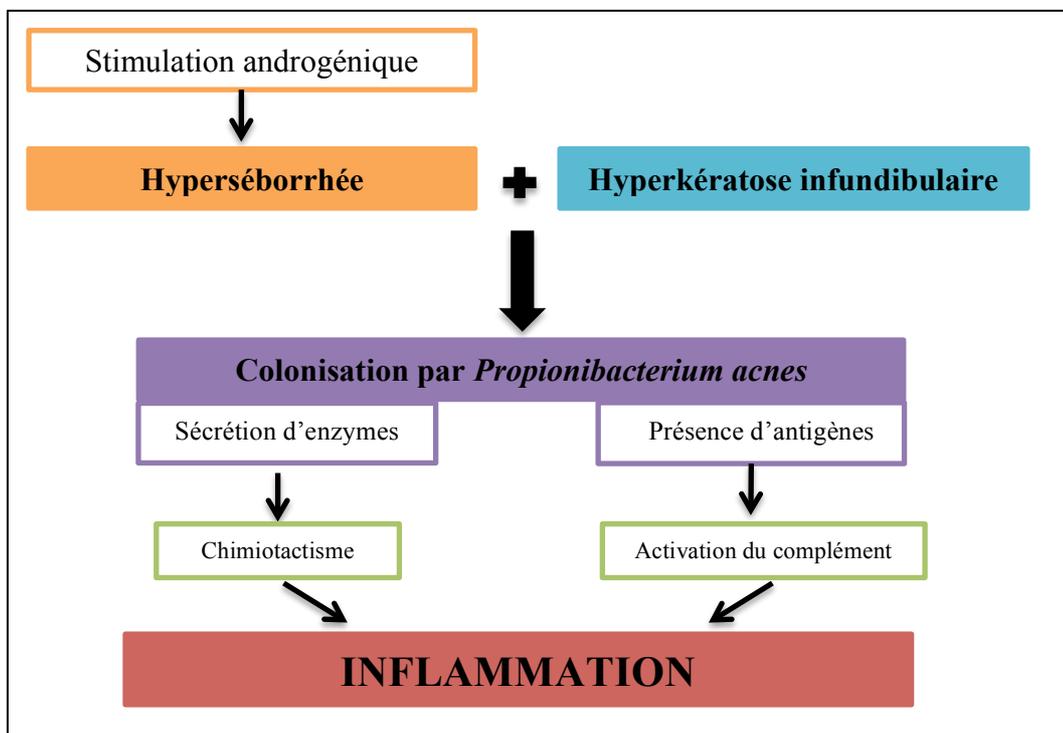


Figure n° 1 : Schéma explicatif de la physiopathologie de l'acné

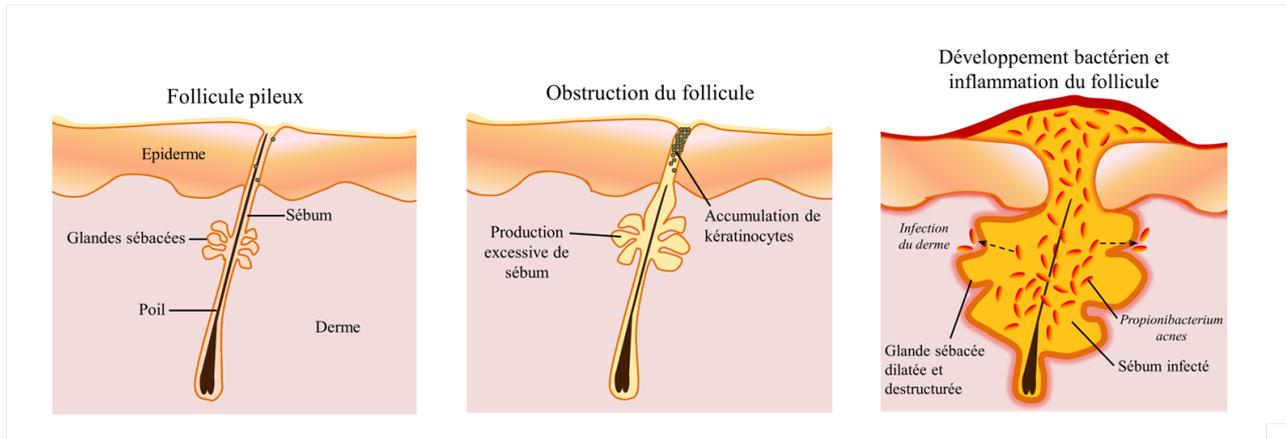


Figure n° 2 : Physiopathologie de l'acné

(<http://www.lady-green.com/fr/page/55-comment-se-forment-les-boutons-d-acne-et-les-points-noirs>)

Les manifestations cliniques de l'acné sont donc : (SFD, 2015) (MIDOUN-MOUACI 2008) (Vidal Recos 2016)

- l'hyperséborrhée : l'aspect de la peau est huileux, gras au toucher ; elle prédomine sur le nez, le front, les joues et la région thoracique supérieure,
- les comédons ouverts et fermés : le comédon fermé, ou microkyste, est une petite élevure de 1 à 3 mm de diamètre qui correspond à l'accumulation de sébum dans le follicule pilo-sébacé bouché ; lorsque ce microkyste se rompt son extrémité noirci sous l'oxydation du sébum et on observe alors un comédon ouvert ou « point noir »,
- les lésions inflammatoires situées sur le visage, le dos, les épaules et la face antérieure du thorax. On distingue :
 - o les papules : des éléments rouge en relief de 1 à 5 mm de diamètre qui sont plus ou moins sensibles,
 - o les pustules : des papules recouvertes d'un petit point jaunâtre qui se rompt en laissant échapper du pus,
 - o et les nodules : des lésions érythémateuses, profondes et de diamètre supérieur à 5 mm et qui peuvent évoluer vers l'abcédation ou la rupture.

On retrouve trois types de cicatrices laissées par les lésions d'acné : les cicatrices atrophiques, les cicatrices hypertrophiques et enfin les cicatrices érythémateuses et pigmentées. (SFD 2015)

Il existe différentes formes cliniques selon le terrain et l'évolution. On retrouve ainsi : (MIDOUN MOUACI, 2008)

- l'acné néonatale,
- l'acné infantile,
- l'acné polymorphe juvénile qui est la forme la plus fréquente, qui s'installe pendant la puberté, évolue par poussées et s'éteint entre 18 et 25 ans (Daniel F et al, 2000),
- l'acné tardive ou acné de l'adulte,
- les acnés sévères qui surviennent davantage chez les adolescents de sexe masculin et qui regroupent :
 - o l'acné nodulaire grave,
 - o l'acné fulminante.

L'acné polymorphe juvénile évolue naturellement par poussées dont la fréquence, la durée et la sévérité sont variables d'un individu à l'autre et au cours du temps (Revuz et al. 2010). La durée moyenne de l'évolution de l'acné est de 5 ans environ mais elle peut durer plusieurs dizaines d'années chez certains patients (Goodman 2006). Un suivi de cohorte de patients acnéiques réalisé par Fellows en 1981 et qui portait sur 1500 sujets suivis 2 fois par an pendant 8 ans montre que seulement 10% des sujets ont une rémission dans les 3 premières années de l'évolution de leur acné (Dreno B et al. 2002). Enfin, il est admis que l'acné régresse spontanément dans 90% des cas avant l'âge de 20-25 ans (Vidal Recos 2016).

1.1.2. Stades cliniques de l'acné

L'échelle actuellement bien validée et utilisée par la Société Française de Dermatologie (SFD) lors de ses travaux de rédaction de recommandations de prise en charge de l'acné est l'échelle Global Evaluation Acne (GEA). Cette échelle a été développée en 2011 par une équipe de plusieurs scientifiques français (Dréno B et al, 2011) et définit 6 stades de l'acné en fonction de l'atteinte du visage. Cette échelle est utilisée pour la réalisation des études cliniques portant sur l'acné et pour définir les recommandations de prise en charge indiquant les traitements à mettre en place comme nous le verrons par la suite. Définir le stade de l'acné suppose de bien connaître les

différentes lésions de l'acné que nous avons évoquées précédemment. L'échelle GEA s'articule ainsi :

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

Tableau n° 1 : Échelle Global Evaluation Acne

Le tableau suivant inspiré de l'algorithme de prise en charge de l'acné réalisé par la SFD (Annexe n°1) montre la manifestation clinique en fonction de chaque stade :

1	2	3	4	5
Pratiquement pas de lésion	Légère	Moyenne	Sévère	Très sévère
				

Tableau n° 2 : Photographies des manifestations cliniques en fonction des stades selon l'échelle GEA

(Images issues de : <http://reco.dermato-sfd.org/fr/acné/évaluation>)

1.1.3. Epidémiologie de l'acné

La SFD, en se basant sur différentes études épidémiologiques, a conclu que l'acné touche 75 à 95% des adolescents. En effet, des études de prévalence ont été réalisées sur plus de 500 adolescents dans différents pays et montrent une prévalence de l'acné de :

- 93% en Iran (Ghodsi, Orawa, et Zouboulis 2009) : étude portant sur 1002 adolescents âgés de 12 à 20 ans,
- 95% en Belgique (Nijsten, Rombouts, et Lambert 2007) : étude portant sur 594 adolescents âgés de 14 à 18 ans,
- et 90,7% au Nigeria (Yahya 2009) : étude portant sur 539 adolescents âgés de 11 à 19 ans.

En France, la dernière étude sur la prévalence de l'acné a été effectuée en 1996 et montrait une prévalence de l'acné de 72% en se basant sur l'examen clinique de 913 enfants âgés de 11 à 18 ans (Daniel et al. 2000). L'âge moyen de début de l'acné était de 12 ans chez les filles et 13 ans chez les garçons. Un pic de sévérité entre 14 et 17 ans était également retrouvé. Moins de 2% des adolescents avaient une acné nodulo-kystique. Cette étude a également montré que le visage était atteint dans 95% des cas, la poitrine dans 20% et le dos dans 40% des cas.

Une étude brésilienne récente (Lauermann et al. 2016) dans laquelle un total de 2201 adolescents âgés de 18 ans en moyenne ont été examinés lors de leur service militaire a montré une incidence de l'acné chez ces garçons de 89,4%. De plus, parmi les 2201 adolescents examinés, 22% présentaient des cicatrices dues à l'acné (avec ou sans acné déclarée en parallèle au moment de l'étude). Une étude (Goulden, Stables, et Cunliffe 1999) menée chez 749 sujets de plus de 25 ans qui ont été examinés par un dermatologue a montré une prévalence des cicatrices de 11% chez les hommes et 14% chez les femmes. Enfin, une étude Australienne (Kilkenny et al. 1998) dans laquelle 266 adolescents âgés de 16 à 18 ont été examinés par un dermatologue a montré une prévalence des cicatrices d'acné de 26%.

De plus, l'acné touche également les adultes. En effet, plusieurs études considérées comme correctement menées par la SFD (c'est à dire sur de larges échantillons et basées sur un examen clinique) ont montré une prévalence de l'acné de :

- 3% chez les hommes et 5% chez les femmes pour la tranche 40-49 ans (Cunliffe et Gould 1979) (étude menée sur 1066 femmes et 1089 hommes),
- 12% chez les femmes et 3% chez les hommes dans une population de 25 à 58 ans. (Goulden, Stables, et Cunliffe 1999). Dans cette étude menée auprès de 749 personnes il n'a pas été observé de tendance à la régression avec l'âge.

Enfin, l'acné est la première cause de consultation en dermatologie dans les pays occidentaux. En effet, une étude a analysé le motif de consultation au cours de 48179 visites auprès de dermatologues et a montré que l'acné représente environ 20% du nombre de consultations (Stern 2004).

1.1.4. Facteurs influençant l'acné

Plusieurs publications ont, ces dernières années, abordé le rôle de certains facteurs dans la survenue ou l'aggravation de l'acné. Des études bien menées permettent de tirer des conclusions quant au rôle de certains facteurs mais d'autres études doivent être confirmées par des essais complémentaires avant de pouvoir en tirer des recommandations. Il est donc important de faire la différence entre un ensemble d'études faisant office de preuve et des études nécessitant la réalisation d'études complémentaires.

Ainsi, nous nous baserons pour la rédaction de cette partie sur l'argumentaire scientifique réalisé par la SFD en 2015. En effet, cet argumentaire collige et analyse les données de nombreuses études pour en tirer les recommandations de bonne pratique à mettre en place pour une prise en charge optimale de l'acné. La méthode utilisée par la SFD a été validée par l'HAS et nous pouvons ainsi considérer que ces recommandations tiennent lieu de référence dans la pratique professionnelle. Des recommandations sur la prise en charge de l'acné avaient déjà été élaborées en 1999 par l'Agence du médicament mais elles ne concernaient que la prise en charge médicamenteuse par voie orale et n'abordaient pas les facteurs influençant l'acné. En 2007 l'Afssaps a actualisé les recommandations de 1999 et les a élargies au traitement par voie locale. En 2007 les facteurs influençant l'acné étaient évoqués. Des éléments nouveaux depuis 2007 ont

conduit à modifier certaines recommandations et, depuis 2007, certaines études menées concernant les facteurs favorisant de l'acné ont permis à la SFD de conclure sur l'imputabilité actuelle des différents facteurs suspectés.

En 2007 les facteurs suspectés d'influencer l'acné étaient : l'alimentation, le tabac, le soleil et les cosmétiques. En 2015 la SFD s'interroge quant à elle sur le rôle : des facteurs génétiques, des facteurs hormonaux, de l'alimentation, du tabac, du soleil, des cosmétiques et de l'hygiène.

1.1.4.1. Facteurs génétiques

En 2007 les facteurs génétiques n'avaient pas été évoqués. Seule l'étude menée en France en 1996 par Daniel et al. trouvait des antécédents familiaux chez plus de 70% des patients acnéiques (Daniel et al. 2000). Depuis 2007 plusieurs études suggèrent un rôle de la génétique dans la survenue et l'intensité de l'acné.

Tout d'abord, des études portant sur des jumeaux suggèrent une base génétique à la survenue de l'acné (Bhate et Williams 2013). De plus, la SFD indique que : « plusieurs études ont montré une fréquence plus élevée d'acné chez les sujets ayant un antécédent familial d'acné ou une plus grande sévérité de l'acné chez les adolescents ayant des antécédents familiaux d'acné. ». La première étude sur laquelle la SFD s'est basée (Ghodsi, Orawa, et Zouboulis 2009) a été conduite auprès de 1002 élèves âgés d'environ 16 ans et a montré une prévalence de 19,9% de l'acné modérée à sévère chez les élèves avec des antécédents familiaux d'acné contre 9,8% chez ceux qui n'avaient pas d'antécédents familiaux d'acné. La seconde étude (Wei et al. 2010) a montré que les adolescents avec des antécédents familiaux d'acné présentaient de l'acné plus tôt que les adolescents sans antécédent familial. De plus, cette étude a montré que la prévalence de l'acné chez les parents de premier et deuxième degrés des patients atteints d'acné était respectivement de 22,5% et 7,19%, et significativement plus élevée que chez les témoins (5,8% et 2,8%). L'étude a conclu que l'hérédité de l'acné chez l'adolescent avec un antécédent familial d'acné chez un parent de premier degré est de 78,47%. Enfin, une étude (Ballanger et al. 2006) dans laquelle 151 patients ont été évalués et séparés en deux groupes : A+ (antécédents familiaux d'acné) et A- (pas d'antécédent familial d'acné) a permis de montrer que le groupe A+ a présenté des lésions d'acné plus tôt (à 12,9 +/- 2,5

ans) que le groupe A- (à 15,1 +/- 3,9 ans), un nombre de lésions rétentionnelles supérieur au groupe A- et des difficultés thérapeutiques plus importantes que le groupe A-. Enfin, une étude cas-témoins (Di Landro et al. 2012) comparant des patients entre 10 et 24 ans ayant une acné modérée à sévère à des contrôles sans acné ou ayant une acné minime, retrouvait qu'un antécédent d'acné dans la famille (1er degré) augmentait le risque d'avoir une acné modérée à sévère.

La SFD a ainsi conclu que « le rôle des facteurs génétiques [dans la survenue ou l'aggravation de l'acné] repose sur des preuves convaincantes ».

1.1.4.2. Facteurs hormonaux

L'hypersécrétion sébacée retrouvée dans l'acné est, comme nous l'avons vu précédemment, le résultat de la stimulation androgénodépendante de la glande sébacée. En pratique, une étude (Auffret 2003) a montré que le taux d'androgène circulant chez les patients atteints d'acné est normal et qu'il existe une grande variabilité individuelle de la production de sébum pour un taux d'androgènes donné ce qui est en faveur d'une réceptivité individuelle des glandes sébacées aux androgènes ou d'une augmentation du nombre de récepteurs aux androgènes. Du fait de l'implication hormonale dans la physiopathologie de l'acné il est légitime de s'interroger sur le rôle des facteurs hormonaux dans la survenue, ou l'aggravation, de l'acné notamment chez les jeunes filles, chez lesquelles on trouve des taux d'hormones différents en fonction de l'âge de la puberté ou bien en fonction du moment du cycle sexuel.

En 2007, les facteurs hormonaux n'étaient pas du tout évoqués dans l'argumentaire de l'AFFSAPS. Les études sur lesquelles se penchent la SFD en 2015 sont datées de 2012 et 2009.

Comme l'indique la SFD : « il existe peu d'études concernant l'influence de l'âge des premières règles sur la survenue ou la gravité de l'acné. ». La première étude analysée par la SFD (Di Landro et al. 2012) est une étude cas témoins qui a confronté 205 patients chez qui une acné modérée à sévère venait d'être nouvellement diagnostiquée avec 358 contrôles qui ne présentaient pas d'acné. Les patients et contrôles devaient avoir le même âge, être de même sexe, avoir une histoire familiale d'acné similaire et un BMI identique afin de limiter les risques de biais. Les résultats de l'étude ont montré que le risque d'acné modérée à sévère n'était pas différent que l'âge des premières règles soit avant ou après 12

ans, que le cycle menstruel soit régulier ou irrégulier et qu'il y est ou non utilisation d'une contraception hormonale. La seconde étude considérée comme bien menée par la SFD est l'enquête transversale réalisée auprès de 1200 lycéens en Iran (Ghodsi, Orawa, et Zouboulis 2009) que nous avons déjà évoquée précédemment. Dans cette enquête les adolescents ont été classés après un examen clinique en « pas d'acné », « acné légère », « acné modérée à sévère ». Les résultats de l'étude montrent qu'il n'existe pas d'association entre la présence ou la sévérité de l'acné et l'âge des premières règles ou la régularité des règles. En revanche une plus grande sévérité de l'acné était retrouvée chez les jeunes filles en période prémenstruelle. La SFD indique également que cette affirmation a déjà été observée dans plusieurs essais.

1.1.4.3. L'alimentation

Le rôle de l'alimentation dans la survenue ou l'aggravation de l'acné est très controversé depuis des décennies. De nombreux étudiants se sont par exemple penchés sur le sujet au cours de leur thèse d'exercice. Voici donc un tableau qui collige quelques unes des recommandations émises par certains étudiants, ainsi que les recommandations de l'AFSAPSS 1999 et 2007.

Ouvrage	Que dit-on ?
RBP 1999	« Aucune étude ne permet d'envisager le bénéfice d'un régime alimentaire au cours de l'acné. »
RBP 2007	« Peu d'études cliniques ont été réalisées dans ce domaine, les travaux publiés étant anciens et manquant de rigueur. Leurs résultats vont dans le sens d'une absence de lien entre alimentation et acné, ce qui est actuellement admis par la communauté dermatologique. » « Une étude épidémiologique récente, fondée sur les données rétrospectives de la cohorte « <i>Nurses Health Study II</i> » montre une corrélation entre la quantité de lait consommée et la présence d'une acné sévère pendant l'adolescence chez 47355 femmes américaines. La corrélation positive concernait la consommation globale de lait et en particulier la consommation de lait écrémé. Une corrélation positive était également trouvée pour certains produits laitiers alors qu'elle n'existait pas avec les autres aliments. » « Il a également été montré que la qualité de l'alimentation pouvait avoir un impact sur différents éléments impliqués dans la physiopathologie de l'acné. D'autres arguments pourraient appuyer cette hypothèse, comme l'absence d'acné dans certaines populations dont l'alimentation diffère radicalement de celle des populations occidentales. Cette hypothèse nécessiterait une évaluation rigoureuse avant toute conclusion. »

Thèse (SAINTE-MARIE 2015)	« Des facteurs internes comme le sexe, l'âge et le groupe ethnique, ainsi que des facteurs externes comme le stress, le tabac, l'alimentation, la température ou les saisons peuvent influencer la fonction sébacée. »
Thèse (Dejean 2016)	« Éviter les excès de lait, de sucre, éviter le surpoids constituent les recommandations que l'on peut faire actuellement. »
Thèse (Mestari 2016)	« Par conséquent, et à titre préventif, le professionnel de santé (Médecin, Pharmacien et Dermatologue) pourra conseiller à ses patients présentant de l'acné un régime alimentaire afin de réduire les mécanismes pathogéniques. Ce régime sera d'autant bénéfique s'il est pratiqué dans le cadre d'un mode de vie sain – peu stressant. Cela consiste en une alimentation basée sur un apport varié de céréales et légumineuses, de fruits et de légumes riches en antioxydants et en vitamines ; de fibres qui favorisent un bon transit et régulent la glycémie ; de poissons et d'huiles végétales riches en acides gras essentiels ; et pourquoi pas une supplémentation orale en probiotiques. Il convient en parallèle de réduire la consommation d'aliments « raffinés » à charge glycémique élevée (sucreries, gâteaux, céréales blanches, pain blanc...), de graisses animales/friture et de produits laitiers. »
Thèse (RENAUD 2014)	« Il convient de réduire la consommation de protéines animales et de l'alimentation dite « blanche », à charge glycémique élevée, caractérisée par une consommation abondante de produits laitiers, de sucre blanc raffiné (confitures, sucreries, gâteaux), de farine blanche (pain blanc, pâtes blanches...), de céréales raffinées. »
Thèse (Atlan 2016)	« En attendant d'autres recherches plus fructueuses, il semble raisonnable pour les dermatologues de mettre en garde leurs patients acnéiques contre les excès de lait, de sucres rapides et d'aliments à index glycémique élevé. »

Tableau n° 3 : Recensement non exhaustif de données sur le lien alimentation-acné retrouvées dans différents ouvrages

Nous pouvons donc constater que les données sur l'alimentation vont pour certains plutôt dans le sens d'une modification du régime alimentaire dans le but de prévenir ou d'améliorer l'acné bien que les RBP de 1999 et 2007 ne recommandaient pas cette pratique. Nous allons voir ce qu'il en est actuellement selon la SFD.

1.1.4.3.1. Les aliments à haut indice glycémique

Pour rappel, tous les aliments contenant des glucides augmentent la glycémie de façon différente, c'est ce qu'on appelle l'index glycémique (IG) qui est exprimé par un nombre allant de 0 à 100. Il est calculé par rapport au glucose qui possède un index glycémique de 100. On considère qu'un aliment possède un index glycémique fort quand celui-ci est supérieur à 70. On trouve parmi les aliments à IG élevé entre autre : la baguette

blanche, le pain de mie, les biscottes, les gaufres, les cornflakes, les confiseries, certains sodas.

En 2015 la SFD s'est penchée sur 6 études observationnelles et deux essais contrôlés randomisés. Elle a ainsi analysé la méthodologie utilisée pour réaliser ces études et les conclusions que nous pouvons en tirer. Voici donc ce que l'on peut retenir de l'analyse de la SFD :

- Deux études cas-témoins ne retrouvent pas de différence significative pour la consommation d'aliments à haut indice glycémique entre les témoins et les patients ayant une acné :
 - Pour l'une d'entre elle la SFD précise qu'il existe un manque de précision sur le mode de diagnostic de l'acné et les quantités d'aliments pris (Kaymak et al. 2007)
 - Pour la seconde la SFD indique qu'il n'existe qu'un faible risque de biais (Di Landro et al. 2012).
- Une étude cas-témoins trouve une consommation plus importante chez les patients ayant une acné mais la SFD a souligné le fait que le recueil des aliments consommés n'a été effectué que sur 3 jours ce qui constitue une limite à cette étude (Ismail, Manaf, et Azizan 2012)
- Une étude transversale ne retrouve pas de différence de consommation entre les adolescents ayant une acné sévère ou très sévère et ceux ayant une acné modérée. La SFD a souligné le fait que cette étude se base sur une auto-déclaration de l'acné et du régime alimentaire. (Halvorsen et al. 2009)
- Les résultats des deux essais contrôlés randomisés sont en faveur de l'efficacité d'un régime pauvre en glucides. Cependant la SFD indique qu'aucune conclusion n'est possible en raison d'un haut risque de biais dans ces essais.
 - Le premier essai n'a pas été effectué en aveugle et le critère principal de l'étude est mal renseigné. De plus il n'est pas possible de savoir si le régime pauvre en glucose a réellement été suivi par les patients. (Kwon et al. 2012)
 - Dans le second essai 20% des patients ont été perdus de vue, aucun critère principal n'a été indiqué et la méthodologie utilisée n'était pas optimale. (Smith et al. 2007)

La SFD conclut ainsi : « les données issues des études observationnelles sont contradictoires pour les aliments à haut indice glycémique, et les essais d'intervention sont à haut risque de biais et ne permettent pas de conclusion. »

1.1.4.3.2. *Les produits laitiers*

Entre 2005 et 2012 trois études de cohorte et deux études cas-témoins ont conclu à une augmentation du risque de présenter une acné pour une plus grande consommation de lait et plus particulièrement de lait écrémé. Cependant la SFD a émis plusieurs critiques au sujet de ces études :

- La première étude, réalisée en 1989 portait sur 116 671 femmes âgées de 25 à 42 ans (Adebamowo et al. 2005). Un questionnaire était remis à ces femmes et leur demandait si elles avaient eu un diagnostic d'acné sévère à l'adolescence. Ensuite, en 1998 ces femmes ont répondu à un questionnaire sur leurs habitudes alimentaires entre 13 et 18 ans. Les résultats ont montré une plus grande sévérité de l'acné chez les femmes qui avaient consommé plus de lait. Cependant, selon la SFD : « En 1998 des patientes de 34 à 51 ans ayant eu une acné sévère dans l'adolescence devaient se souvenir de leurs habitudes alimentaires 16 à 38 ans plus tôt ». De plus, l'évaluation de la quantité absorbée dans le questionnaire était imprécise puisque les catégories allaient de « jamais » à « plus de 6 fois par jour » sans précision des volumes ingérés. Enfin, les femmes devaient indiquer si un médecin leur avait diagnostiqué une acné sévère mais il est possible que certaines femmes aient présenté une acné sévère mais n'aient pas consulté de médecin.
- La seconde étude de cohorte (Adebamowo et al. 2006) a eu lieu entre 1996 et 1998 et a inclus 6094 filles âgées de 9 à 15 ans qui ont dû répondre à un questionnaire sur leurs habitudes alimentaires. En 1999 elles ont dû indiquer si elles présentaient ou non de l'acné. L'évaluation des quantités absorbées étaient ici aussi imprécises puisque la plus haute consommation était « 2 fois par jour » sans précision de volume exact. De plus l'étude présente un biais de mémoire puisqu'un enfant de 9 ans devait se souvenir de ce qu'il a mangé au cours de la semaine. Enfin, ce qui constitue la plus grosse limite de l'étude est le fait que l'acné est auto diagnostiquée par les jeunes filles.

- La dernière étude de cohorte est en fait la même étude que celle publiée en 2006 mais cette fois-ci la cohorte était constituée de 4273 garçons (Adebamowo et al. 2008). Les conclusions quant aux limites de cette étude sont donc similaires à celles de l'étude auprès des jeunes filles.
- La première étude cas-témoins a été menée auprès de 44 patients ayant une acné et 44 témoins ne présentant pas d'acné (Ismail, Manaf, et Azizan 2012). Le diagnostic était porté par un dermatologue. L'étude a montré que 86% des patients présentant une acné consommaient du lait au moins une fois par semaine contre 61% des témoins. Cependant, la SFD a indiqué que le fait que le recueil ne s'effectue que sur trois jours constitue une limite à cette étude. De plus, comme pour les trois études précédentes, les consommations sont exprimées en « nombre de fois par jour » mais pas en quantité.
- Enfin, la deuxième étude cas-témoins (Di Landro et al. 2012) réalisée auprès de 205 patients acnéiques nouvellement diagnostiqués et 358 contrôles a montré que le risque de présenter une acné modérée à sévère augmentait avec une consommation de plus de 3 portions de lait par semaine. La SFD indique qu'il n'existe qu'un faible risque de biais dans cette étude.

La SFD conclut ainsi en ce qui concerne les produits laitiers : « Les études observationnelles concernant le rôle de la consommation de lait sont en faveur d'une association avec la survenue d'acné. Toutefois, en raison du risque de biais de ces études, et en l'absence d'essai d'intervention, il n'est pas possible de conclure. »

1.1.4.3.3. Le chocolat

Deux études cas-témoins que nous avons évoquées précédemment se sont intéressées à la consommation de chocolat. Il s'agit des études de Ismail en 2012 et Di Landro en 2012. Ces deux études n'ont pas retrouvé d'association significative entre la consommation de chocolat et le risque d'acné. Les limites dans l'étude de Ismail en 2012 restent les mêmes que précédemment à savoir : le recueil de la nourriture consommée n'est effectué que sur 3 jours et en « nombre de fois par jour » et pas en quantité. L'étude de Di Landro est jugée bien menée pour le chocolat par la SFD.

Pour conclure sur l'alimentation, dans son argumentaire de 2015, la SFD indique : « Les études publiées depuis 2007 n'apportent pas d'argument probant en faveur du rôle de certains aliments comme facteurs influençant l'acné. Les recommandations 2014 expriment clairement qu'aucune modification de régime n'est nécessaire dans l'objectif d'améliorer l'acné. »

1.1.4.4. Le tabac

En 2007 les données concernant le rôle du tabac dans l'apparition ou l'aggravation de l'acné étaient contradictoires :

- Dans une étude transversale portant sur 896 sujets allemands âgés de 1 à 87 ans, il existait une corrélation positive entre la prévalence de l'acné, sa gravité, et le nombre de cigarettes fumées.
- Une étude cas-contrôle ne montrait pas d'association entre tabac et acné. Cependant l'AFSSAPS indiquait que cette étude manquait de puissance compte tenu du faible nombre de fumeurs et de la faible consommation de tabac.
- Une étude de cohorte montrait une prévalence d'acné sévère significativement moins importante parmi les sujets fumeurs par rapport aux sujets non fumeurs

Depuis 2007, seule l'étude cas-témoins de Di Landro s'est intéressée au rôle du tabac dans la survenue ou l'aggravation d'acné. Il n'a pas été retrouvé d'association entre tabac et acné.

La SFD conclut donc que les études évaluant le rôle du tabac sont contradictoires et qu'en dehors des considérations sur l'acné le tabac est à déconseiller en raison de son rôle carcinogène.

1.1.4.5. Le soleil

En 2007, l'expérience clinique était en faveur d'un rôle du soleil dans l'amélioration des lésions d'acné notamment du dos et d'un rebond sous la forme de lésions rétentionnelles après la fin de l'exposition car le soleil entraîne un épaissement de la couche cornée. Cependant, ce point n'avait jamais été confirmé par des études

épidémiologiques appropriées. Une revue systématique réalisée en 2005 ne retrouvait pas d'argument en faveur de l'action des UV dans l'aggravation ni l'amélioration de l'acné dans les 7 essais inclus. Parmi les essais, deux évaluaient le rôle des UV naturels et 5 les UVA/UVB, la lumière bleue ou verte. (Magin et al. 2005)

En 2015 la SFD stipule qu'il n'existe pas de nouvelle donnée confirmant ou infirmant le rôle du soleil dans l'apparition ou l'aggravation de l'acné. La SFD conclut que, comme pour le tabac, en dehors des considérations sur l'acné, le soleil est à déconseiller en raison de son rôle carcinogène.

1.1.4.6. Les cosmétiques

L'« acné cosmétique » a été décrite pour la première fois en 1972 par Kligman et Mills pour désigner des acnés qui seraient induites par l'utilisation de cosmétiques gras et occlusifs dont les ingrédients seraient capables de produire des comédons. En 2013, une étude cas-témoins (Singh, Mann, et Tiwary 2013) a comparé l'utilisation de cosmétiques chez 910 patients de plus de 19 ans présentant une acné et 910 contrôles. Un cosmétique était défini comme : « tout produit appliqué localement pour améliorer l'aspect de la peau à l'exception des produits d'hygiène ». L'étude retrouve une présence d'acné moins importante chez les patients qui utilisent plus de cosmétiques. Cependant il faut préciser que l'analyse par type de cosmétique retrouvait une association négative entre l'utilisation de certains cosmétiques et la présence d'acné mais une association positive pour d'autres. Ainsi la SFD indique qu'il n'existe pas suffisamment de nouvelles données en 2015 pour confirmer ou infirmer le rôle des cosmétiques dans la survenue ou l'aggravation de l'acné.

1.1.4.7. L'hygiène

Pour finir, la SFD s'est intéressée au rôle de l'hygiène dans l'apparition ou l'aggravation de l'acné. Une toilette régulière est généralement conseillée dans tous les ouvrages traitant de l'acné ou les recommandations. Par exemple dans le Vidal Recos, on peut lire : « Les soins d'hygiène sont recommandés quelque soit le type d'acné (Accord d'expert) » ; « Des gels et pains dermatologiques sans savon sont à conseiller pour la

toilette quotidienne ou biquotidienne » ; « L'utilisation de savons détergents est déconseillée. ».

En 2006 un essai randomisé en aveugle a comparé sur 34 patients l'effet d'un lavage quotidien vs biquotidien vs 4 fois par jour du visage avec un nettoyant doux pendant 8 semaines (Choi, Lew, et Kimball 2006). Aucune différence significative n'avait été observée ce qui montre bien que l'hygiène avec un produit lavant doux n'entraîne pas de sur-risque d'acné. La SFD indique qu'il faut utiliser « un produit d'hygiène doux afin de ne pas aggraver les effets irritants de certains traitements ».

Ainsi, et pour conclure sur les facteurs favorisant et/ou aggravant l'acné, actuellement seul le rôle des facteurs génétiques repose sur des preuves convaincantes.

1.2. Place des rétinoïdes dans l'arsenal thérapeutique

Les rétinoïdes occupent comme nous allons le voir une place prépondérante dans la prise en charge de l'acné. Les rétinoïdes locaux sont en effet recommandés en première intention dans le traitement d'attaque des grades GEA 1 2 3 et 4 seuls ou en association et sont également recommandés dans le traitement d'entretien de l'acné. L'isotrétinoïne est le seul rétinoïde utilisé par voie générale et il est utilisé en première intention dans le traitement d'attaque des acnés de grade 5. L'Annexe 1 montre le schéma général des recommandations de prises en charge de l'acné actuellement validé par la SFD. Nous allons donc nous intéresser aux rétinoïdes locaux d'une part puis à l'isotrétinoïne d'autre part.

1.2.1. Les rétinoïdes locaux

1.2.1.1. Mécanisme d'action et spécialités disponibles

Trois molécules appartenant à la classe pharmacologique des rétinoïdes locaux sont actuellement disponibles : la trétinoïne, l'adapalène et l'isotrétinoïne. L'objet de notre travail n'est bien sûr pas de rentrer dans le détail du mécanisme d'action des rétinoïdes locaux, qui n'est d'ailleurs à l'heure actuelle pas encore bien élucidé comme on peut le lire

dans la monographie de l'isotrétinoïne gel : « Le mécanisme d'action du gel ROACCUTANE n'a pas été élucidé en détail. » (Vidal). Ce que nous pourrions retenir est que la trétinoïne agit sur trois composantes de l'acné :

- elle stimule l'épithélium folliculaire et entraîne donc une prolifération accrue de cellules cornées qui vont alors être évacuées avec le sébum vers la surface de la peau ce qui empêche le bouchon corné de se constituer et donc les éléments acnéiques de se former,
- elle provoque l'expulsion des éléments rétentionnels,
- elle accélère l'évolution et l'élimination des éléments inflammatoires (papules, pustules) et évite ainsi la transformation de ces lésions en nodules kystiques.

Le tableau suivant résume les spécialités et formes de rétinoïdes locaux ayant une AMM dans le traitement de l'acné. Trois associations sont disponibles, l'une avec le peroxyde de benzoyle, l'autre avec l'érythromycine et la troisième avec la clindamycine.

Molécules (DCI)	Spécialités et formes disponibles	Taux de remboursement par la sécurité sociale
Adapalène	Adapalène 0,1% crème	30%
	Adapalène 0,1% gel	30%
	Différine 0,1% crème	30%
	Différine 0,1% gel	30%
Isotrétinoïne	Roaccutane 0,05% gel	Non remboursé
Trétinoïne	Effederm 0,05% crème ou solution	30%
	Ketrel 0,05% crème	30%
	Retacnyl 0,025% ou 0,05% crème	Non remboursé
Adapalène + peroxyde de benzoyle	Epiduo gel : adapalène 0,1% + peroxyde de benzoyle 2,5%	Non remboursé
Trétinoïne + érythromycine	Erylik : trétinoïne 0,025% + Erythromycine 4%	65%
Trétinoïne + clindamycine	Zanea : trétinoïne 0,025% + clindamycine 1%	Non remboursé

Tableau n° 4 : Spécialités à base de rétinoïdes locaux disponibles pour la prise en charge de l'acné

1.2.1.2. Place dans la stratégie thérapeutique

Les rétinoïdes locaux possèdent une place prépondérante dans le traitement de l'acné rétentionnelle. En effet, ils sont recommandés par la SFD en première intention dans le traitement d'attaque du stade 1, en association au peroxyde de benzoyle dans les stades 2 et 3 et en association à un antibiotique par voie générale et au peroxyde de benzoyle dans le traitement d'attaque du stade 4.

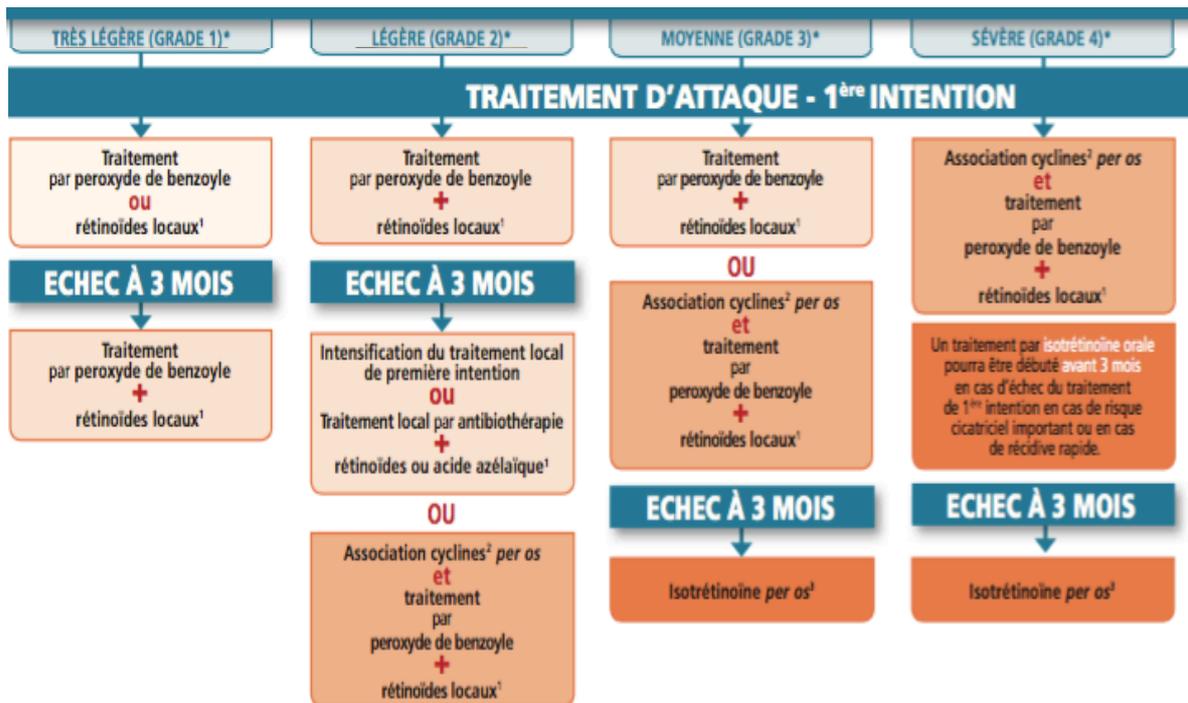


Figure n° 3 : Place des rétinoïdes locaux dans les recommandations de prise en charge de l'acné de la SFD

(Image issue de : sfdermato.org fichier recommandations de bonne pratique. Prise en charge de l'acné. Label méthodologique de la Haute Autorité de Santé (HAS). www.has-sante.fr - www.sfdermato.org - juin 2015)

De plus, la SFD en 2015 indique : « la confirmation de l'efficacité du traitement d'entretien par rétinoïdes topiques ou association rétinoïdes topiques et PB (peroxyde de benzoyle) conduit à insister sur l'importance d'un traitement d'entretien local pour maintenir le résultat obtenu et ainsi diminuer la quantité d'antibiotiques consommée par voie orale. ». L'adapalène 0,1% seul ou en association au peroxyde de benzoyle (ou la trétinoïne 0,025 ou 0,05% seule) est donc recommandé dans le traitement d'entretien de l'acné après un traitement d'attaque à raison d'une application par jour ou une application 1 jour sur 2.

1.2.1.3. Posologie, effets indésirables et précautions d'emploi

Il est conseillé d'appliquer une quantité de crème correspondant à la taille d'un pois une fois par jour, de préférence le soir (une demi heure avant le coucher) quinze minutes après une toilette douce. Un traitement d'attaque d'une durée de 2 à 3 mois est conseillé. Au cours des deux premières semaines de traitement il se produit une « phase d'irritation primaire » et il est donc conseillé de faire une application par jour ou une application un jour sur deux en fonction de la tolérance individuelle. Il est normal d'observer une phase d'exacerbation de l'acné au cours de la troisième semaine et il conviendra donc de bien informer le patient de ne pas suspendre le traitement. L'amélioration de l'acné devient réellement appréciable après 4 à 8 semaines de traitement. Après 2 à 3 mois de traitement le traitement d'entretien peut-être mis en place.

Les effets indésirables des rétinoïdes locaux retrouvés dans les Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) des différentes spécialités sont les suivants :

- Fréquemment rapportés : sécheresse cutanée, irritation cutanée, sensation de brûlure de la peau, érythème
- Peu fréquemment rapportés : dermatite de contact, gêne cutanée, coup de soleil, prurit, exfoliation cutanée, acné
- Fréquence indéterminée : irritation des paupières, érythème de la paupière, prurit au niveau des paupières, gonflement des paupières.

De plus, le RCP qui rapporte le plus précisément les effets indésirables et la conduite à tenir en cas d'effet indésirable est celui du Locacid 0,05% crème. Le Locacid 0,05% crème a cependant été retiré du marché en février 2017. Le RCP stipule : « L'efficacité des produits à base de trétinoïne est indissociable de réactions cutanées locales. Celles-ci apparaissent au cours des premières semaines de traitement sous forme de phénomènes irritatifs caractérisés par un érythème sec, légèrement cuisant, siégeant surtout au niveau de la région péribuccale et du cou. Variables en intensité, généralement transitoires, ces réactions sont normales tant qu'elles restent modérées, dans les limites de la tolérance individuelle et susceptibles de céder à une simple réduction de posologie. Parallèlement, on constate une exacerbation, également passagère, de l'acné. Aussi faut-il respecter les règles classiques d'utilisation et informer le patient qui comprendra et

supportera mieux cette phase. En cas de réaction trop vive, s'assurer du respect des précautions d'emploi et reconsidérer le problème de la tolérance individuelle. »

Pour limiter ces effets indésirables il est souhaitable d'éviter le contact avec les yeux, la bouche, les narines et les muqueuses. Il est également recommandé de ne pas utiliser de préparations présentant un pouvoir desquamant ou de produits parfumés ou alcoolisés. L'exposition au soleil et aux lampes ultraviolets provoque une irritation supplémentaire donc il conviendra de conseiller l'utilisation d'une crème écran solaire et en cas d'exposition importante au soleil il est conseillé de ne pas appliquer le traitement la veille, le soir et le lendemain de l'exposition.

1.2.2. Isotrétinoïne

1.2.2.1. Mécanisme d'action et spécialités disponibles

L'isotrétinoïne est un dérivé de la vitamine A appartenant à la famille des rétinoïdes. Tout comme pour les rétinoïdes locaux, le mécanisme d'action exact de l'isotrétinoïne utilisée par voie générale n'est pas encore précisément élucidé. Il est établi à ce jour que l'isotrétinoïne entraîne une suppression de l'activité des glandes sébacées et une diminution de la taille de ces glandes. Elle a également un effet anti-inflammatoire au niveau du derme. Enfin, l'isotrétinoïne inhibe la prolifération des sébocytes et semble favoriser leur dé-différenciation en kératinocytes ce qui entraîne une diminution de la production de sébum et donc une diminution de la colonisation du canal pileux par *Propionibacterium acnes*. L'isotrétinoïne n'est donc pas un antibiotique puisqu'elle n'exerce pas d'effet bactéricide ou bactériostatique et elle est donc sans risque d'entraîner l'émergence de résistance de la part du *Propionibacterium acnes*.

Au cours du traitement par isotrétinoïne *per os* l'évolution des lésions est la suivante : (Dreno B, Alirezai M, Amblard P, Auffret N, Brebis P, Beyolt C, et al. 2002)

- réduction de l'hyperséborrhée dès la première semaine,
- exacerbation transitoire des lésions inflammatoires et pustuleuses au cours de la deuxième semaine,
- amélioration des lésions du visage à partir de la quatrième semaine,
- amélioration des lésions inflammatoires du tronc à partir de la sixième à huitième semaine.

Quatre spécialités à base d'isotrétinoïne sont disponibles aux dosages 5 mg, 10 mg, 20 mg et 40 mg. Elles sont toutes remboursées à un taux de 65% par la sécurité sociale. Il s'agit des génériques du Roaccutane* qui avait été mis sur le marché en 1986 mais n'est plus commercialisé depuis que ses génériques sont disponibles.

Molécules (DCI)	Spécialités et formes disponibles	Dosages disponibles
Isotrétinoïne	Acnetrait capsule molle	5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg
	Contracne capsule molle	
	Curacne capsule molle	
	Procuta capsule molle	

Tableau n° 5 : Spécialités à base d'isotrétinoïne disponibles pour la prise en charge de l'acné

1.2.2.2. Place dans la stratégie thérapeutique

L'isotrétinoïne *per os* est indiquée dans le traitement de première intention des acnés très sévères (grade 5). Elle est également indiquée dans le traitement de seconde intention des moyennes à sévères (grades 3 et 4) en cas d'échec après 3 mois du traitement de première intention. Dans le cas de l'acné sévère le traitement par isotrétinoïne *per os* peut être mis en place avant 3 mois en cas de risque cicatriciel important ou de récurrence rapide de l'acné sous traitement de première intention. De plus, le 25/05/16 la Commission de Transparence a indiqué que le service médical rendu par l'isotrétinoïne *per os* dans l'acné reste important.

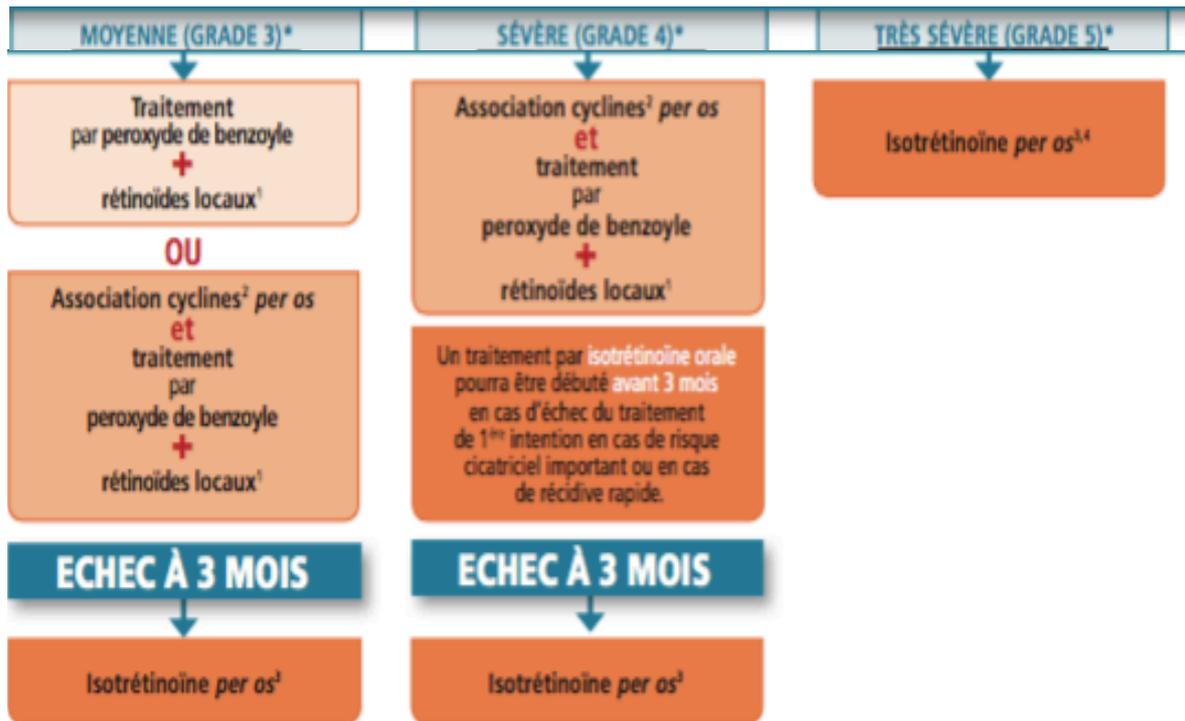


Figure n° 4 : Place de l'isotrétinoïne dans les recommandations de prise en charge de l'acné de la SFD

(Image issue de : sfdermato.org fichier recommandations de bonne pratique. Prise en charge de l'acné. Label méthodologique de la Haute Autorité de Santé (HAS). www.has-sante.fr - www.sfdermato.org - juin 2015)

1.2.2.3. Posologie

Le traitement par isotrétinoïne doit être débuté à la posologie que 0,5 mg/kg/jour. La réponse thérapeutique et certains effets indésirables de l'isotrétinoïne sont dose dépendants et varient d'un patient à l'autre ce qui nécessite un ajustement de la dose d'isotrétinoïne pour chaque patient. La dose est généralement de 0,5 à 1 mg/kg/jour et une durée de traitement comprise entre 16 et 24 semaines permet en général d'atteindre la rémission. Les taux de rémission prolongée et de rechute après une cure d'isotrétinoïne dépendent plus de la dose cumulée totale que de la posologie quotidienne et de la durée de traitement. Le traitement doit ainsi être poursuivi à la dose maximale tolérée. La prise doit avoir lieu au cours des repas en une ou deux fois par jour. (Vidal)

1.2.2.4. Effets indésirables et précautions d'emploi

La liste complète des effets indésirables de l'isotrétinoïne telle qu'elle figure dans le RCP des spécialités à base d'isotrétinoïne est disponible en Annexe n°2. Nous allons donc nous intéresser aux effets secondaires les plus importants soit par leur fréquence soit parce qu'ils donnent lieu à des précautions d'emploi de l'isotrétinoïne du fait de leur gravité potentielle.

➤ Effets indésirables cutanéomuqueux :

Le RCP des spécialités à base d'isotrétinoïne *per os* indique que : « les effets indésirables les plus fréquemment observés lors du traitement par isotrétinoïne sont : une sécheresse des muqueuses, notamment labiale (chéilite), nasale (épistaxis) et oculaire (conjonctivite) ; et une sécheresse de la peau. ». Il précise également que ces effets indésirables sont dose dépendants et que la plupart des EI sont réversibles après une diminution de la posologie ou bien un arrêt du traitement.

Ainsi, parmi les effets secondaires cutanéomuqueux fréquents (qui touchent entre une personne sur 100 et 1/10) et très fréquents (qui touchent plus d'une personne sur dix) on retrouve :

- Chéilite :
 - Dans une revue de 2 essais cliniques (n = 69 et n=300) de patients qui ont reçu de l'isotrétinoïne pour l'acné l'incidence de la chéilite était de 91,3%. (McLane 2001)
 - Dans une étude rétrospective observationnelle (n = 404) de patients recevant de l'isotrétinoïne pour l'acné, la chéilite a été observée chez 95,5% des patients (n = 386) (McElwee et al. 1991)
- Dermite :
 - Une étude a observé une dermatite faciale avec érythème chez 68% des patients (n = 68/100, âge moyen 24,2 ans) traités par isotrétinoïne (Kaymak et Ilter 2006)
- Sécheresse de la peau et desquamation localisée :
 - Dans une étude rétrospective observationnelle (n = 404) de patients recevant de l'isotrétinoïne pour l'acné, la peau sèche a été observée chez 87,1% des patients (n = 352) au cours du premier traitement de 4 à 5 mois (McElwee et al. 1991)
- Prurit,
- Eruption érythémateuse,

- Fragilité cutanée (lésions dues aux frottements),
- Sécheresse oculaire et irritation oculaire :
 - o Des yeux secs ou irrités sont signalés chez environ un tiers des patients qui ont reçu de l'isotrétinoïne (McLane 2001)
- Blépharite et conjonctivite
- Sécheresse nasale et épistaxis :
 - o le nez sec et l'épistaxis peuvent survenir chez jusqu'à 80% des patients atteints d'acné nodulaire au cours de la thérapie isotrétinoïne (Windhorst et Nigra 1982)

De plus, une publication dans laquelle les données de tolérance retrouvées dans deux essais cliniques, chez un total de 369 personnes, ont été colligées montre l'évolution des effets cutané-muqueux au cours du traitement. Les signes cutané-muqueux débutent à partir de la deuxième semaine de traitement. Ces effets sont majoritairement présentés entre la huitième et la douzième semaine de traitement. On observe ensuite une diminution du pourcentage de sujets atteints de signes cutané-muqueux après la douzième semaine de traitement. Enfin, la chéilite et la sécheresse cutanée persistent la majeure partie du traitement (95,8% et 77% de la durée totale du traitement respectivement). (Peset 2014) (McLane 2001)

	Erythème facial	Sécheresse oculaire	Sécheresse nasale	Sécheresse cutanée	Chéilite
Etat basal	14,3	8	4,3	25,3	25,7
Semaine 2	31,3	32,8	40,3	87,3	96,3
Semaine 4	35,7	37,4	49	91,6	98,3
Semaine 8	31,4	43,5	46,1	86,7	97,4
Semaine 12	28,7	40,3	39,5	79,8	96,5
Semaine 16	25,3	37,8	37,3	71,4	95,4
Semaine 20	20	32,5	31,4	60,4	89,8
Durée des signes / durée totale du traitement	34,1 %	35,3 %	19,8 %	77 %	95,8 %

Tableau n° 6 : Pourcentage de sujets présentant des effets cutané-muqueux

Du fait de la fréquence élevée de ces effets secondaires cutané-muqueux les RCP des spécialités à base d'isotrétinoïne énoncent les précautions d'emploi suivantes :

- « L'épilation à la cire doit être évitée pendant le traitement par isotrétinoïne et au moins 6 mois après son arrêt en raison d'un risque de décollement épidermique.

- L'application de kératolytiques locaux ou d'antiacnéiques exfoliants doit être évitée pendant le traitement en raison d'un risque accru d'irritation locale.
- Il est recommandé d'appliquer régulièrement des crèmes hydratantes ainsi qu'un baume labial dès le début du traitement pour lutter contre la sécheresse cutanée et labiale induite par l'isotrétinoïne.
- L'exposition intense au soleil ou aux rayons UV doit être évitée. Dans le cas contraire, il faut utiliser une crème solaire à haut coefficient de protection (SPF supérieur ou égal à 15).
- Les dermabrasions chimiques agressives et le traitement par lasers dermatologiques doivent être évités au cours du traitement par isotrétinoïne, ainsi que durant les 5 à 6 mois qui suivent son arrêt en raison du risque de cicatrices hypertrophiques dans des zones atypiques et plus rarement du risque d'hyper- ou d'hypo-pigmentation post-inflammatoire au niveau des zones traitées. »
- « La sécheresse oculaire peut être prévenue par l'application d'une pommade ophthalmique lubrifiante ou de larmes artificielles. Une intolérance au port des lentilles de contact peut nécessiter le recours aux lunettes pendant la durée du traitement. »

Pour finir, nous pouvons ajouter que de façon très rare (moins de 1 patient sur 10000) une exacerbation de l'acné peut survenir en début de traitement et qu'elle s'amenuise avec la poursuite du traitement habituellement en 7 à 10 jours sans qu'il soit nécessaire d'ajuster les doses. De façon très rare des réactions cutanées sévères (érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique) peuvent survenir et il est donc recommandé d'interrompre le traitement si une réaction cutanée sévère est suspectée. (Vidal)

➤ Troubles psychiatriques

Le rôle de l'isotrétinoïne dans la survenue de troubles psychiatriques est controversé. En effet, dans une lettre aux professionnels de santé rédigée en 2009 l'Afssaps indique que 26 cas de suicides ont été déclarés entre 1986 et avril 2009 (sans qu'aucun lien de cause à effet n'ait pu être établi). Sachant que 100 000 patients sont traités par isotrétinoïne en France chaque année en moyenne cela signifie qu'environ 2,3 millions de patients ont été traités par isotrétinoïne sur cette période, ce qui donne un taux de suicide déclaré sous isotrétinoïne de 1,1 pour 100 000 patients environ. Or, dans cette même lettre

aux professionnels de santé l'Afssaps indique que le taux de suicide par an est de 17,8 pour 100 000 habitants dans la population générale en France et l'incidence des décès par suicide de 7,6 pour 100 000 habitants pour les 15-24 ans. On constate donc que le taux de décès par suicide au sein de la population traitée par isotrétinoïne est inférieur à celui retrouvé dans la population générale. (Afssaps 2009)

Au sein du RCP de l'isotrétinoïne on retrouve toutefois les effets indésirables suivants :

- « Rare : Dépression, dépression aggravée, tendance agressive, anxiété et changements d'humeur
- Très rare : Troubles du comportement, manifestations psychotiques, idées suicidaires, tentative de suicide, suicide. »

De plus, il est recommandé dans les précautions d'emploi d'accorder une attention particulière aux patients présentant des antécédents de dépression et une surveillance des éventuels signes de dépression doit être effectuée chez tous les patients. Il est stipulé qu'un traitement approprié doit être mis en place si nécessaire et que l'interruption de l'isotrétinoïne peut ne pas suffire à maîtriser les symptômes psychiatriques présentés par les patients entraînant la nécessité de mettre en place un bilan psychiatrique complémentaire. (Vidal) Des études complémentaires semblent donc nécessaires avant d'affirmer ou d'infirmer le rôle exact de l'isotrétinoïne dans la survenue de troubles psychiatriques et notamment de suicides et la prudence impose en l'état actuel des connaissances de se méfier de l'apparition d'éventuels troubles psychiatriques sous isotrétinoïne.

➤ Hypertension intracrânienne bénigne

Des cas d'hypertension intracrânienne bénigne ont été observés chez des patients traités par isotrétinoïne et imposent l'arrêt immédiat de l'isotrétinoïne. Les manifestations de l'hypertension intracrânienne bénigne comportent des céphalées, des nausées, des vomissements, des troubles visuels et un œdème papillaire. Ces cas d'hypertension intracrânienne bénigne ont notamment été observés lors de l'utilisation concomitante de tétracyclines et l'association isotrétinoïne-tétracycline est par conséquent contre-indiquée. (Vidal)

➤ Troubles musculo-squelettiques

Des myalgies et des arthralgies ont été observées chez des patients traités par isotrétinoïne de façon très fréquente et une élévation du taux de créatine phosphokinase sérique (CPK) est observée de façon très rare. Ces troubles ont notamment été décrits en cas d'activité physique intense par conséquent celle-ci est déconseillée lors du traitement par isotrétinoïne. (Vidal)

➤ Troubles du métabolisme lipidique et troubles hépato-biliaires

Nous avons résumé sous la forme d'un tableau et à partir des données disponibles dans le RCP des spécialités à base d'isotrétinoïne les effets indésirables qui concernent le métabolisme lipidique et les troubles hépato-biliaires ainsi que les précautions d'emploi qui en découlent. (Vidal)

Troubles du métabolisme lipidique	
Effets indésirables	Précautions d'emploi
<p>Très fréquent : élévation des triglycérides sanguins, diminution des HDL circulantes</p> <p>Fréquent : élévation du cholestérol sanguin</p> <p>Très rare : Pancréatite</p>	<p>Contrôle (à jeun) des lipides sanguins :</p> <ul style="list-style-type: none"> - avant - un mois après le début du traitement, - par la suite tous les trois mois. <p>Une élévation des taux de lipides sanguins peut être observée :</p> <ul style="list-style-type: none"> - elle régresse habituellement après réduction des doses ou arrêt du traitement, - des mesures diététiques peuvent également être utiles. <p>Des taux de triglycérides supérieurs à 800 mg/dL peuvent être associés à des pancréatites aiguës, parfois fatales. Le traitement doit être interrompu lorsqu'une hypertriglycémie ne peut pas être contrôlée à un niveau acceptable, ou en cas de survenue de signes de pancréatite.</p>

Troubles hépato-biliaires	
Effets indésirables	Précautions d'emploi
<p>Très fréquent : élévation des transaminases</p> <p>Très rare : Hépatite</p>	<p>Contrôle des enzymes hépatiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> - avant, - un mois après le début du traitement, - puis tous les trois mois. <p>Des élévations transitoires et réversibles des transaminases hépatiques ont été observées :</p> <ul style="list-style-type: none"> - très souvent, cette augmentation reste dans les limites de la normale et les taux regagnent leurs valeurs préthérapeutiques malgré la poursuite du traitement. - en cas d'élévation significative et persistante des transaminases, une réduction de posologie voire une interruption de l'isotrétinoïne, doivent parfois être envisagées.

Tableau n° 7 : Effets indésirables et précautions d'emploi concernant les troubles du métabolisme et les troubles hépato-biliaires sous isotrétinoïne (Vidal)

1.2.2.5. Interactions et contre-indications

L'isotrétinoïne est contre-indiquée :

- en association avec la vitamine A et les autres rétinoïdes (acitrétine, alitrétinoïne) - qui ne sont d'ailleurs pas indiqués dans la prise en charge de l'acné - au risque d'entraîner des symptômes d'hypervitaminose A,
- en association avec les tétracyclines,
- en cas d'hypersensibilité à l'isotrétinoïne ou un des excipients (huile de soja ou d'arachide pour le Curacné®)
- en cas d'insuffisance hépatique, d'hyperlipidémie ou d'hypervitaminose A.

De plus, comme nous allons le voir l'isotrétinoïne est formellement contre-indiquée dans la grossesse.

1.2.2.6. Grossesse et allaitement

➤ La grossesse

L'isotrétinoïne présente un pouvoir tératogène, c'est-à-dire qu'elle entraîne chez le fœtus des malformations. Ces malformations, qui peuvent être majeures et très graves, comportent des anomalies du système nerveux central, de l'oreille externe, de l'œil, du système cardio-vasculaire, du thymus et des glandes parathyroïdes ainsi que la survenue de dysmorphies faciales et de fentes palatines. Ces malformations peuvent également conduire à un avortement spontané. (Vidal). Le potentiel tératogène de l'isotrétinoïne in utero est difficile à estimer en raison du nombre important d'avortements spontanés mais l'incidence des malformations serait comprise entre 6 et 36% (ANSM 2015) contre 3 à 5% dans la population générale.

Ainsi, l'isotrétinoïne ne doit jamais être utilisée :

- chez les femmes enceintes,
- chez les femmes en âge de procréer sauf si toutes les conditions du « Programme de Prévention de la Grossesse » sont remplies. (Vidal)

➤ Programme de Prévention de la Grossesse

Le Programme de Prévention de la Grossesse figure dans la monographie de toutes les spécialités à base d'isotrétinoïne et nous l'avons résumé dans le tableau suivant.

Information des patientes* *Ces conditions concernent également les femmes en âge de procréer qui déclarent n'avoir aucune activité sexuelle.	la patiente présente une acné sévère résistante à des cures appropriées de traitement classique comportant des antibiotiques systémiques et un traitement topique
	elle comprend le risque tératogène et la nécessité d'un suivi rigoureux chaque mois
	elle comprend et accepte la nécessité d'une contraception efficace, ininterrompue ; même en cas d'aménorrhée, la patiente doit suivre toutes les mesures relatives à une contraception efficace
	elle doit être en mesure d'appliquer les mesures de contraception efficaces qui lui sont prescrites.
	elle est informée et comprend les conséquences potentielles d'une éventuelle grossesse et la nécessité de consulter rapidement s'il existe un risque de grossesse.
	elle comprend la nécessité et accepte de faire un test de grossesse plasmatique avant le début du traitement, toutes les 4 semaines pendant le traitement et 5 semaines après la fin du traitement.

Le prescripteur doit s'assurer que :	la patiente répond aux conditions énumérées ci-dessus, incluant la confirmation qu'elle possède un niveau de compréhension adéquat ;
	la patiente a utilisé une contraception (voir rubrique suivante)
	les tests de grossesse plasmatiques doivent être négatifs avant, pendant et 5 semaines après la fin du traitement. Les dates et les résultats des tests de grossesse doivent être consignés dans le dossier de la patiente.
Contraception	Les patientes doivent recevoir une information exhaustive sur la prévention de la grossesse et être adressées à un spécialiste pour un conseil contraceptif si elles n'utilisent pas une contraception efficace.
	Les femmes en âge de procréer doivent utiliser au moins une méthode de contraception efficace, et ce pendant au moins 4 semaines avant l'initiation du traitement, pendant toute sa durée et jusqu'à 4 semaines après l'arrêt du traitement par isotrétinoïne
	Préférentiellement, la patiente doit utiliser 2 méthodes complémentaires de contraception, incluant une méthode mécanique (préservatifs).
Test de grossesse : - plasmatique, - médicalement supervisé, - dans les 3 premiers jours du cycle menstruel, - également chez les femmes qui pratiquent une abstinence sexuelle.	Avant de débiter le traitement
	Un test de grossesse plasmatique doit être effectué lors de la visite de prescription initiale d'isotrétinoïne, ou dans les trois jours qui précèdent cette visite une fois que la patiente a utilisé une contraception efficace pendant au moins 4 semaines pour confirmer que la patiente n'est pas enceinte quand elle débute le traitement par isotrétinoïne.
	Consultations de suivi
	Un test de grossesse doit être effectué toutes les 4 semaines le jour de la visite ou dans les 3 jours précédents (donc des consultations de suivi doivent être programmées tous les 28 jours).
	Fin du traitement
	Un dernier test de grossesse doit être effectué cinq semaines après l'arrêt du traitement pour exclure une grossesse.
Restrictions de prescription et de délivrance	Chez les femmes en âge de procréer, la prescription d'isotrétinoïne doit être limitée à 4 semaines de traitement ; la poursuite du traitement nécessite une nouvelle prescription.
	Dans des conditions idéales, le test de grossesse, la prescription et la délivrance d'isotrétinoïne devraient être réalisées le même jour. La délivrance de l'isotrétinoïne doit avoir lieu dans les 7 jours au maximum suivants sa prescription.
Patients de sexe masculin	Les données disponibles suggèrent que le niveau d'exposition maternelle à partir du sperme des patients sous isotrétinoïne n'est pas suffisamment important pour être associé aux effets tératogènes de l'isotrétinoïne.
Précautions supplémentaires	Les patients doivent être avertis qu'ils ne devront jamais donner ce médicament à une personne de leur entourage, et qu'ils doivent rapporter toutes les capsules non utilisées à leur pharmacien à la fin du traitement.
	Les patients ne doivent pas effectuer de don de sang durant le traitement par isotrétinoïne ni au cours des 4 semaines suivant son arrêt, en raison de la présence d'isotrétinoïne dans le sang, des risques de contamination éventuelle de femmes enceintes et du risque potentiel pour le fœtus.

Tableau n° 8 : Programme de Prévention des Grossesse sous isotrétinoïne (Vidal)

➤ L'allaitement

L'isotrétinoïne est une molécule lipophile qui peut donc passer facilement dans le lait. Son utilisation est contre-indiquée durant l'allaitement du fait des effets secondaires potentiels de l'isotrétinoïne chez la mère et chez l'enfant allaité. (Vidal)

2. Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge du patient acnéique traité par rétinoïdes et outils à sa disposition

2.1. Le conseil associé à la délivrance : pour quelles raisons ?

2.1.1. Adhésion au traitement

L'adhésion au traitement de l'acné est faible, allant de 32 à 50%, selon la SFD.

Dans l'étude épidémiologique de 1996 que nous avons déjà abordée, il est retrouvé que 45% des garçons et 72% des filles ont une bonne observance des traitements locaux. Pour les traitements systémiques, l'observance est identique dans les deux sexes, de l'ordre de 85%. (Daniel et al. 2000)

Par ailleurs, une étude transversale mondiale a été menée auprès de 3339 patients acnéiques consultant un dermatologue pour une visite de suivi (Dréno et al. 2010). Un auto-questionnaire validé a été remis aux patients. Le taux global du risque de mauvaise adhésion retrouvé est de 50%. Des facteurs de risque de bonne et de mauvaise adhésion ont été retrouvés. On note ainsi :

- comme facteurs prédictifs de bonne adhésion :
 - o une acné plus sévère,
 - o une amélioration de l'acné,
 - o une satisfaction du patient,
 - o une connaissance sur les traitements ;
- comme facteurs de risque de mauvaise adhésion :
 - o un âge inférieur à 15 ans,
 - o la survenue d'effets indésirables,
 - o un manque d'amélioration de l'acné,
 - o une insatisfaction avec le traitement précédent,
 - o un manque de connaissance.

Dans cette étude, 50% des patients ont déclaré qu'ils savaient «peu» ou «rien» de la maladie et la proportion de patients qui ont déclaré une mauvaise connaissance de l'acné était significativement plus élevée chez les patients qui avaient une mauvaise adhérence. Le pharmacien d'officine a donc un rôle à jouer sur de nombreux points comme, entre autres, l'explication ou la ré-explication du traitement et de la pathologie, la prise en charge des effets indésirables, l'information sur la nécessité de continuer le traitement pour prévenir les récives.

La mauvaise adhésion au traitement est le premier problème rencontré par les dermatologues dans leur démarche thérapeutique pour obtenir une rémission de l'acné chez les patients. De plus, l'acné est considérée chez certains patients comme une pathologie non sérieuse. En effet, selon une étude réalisée auprès de 1023 étudiants âgés de 14 à 19 ans 85% estimaient être porteurs d'acné mais 88% d'entre eux n'avaient jamais consulté pour leur acné et 93,6% se soignaient eux-mêmes (Dreno B, Alirezai M, Amblard P, et al. 2002).

Enfin, un essai randomisé, validé par la SFD, est en faveur d'une augmentation de l'observance de l'adapalène lors de l'ajout d'une crème hydratante au traitement par adapalène. (Hayashi et Kawashima 2014) Le pharmacien d'officine a donc tout intérêt à proposer une crème hydratante lorsqu'il est face à un patient traité par rétinoïdes locaux s'il veut augmenter l'observance et la tolérance du traitement.

Par conséquent, la SFD a conclu dans son argumentaire de 2015 ainsi : « L'éducation et l'information des patients est un facteur pouvant améliorer l'adhésion et doit faire partie de la prise en charge. En cas d'échec d'un traitement, la mauvaise adhésion doit être envisagée et des consultations rapprochées peuvent être proposées afin de l'améliorer. »

Le pharmacien d'officine a donc un rôle primordial à jouer face à un patient non observant puisqu'il peut prendre le temps de lui expliquer son traitement, sa pathologie, et répondre à ses différentes questions, chose qui, comme nous le savons, peut parfois être difficile chez le médecin par manque de temps.

2.1.2. Acné et qualité de vie

L'acné, bien que considérée par les adolescents comme banale, peut avoir des répercussions psychologiques et physiques : une gêne esthétique est ainsi présente pour plus de 90% des patients atteints d'acné, une gêne relationnelle est retrouvée dans 62% des cas, une peur des cicatrices chez 53% des patients et une gêne dans le travail pour 82% des patients. (Daniel et al. 2000)

On constate dans de nombreuses études que les patients ont une mauvaise évaluation de la sévérité de leur acné. On constate également que le retentissement de l'acné sur la qualité de vie ne dépend pas du degré de sévérité de l'acné : certains patients avec une acné minime vont ressentir un impact sur leur qualité de vie très important, c'est le cas chez les femmes notamment, tandis que d'autres patients atteints d'une acné sévère ne vont pas ressentir d'impact sur leur qualité de vie, c'est plutôt le cas chez les adolescents de sexe masculin. (Tan 2004) (Lasek et Chren 1998) (Revuz et al. 2010) On estime qu'entre 30 et 50% des adolescents auraient un retentissement psychologique de leur acné. (MIDOUN-MOUACI 2008)

Une revue de différentes études relatives à l'impact de l'acné sur la « santé psychosociale » a montré que les patients acnéiques avaient plus de retentissement psychosocial de leur pathologie que les patients atteints d'autres maladies chroniques. Ce retentissement incluait par exemple l'inhibition sociale, la gêne, l'embarras, l'anxiété, voire même la dépression et les idées suicidaires. (Tan 2004). De plus, une étude s'est intéressée à comparer le retentissement de l'acné sur la qualité de vie par rapport à celui d'autres pathologies et, en ce qui concerne l'impact émotionnel, la fonction sociale et la santé mentale, l'acné altérerait plus la qualité de vie que l'asthme, l'épilepsie, les rhumatismes et le diabète. (Mallon et al. 1999) On peut cependant critiquer le fait que dans cette étude les patients interrogés n'avaient pas tous le même âge et on peut supposer que le retentissement d'une même pathologie peut être différent chez un même patient en fonction de son âge.

Le pharmacien d'officine, qui est considéré comme un professionnel de santé plus accessible que les médecins, a donc un rôle à jouer dans la prise en charge de l'adolescent atteint d'acné qui a un retentissement sur sa qualité de vie, soit en lui réexpliquant les buts du traitement, soit en lui proposant des méthodes pour diminuer ce retentissement

(cosmétique adaptée, relaxation), soit en étant à l'écoute des problèmes rencontrés par son patient par exemple.

2.1.3. Perception de l'acné par les adolescents

Une étude française réalisée entre mars et juin 2008 s'est intéressée aux opinions des adolescents sur l'acné (Poli et al. 2011). 852 adolescents ont été interrogés. 46,4% des adolescents interrogés ont indiqué présenter de l'acné au moment de l'étude, 19,8% en avaient eu avant l'étude et 33,8% rapportaient ne jamais avoir eu d'acné au moment de l'étude. 85,7% des adolescents indiquaient que l'acné est « normal », 82,3% que c'est une part de la puberté et seulement 16,9% indiquaient que, pour eux, c'était une maladie. Enfin, 37,3% des adolescents pensaient que l'acné est causée par les habitudes individuelles et seuls 25,2% des adolescents pensaient que l'acné est héritée des parents.

Une liste de 21 facteurs a été présentée aux adolescents. Ils devaient indiquer pour chaque facteur s'ils pensaient qu'il affectait l'acné en l'améliorant, en l'aggravant ou bien s'il n'avait pas d'effet sur l'acné. Les résultats de l'étude, de manière synthétique, sont les suivants :

- Facteurs jugés comme aggravant l'acné par plus de 40% des répondants :
 - o une absence de nettoyage,
 - o le fait de toucher ou presser les lésions,
 - o le stress,
 - o la consommation d'aliments gras,
 - o le maquillage,
 - o la pollution,
 - o les menstruations,
 - o la consommation de chocolat et de collations,
 - o le fait de fumer des cigarettes,
 - o le fait de transpirer.
- Facteurs jugés comme n'ayant pas d'effet sur l'acné pour plus de 40% des adolescents :
 - o l'excès de poids,
 - o la consommation de produits laitiers,

- le sexe
- l'activité physique.
- Facteur jugé comme améliorant l'acné :
 - un nettoyage fréquent.
- Facteurs pour lesquels les avis étaient mitigés :
 - le manque de sommeil,
 - l'alcool,
 - le cannabis,
 - les bains de soleil, la lumière du soleil,
 - l'humeur.

De plus, 70,9% des adolescents interrogés étaient d'accord pour dire que l'acné doit être traitée. Ces adolescents ont indiqué que l'acné doit être prise en charge par des médicaments topiques prescrits par un médecin ou un pharmacien, par une bonne hygiène de vie ou par des médicaments pris par voie orale prescrits par un médecin. Les adolescents avaient autant confiance en un produit topique prescrit par un médecin ou conseillé par un pharmacien. Ils ont indiqué que l'acné ne doit pas être prise en charge par l'utilisation de produits achetés dans les supermarchés ou par l'utilisation de produits cosmétiques. 64,0% des répondants étaient conscients que le traitement de l'acné doit être effectué tous les jours. 36,9% des adolescents interrogés pensaient que le traitement de l'acné devrait être efficace en moins d'un mois.

D'une part, plus de 80% des adolescents interrogés considèrent l'acné comme une phase normale de l'adolescence et non comme une maladie, mais d'autre part 70,9% des sujets pensent qu'elle doit être traitée. Une part d'adolescents considère donc qu'il faut traiter quelque chose qu'ils ne considèrent pas comme une maladie. Ceci pourrait donc permettre d'expliquer en partie la mauvaise observance retrouvée dans l'acné.

Enfin, une étude s'est intéressée à comparer les opinions sur l'acné de patients et de médecins généralistes (Brajac et al. 2004). 66% des adolescents attendent de l'acné qu'elle s'améliore aussitôt après le premier traitement. 22% pensent qu'elle doit s'améliorer après 1 à 2 mois, 8% après 3 à 6 mois et 4% pensent qu'il s'agit d'une maladie incurable. Un questionnaire sur les causes de l'acné a également été remis à la fois aux patients (n = 100) et aux médecins généralistes (n =120). Les patients devaient choisir une cause de l'acné

tandis que les médecins généralistes pouvaient en choisir plusieurs donc les résultats ne sont pas réellement comparables entre les deux groupes. Les résultats ont été les suivants :

- un dysfonctionnement hormonal induit l'acné pour 42% des patients et 86% des médecins généralistes,
- l'alimentation induit l'acné pour 84% des médecins généralistes (et 18% des adolescents),
- le stress induit l'acné pour 13% des patients (et 0% des médecins généralistes),
- l'hérédité est un facteur favorisant l'acné pour 11% des patients et 8% des médecins généralistes [les auteurs de l'étude stipulent qu'il s'agit de la seule cause retenue comme aggravant l'acné en 2004 au moment de l'étude – ce qui n'a, comme nous l'avons vu précédemment, pas changé actuellement],
- l'acné est une infection de la peau pour 10% des patients et 86% des médecins,
- l'acné est causée par une mauvaise thérapie pour 6% des patients (et 0% des médecins généralistes).

On constate ainsi que seuls 8% des médecins généralistes pensent que l'hérédité est un facteur favorisant l'acné. Ce résultat est inférieur à celui des patients alors que les médecins pouvaient choisir plusieurs réponses. Par conséquent, on constate que les médecins généralistes ont, comme les patients, des idées reçues sur les facteurs induisant ou aggravant l'acné. Il serait intéressant de savoir ce qu'il en est auprès des pharmaciens.

En conclusion, on remarque que les adolescents ont une connaissance de l'acné assez limitée notamment en ce qui concerne les facteurs favorisant l'acné et la durée d'évolution de l'acné après la mise en place du traitement.

2.2. Conseil associé à une délivrance de rétinoïdes locaux

2.2.1. Conseils relatifs à la pathologie et à la prise du traitement

De manière générale, dans toute délivrance relative à un traitement de l'acné il semble important que le pharmacien indique au patient que le seul facteur favorisant l'acné actuellement bien retenu est l'hérédité. En effet, comme nous l'avons vu précédemment les adolescents ont des idées reçues sur les causes favorisantes d'acné et il semble donc

important de rétablir d'emblée la vérité pour éviter l'apparition de comportements inadaptés comme un nettoyage excessif de la peau ou une modification non adaptée du régime alimentaire qui pourrait être à l'origine de carences par exemple. Il semble également légitime que le pharmacien indique à son patient que l'acné est une pathologie d'évolution longue et que, s'il est parfaitement possible de la faire régresser à l'aide d'un traitement d'attaque approprié, il conviendra de suivre un traitement d'entretien au long cours pour limiter au maximum le risque de récurrence et la survenue de cicatrices. Le pharmacien pourra également éventuellement indiquer au patient que l'acné régresse généralement spontanément avant l'âge de 20-25 ans et que sa durée d'évolution est en moyenne de 5 ans mais il ne faut pas que ces chiffres effraient le patient au risque de le voir développer des comportements excessifs et irritants qui favoriseraient la survenue de cicatrices.

En ce qui concerne l'application du traitement par rétinoïdes locaux, il conviendra, d'indiquer les points suivants :

- 1 application = une quantité de crème correspondant à la taille d'un pois,
- l'application se fait de préférence le soir quinze minutes après la toilette,
- 1 application une fois par jour en phase d'attaque donc pendant 2 à 3 mois :
 - o au cours des deux premières semaines : phase d'irritation primaire donc 1 application un jour sur deux si nécessaire,
 - o au cours de la troisième semaine : phase d'exacerbation de l'acné, ne pas suspendre le traitement,
 - o amélioration visible après 1 à 2 mois de traitement,
- 1 application un jour sur deux pendant la phase d'entretien aussi longtemps que nécessaire.

2.2.2. Le rôle du pharmacien dans la vente de produits complémentaires

2.2.2.1. L'hygiène

Comme nous avons pu le constater, l'hygiène est, pour les patients atteints d'acné un point prépondérant dans la prise en charge de celle-ci puisque la majorité d'entre eux

pensent qu'un manque d'hygiène peut causer l'acné et qu'à l'inverse une hygiène excessive est bénéfique dans la prise en charge de l'acné. Nous avons également pu constater qu'il n'existe pas de différence entre un lavage quotidien vs biquotidien vs quatre fois par jour lors de l'utilisation d'un produit d'hygiène doux. En pratique, le pharmacien pourra conseiller au patient atteint d'acné d'effectuer une toilette quotidienne voire biquotidienne à l'aide d'un produit lavant doux. En effet, sous traitement par rétinoïdes locaux il est recommandé d'effectuer une toilette le matin pour limiter les effets irritants du traitement et une toilette le soir avant l'application du traitement.

Il conviendra de proposer un produit d'hygiène : (Caulin 2016) (SFD, 2015)

- doux, c'est à dire sans savon, pour ne pas aggraver les effets irritants du traitement,
- ne contenant pas d'alcool,
- ne contenant pas de produit antiseptique,
- ne contenant pas d'huiles (minérales ou végétales) car celles-ci forment une couche occlusive sur la peau.

En résumé, les types de produits lavants utilisables sont : (MIDOUN-MOUACI 2008)

- les syndets = produits lavants sans savon qui possèdent un pH proche de celui de la peau,
 - o sous forme solide : pains dermatologiques
 - o ou sous forme liquide : gels, lotions, eaux micellaires ou mousses nettoyantes
 - ✓ les gels sont très appréciés des adolescents en raison de leur caractère plus agréable à utiliser et du fait qu'ils se rincent plus facilement
- les émulsions qui se présentent sous forme de laits de toilette ou de crèmes nettoyantes respectent le pH de la peau mais sont moins appréciées car elles n'assurent pas toujours un nettoyage efficace pour les peaux grasses.

Les syndets, ou « synthetic detergents » sont des produits sans savon obtenus par l'association de plusieurs tensioactifs synthétiques. Un tensioactif est une substance qui a la capacité de modifier la tension superficielle entre deux surfaces. En effet, ils sont composés de molécules amphiphiles, c'est à dire qu'elles présentent un côté hydrophile et

un côté lipophile. Cela permet ainsi de solubiliser des éléments et de les éliminer. Différents composants peuvent être ajoutés à la formulation d'un syndet comme par exemple le sulfate de zinc qui possède des propriétés anti-inflammatoires ou bien des agents hydratants.

Les émulsions quant à elles sont composées d'une phase dispersante aqueuse, généralement 70 à 80% de la formulation, d'une phase dispersée huileuse qui représente 20 à 30% de la formulation et d'agents émulsionnants (Lorette et al. 1995).

En 2011, la société de consulting GALLILEO Business Consulting s'est intéressée à la position de 20 marques de dermocosmétiques dans les pharmacies d'officine. Ce rapport montre que les quatre marques de dermocosmétiques les plus vendues en pharmacie sont : Avène® (présente dans 83% des officines en moyenne), A-Derma® (présente dans 61% des officines), La Roche-Posay® (58,5%) et Ducray® (57%).

	DYNAMIQUES		MEGASTORES		MINISTORES		TRADITIONNELS	
	DISTRIBUTION NUMERIQUE % des officines qui commercialisent la marque	POSITION DE CATEGORY LEADERS % des officines pour lesquelles la marque fait partie des 3 CATEGORY LEADERS	DISTRIBUTION NUMERIQUE % des officines qui commercialisent la marque	POSITION DE CATEGORY LEADERS % des officines pour lesquelles la marque fait partie des 3 CATEGORY LEADERS	DISTRIBUTION NUMERIQUE % des officines qui commercialisent la marque	POSITION DE CATEGORY LEADERS % des officines pour lesquelles la marque fait partie des 3 CATEGORY LEADERS	DISTRIBUTION NUMERIQUE % des officines qui commercialisent la marque	POSITION DE CATEGORY LEADERS % des officines pour lesquelles la marque fait partie des 3 CATEGORY LEADERS
A-DERMA	62%	38%	77%	24%	51%	55%	55%	50%
AVENE	79%	97%	90%	90%	74%	87%	90%	88%
BIODERMA	54%	48%	61%	35%	21%	55%	31%	58%
CAUDALIE	41%	81%	47%	38%	17%	88%	32%	75%
DUCRAY	59%	13%	77%	11%	43%	49%	50%	23%
EXFOLIAC	28%	18%	29%	0%	19%	33%	13%	13%
GALENIC	8%	67%	27%	21%	14%	69%	10%	50%
LA ROCHE POSAY	62%	67%	73%	72%	57%	58%	42%	58%
LIERAC	21%	25%	37%	18%	6%	50%	21%	46%
NEUTROGENA	49%	16%	66%	7%	30%	59%	35%	32%
NUXE	18%	43%	61%	44%	13%	58%	19%	58%
ROC	44%	24%	52%	7%	22%	62%	27%	35%
URIAGE	28%	55%	47%	29%	27%	58%	29%	72%
VICHY	46%	33%	66%	31%	27%	81%	39%	50%

Données disponibles sur les autres marques auprès de GALLILEO

Tableau n° 9 : Implantation en 2011 des marques de dermocosmétiques

(Image issue de : http://www.gallileo.fr/pdf/11_5.pdf)

Nous allons donc, à titre d'exemple, pour chaque catégorie de produits que nous évoquons dans notre travail, indiquer un produit utilisable de la gamme spécifique pour peaux acnéiques de ces quatre gammes à savoir : Cleanance chez Avène®, Phys-ac chez A-Derma®, Effaclar chez La Roche-Posay® et Keracnyl chez Ducray®.

Les produits de lavage que le pharmacien peut conseiller sont :

Gamme - Marque	Produit de lavage
<p>Cleanance - Avène®</p> <p>Gel nettoyant Eau micellaire</p>	
<p>Phys-ac - A-Derma®</p> <p>Gel moussant purifiant Eau micellaire</p>	
<p>Effaclar - La Roche-Posay®</p> <p>Gel moussant Eau micellaire</p>	
<p>Keracnyl - Ducray®</p> <p>Gel moussant</p>	

Tableau n° 10 : Exemples de produits de lavages disponibles pour le patient acnéique traité par rétinoïdes locaux

(Images issues des sites web des marques de dermocosmétique présentées)

Les gels nettoyants et gels moussants appartiennent à la catégorie des syndets que nous avons définie précédemment. Les eaux micellaires appartiennent également à la catégorie des syndets puisqu'il s'agit de solutions obtenues à partir d'un mélange d'eau et de tensioactifs. Ces types de produits peuvent être utilisés de façon quotidienne ou biquotidienne car ils n'altèrent pas la barrière cutanée ce qui présente l'avantage de ne pas aggraver l'irritation provoquée par les médicaments anti-acnéiques. De plus, ils n'augmentent pas la production de sébum et sont donc particulièrement appréciés des adolescents.

2.2.2.2. L'hydratation

Comme nous avons pu le voir précédemment, l'addition d'une crème hydratante au traitement par adapalène permet d'augmenter l'observance du traitement par adapalène. Par conséquent, il est recommandé d'utiliser une crème hydratante en complément du traitement par rétinoïdes locaux pour limiter les effets irritants du traitement, augmenter la tolérance et favoriser l'observance (SFD, 2015). La crème hydratante pourra être appliquée le matin après la toilette et éventuellement le soir 15 minutes avant l'application du traitement par rétinoïdes.

Il existe, comme pour les produits d'hygiène, des crèmes hydratantes spécifiques pour peaux acnéiques qui sont plus appréciées par les patients atteints d'acné que les crèmes hydratantes émollientes « classiques ». En effet, ces crèmes destinées aux peaux séborrhéiques contiennent des composants qui vont, par exemple, avoir un effet matifiant. Les actifs matifiants sont de deux types : soit ils agissent en absorbant le sébum, comme c'est le cas de la poudre de kaolin par exemple, soit ils agissent en modifiant optiquement la surface cutanée comme c'est le cas de la carboxyméthyl-cystéine par exemple. Les produits que le pharmacien peut conseiller dans les gammes que nous avons choisies d'évoquer sont les suivants :

Marque	Crème hydratante	
Avène®	Cleanance expert émulsion anti-imperfections	
	Cleanance mat émulsion matifiante	
A-Derma®	Phys-AC global Soin imperfections sévères	
La Roche-Posay®	Effaclar Duo (+) soin anti-imperfections (existe en version teintée et anti UV SPF 30)	
	Effaclar Mat Hydratant sébo-régulateur	
Ducray®	Keracnyl PP Crème apaisante anti- imperfections	
	Keracnyl control	
	Keracnyl matifiant	

Tableau n° 11 : Crèmes hydratantes disponibles pour le patient acnéique traité par rétinoïdes locaux

On choisira ces produits en fonction de la réaction de la peau de l'adolescent au traitement. Il est conseillé de commencer par l'utilisation des soins dits « anti-imperfections » car ces derniers contiennent des actifs kératolytiques (comme l'acide glycolique ou l'acide lactique par exemple) qui vont permettre de diminuer la cohésion intercornéocytaire et ainsi faciliter la régression des comédons. Ils ont également une action anti-inflammatoire (par la présence d'énoxolone par exemple). Les crèmes matifiantes quant à elles n'ont pas d'action sur les lésions de l'acné et peuvent par exemple être conseillées dans le traitement d'entretien de l'acné pour limiter le phénomène de peau luisante.

En cas d'irritation très importante il est conseillé d'espacer les applications du traitement par rétinoïdes locaux. En cas de desquamation cutanée il sera possible d'utiliser ponctuellement une crème plus hydratante que celles que nous venons d'évoquer. Ce type de crème sera abordé dans la partie sur l'hydratation cutanée sous traitement par isotrétinoïne orale.

2.2.2.3. Produits complémentaires

➤ Protection contre les UV

Comme nous l'avons vu précédemment, il est déconseillé de s'exposer au soleil lors d'un traitement par rétinoïdes locaux en raison du côté irritant du traitement qui rend la peau plus sensible au soleil. Ainsi, lors d'expositions au soleil on conseillera au patient d'éviter l'application de son traitement par rétinoïde topique et d'utiliser un produit solaire avec un indice UV d'au moins SPF 30. Il existe des émulsions solaires (ou « fluides solaires ») qui sont plus appréciées que les crèmes en raison de leur formulation plus agréable pour les peaux à tendance grasse.

Marque	Produit solaire
Avène®	Cleanance solaire SPF 50 
A-Derma®	Protect-AC SPF 50 
La Roche-Posay®	Anthélios AC SPF 30 

Tableau n° 12 : Produits protecteurs solaires disponibles pour le patient acnéique traité par rétinoïdes locaux

➤ Lutte contre la gêne esthétique

Le pharmacien, qui a à sa disposition de nombreux produits de dermopharmacie, a un rôle à jouer dans la prise en charge du patient atteint d'acné qui ressent une gêne esthétique, comme c'est le cas chez plus de 90% des patients. En effet, il existe de nombreux produits de maquillage spécifiques pour les peaux à tendance acnéiques qui peuvent être conseillés pour camoufler des imperfections, des cicatrices ou pour unifier le teint par exemple. Ces mesures peuvent s'avérer utile pour améliorer la qualité de vie du patient qui, s'il se sent mieux grâce aux mesures mises en œuvre avec l'aide de son médecin et de son pharmacien, sera plus susceptible d'adhérer à son traitement comme nous l'avons constaté précédemment.

Ainsi, bien que les rétinoïdes topiques semblent être un traitement anodin (un topique fait en général moins « peur » qu'un médicament pris par voie orale) il n'en demeure pas moins que l'éducation du patient à ce traitement et à la pathologie est une des clés pour obtenir une bonne adhésion de la part du patient. Le pharmacien a, dans ce processus d'adhésion au traitement, une place prépondérante puisqu'il pourra accompagner le patient tout au long du traitement en lui rappelant les conseils relatifs à la prise du traitement, en éliminant les idées reçues sur l'acné et en lui conseillant des produits dermocosmétiques adaptés à sa peau pour augmenter la tolérance et l'adhésion au traitement et diminuer l'affect esthétique de l'acné.

2.3. Conseil associé à une délivrance d'isotrétinoïne par voie systémique

L'isotrétinoïne est, comme nous avons pu le constater, un traitement indispensable de l'acné sévère à très sévère. Son utilisation requiert une bonne information par les professionnels de santé impliqués dans la prise en charge du patient traité par isotrétinoïne, une bonne compréhension du patient ainsi qu'un suivi régulier surtout chez la femme en âge de procréer. Ainsi, le pharmacien d'officine joue un rôle prépondérant dans la prise en charge du patient traité par isotrétinoïne sur plusieurs plans : il se doit d'indiquer les conseils relatifs à l'administration, il a un rôle à jouer dans la prise en charge des effets indésirables et il est un acteur de la gestion des risques liés à cette molécule.

2.3.1. Conseils relatifs à la prise du traitement

Lors d'une première délivrance d'isotrétinoïne le pharmacien pourra préciser à son patient que la durée habituelle de traitement est de 4 à 6 mois pour obtenir une rémission complète. Il pourra également indiquer qu'il est normal d'observer une exacerbation transitoire de l'acné au cours de la deuxième semaine et qu'il faut attendre un mois avant de percevoir une amélioration de l'acné. En outre, le pharmacien précisera au patient que la capsule molle doit être avalée au milieu des repas (en une ou deux fois par jour selon le schéma thérapeutique) pour permettre d'augmenter la biodisponibilité de l'isotrétinoïne.

2.3.2. Gestion des effets indésirables cutanéomuqueux de l'isotrétinoïne

Comme nous avons pu le constater, les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés chez le patient traité par isotrétinoïne sont une sécheresse cutanée et une sécheresse des muqueuses. Le pharmacien pourra, dès le début du traitement par isotrétinoïne, accompagner son patient pour limiter au maximum l'apparition de ces effets secondaires. Ainsi, au moment de la délivrance, il pourra lui expliquer que l'isotrétinoïne permet de réduire le sébum qui recouvre la surface cutanée et que, si cet effet est bénéfique dans le sens où il permet d'enrayer le mécanisme de développement de l'acné, il est également à l'origine de la survenue d'une sécheresse cutanée et des muqueuses. Le patient devra donc veiller à faire attention à utiliser des produits respectueux de sa peau et permettant une hydratation optimale pour pallier aux effets de l'isotrétinoïne.

Pour ne pas aggraver sa peau sensibilisée par le traitement le pharmacien devra conseiller à son patient :

- d'éviter l'exposition au soleil et, le cas échéant, d'utiliser une protection solaire (SPF > 15),
- d'éviter l'application topique de produits kératolytiques ou exfoliants,
- d'éviter l'épilation à la cire pendant le traitement et pendant au moins 6 mois après son arrêt,
- d'éviter également la dermabrasion chirurgicale ou au laser (technique utilisée pour lisser la peau afin de réduire les cicatrices et les signes du vieillissement)

car ces pratiques peuvent entraîner des cicatrices, une hypo ou hyperpigmentation de la peau ou une desquamation de l'épiderme. (ANSM)

En ce qui concerne le produit solaire, le pharmacien veillera à conseiller la forme crème qui a un pouvoir hydratant et non une lotion ou émulsion. En effet, les lotions et les émulsions qui sont conseillées pour la plupart des patients acnéiques ne conviennent pas à un patient sous isotrétinoïne car elles se révéleraient agressives et irritantes du fait de la peau fragilisée de ce dernier.

➤ L'hygiène du patient traité par isotrétinoïne

Il pourra être conseillé au patient sous isotrétinoïne d'utiliser un produit de lavage qui permet en même temps d'hydrater la peau. Le pharmacien pourra donc préconiser l'utilisation de produits tels que les huiles de douche ou les crèmes lavantes en ce qui concerne la toilette du corps ou bien les syndets qui sont respectueux du pH de la peau. Ces produits ont l'avantage qu'ils pourront être utilisés par toute la famille. En ce qui concerne la toilette du visage, ces mêmes produits pourront être utilisés.

Il existe également des crèmes lavantes dans certaines gammes spécifiques des peaux à tendance acnéique sous traitement desséchant :

Marque	Produit de lavage
Avène®	Cleanance HYDRA Crème lavante
La Roche-Posay®	Effaclar H Crème lavante



Tableau n° 13 : Produits de lavages disponibles pour le patient acnéique traité par isotrétinoïne

➤ L'hydratation cutanée du patient sous isotrétinoïne

Le pharmacien pourra conseiller pour le corps entier l'utilisation d'un émollient sous forme de lait, de crème ou de baume selon le degré de sévérité de la sécheresse cutanée présentée par le patient. Les laits sont généralement plus appréciés par les adolescents car ils permettent un habillage rapide mais ils sont moins hydratants que les crèmes elles-mêmes moins hydratantes que les baumes. Le pharmacien conseillera l'application quotidienne d'émollient après la toilette.

En ce qui concerne la peau du visage du patient sous isotrétinoïne, les crèmes que nous avons abordées précédemment pour le patient traité par rétinoïde topique sont à proscrire. En effet, ces dernières ne seraient pas suffisamment hydratantes voire même agressives pour la peau fragilisée du patient sous isotrétinoïne. Le pharmacien pourra conseiller au patient sous isotrétinoïne une crème hydratante dont la texture est dite « riche » ou plus spécifiquement une crème hydratante spécifique pour les peaux à tendance acnéique fragilisées par les traitements desséchants. Le pharmacien recommandera l'utilisation bi quotidienne d'une crème hydratante sur le visage.

Des masques hydratants ou bien des pulvérisations d'eau thermale pourront être proposés en cas d'exacerbation transitoire de la sécheresse cutanée tout en notant bien que la réduction de la posologie d'isotrétinoïne pourra permettre une réduction des effets indésirables à type de sécheresse cutanée.

Les gammes étiquetées « en complément des traitements » doivent faire l'objet d'études cliniques qui démontrent la meilleure tolérance du traitement médicamenteux grâce à la crème dermocosmétique. (Revuz et al. 2010). Les laboratoires peuvent ainsi demander un Visa PP (Visa Publicité Produits) qui est une mention particulière accordée à certains cosmétiques dont le dossier scientifique est probant, leur permettant d'argumenter leur message publicitaire orienté sur la thérapeutique dermatologique. (Hill-Sylvestre 2013)

Marque		Hydratation
Avène®	Cleanance HYDRA	
A-Derma®	Phys-AC HYDRA	
La Roche-Posay®	Effaclar H	
Ducray®	Keracnyl REPAIR	

Tableau n° 14 : Crèmes hydratantes disponibles pour le patient acnéique traité par isotrétinoïne

Ces quatre produits voient figurer sur leur conditionnement la mention « en complément des traitements desséchants » et possèdent donc un visa PP que nous venons d'aborder.

- Prise en charge de la sécheresse des muqueuses chez le patient sous isotrétinoïne

La chéilite, qui est l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté sous isotrétinoïne, devra être prise en charge très tôt, dès le début du traitement par isotrétinoïne pour limiter au maximum ses effets délétères du point de vue esthétique et limiter le risque d'infection par altération de la barrière cutanée. Le pharmacien devra ainsi conseiller un stick labial hydratant à utiliser plusieurs fois par jour dès la première délivrance d'isotrétinoïne.

Marque	Baume à lèvres
Ducray®	Keracnyl Repair Baume lèvres



Tableau n° 15 : Produits disponibles pour le patient acnéique traité par isotrétinoïne pour la prise en charge de la chéilite

Pour ce qui est de la sécheresse oculaire, le pharmacien pourra conseiller l'utilisation de lubrifiant oculaire ou de larmes artificielles. Il faudra également déconseiller l'utilisation des lentilles de contact pendant toute la durée du traitement.

Enfin, en ce qui concerne la sécheresse nasale, le pharmacien pourra conseiller l'utilisation de vaseline officinale ou bien de pommade émollissante antiseptique en cas de sécheresse persistante. Si l'effet perdure, il faudra envisager une diminution de la posologie ou rechercher la présence de *Staphylococcus aureus* et mettre en place un traitement par pommade antibiotique le cas échéant. (Peset 2014)

2.3.3. Le rôle du pharmacien dans la gestion des risques associés à l'isotrétinoïne

Comme nous avons pu le voir, certains effets indésirables de l'isotrétinoïne peuvent s'avérer graves et nécessitent des précautions d'emploi quant à l'utilisation de cette molécule. Le pharmacien, en tant que « détenteur des poisons », joue un rôle essentiel dans la gestion de ces risques associés à l'isotrétinoïne.

2.3.3.1. Térogénicité et exposition au médicament pendant la grossesse

➤ Délivrance de l'isotrétinoïne orale à une femme

En raison de son pouvoir tératogène, nous avons pu remarquer qu'un Programme Prévention pour la Grossesse a été réalisé pour tenter de limiter au maximum l'apparition de grossesses sous isotrétinoïne.

Pour ce qui est du rôle du pharmacien d'officine dans la délivrance de l'isotrétinoïne, dans le respect du Programme Prévention de la Grossesse on peut retenir ceci :

- la délivrance doit être effectuée au plus tard 7 jours après la prescription, et elle ne peut se faire qu'après avoir vérifié que toutes les mentions obligatoires suivantes figurent dans le carnet-patiente :
 - lors de la première prescription :
 - signature de l'accord de soins et de contraception,
 - mise en place d'au moins une méthode de contraception efficace depuis au moins 1 mois,
 - évaluation du niveau de compréhension de la patiente,
 - vérification de la date du test de grossesse (HCG plasmatiques)
 - Lors des prescriptions suivantes :
 - poursuite d'une contraception efficace,
 - évaluation du niveau de compréhension de la patiente,
 - date du test de grossesse,
- la date de délivrance doit être mentionnée dans le carnet patiente. (ANSM)

Le carnet de suivi patiente doit être remis à la patiente par le dermatologue qui instaure le traitement par isotrétinoïne accompagné de la brochure d'information patiente ainsi que d'un formulaire d'accord de soins signé par la patiente (voir Annexe n° 3). La brochure d'information patiente est un document de 20 pages qui explique ce qu'est la tératogénicité, quelles sont les fausses idées à propos de la grossesse, comment elle survient, comment fonctionne chaque type de contraception, comment se procurer des contraceptifs et enfin où et comment obtenir des conseils et un suivi. Ces documents, réalisés par l'ANSM, sont fournis par les laboratoires détenteurs de l'AMM pour l'isotrétinoïne orale. Ils sont également disponibles sur le site internet de l'ANSM. Le pharmacien devra donc s'assurer que la patiente est bien en possession de tous ces documents et qu'elle a bien compris les modalités et les enjeux du traitement.

Les points importants à vérifier par le pharmacien d'officine au moment de la délivrance de l'isotrétinoïne par voie orale peuvent être résumés dans le tableau suivant :

Vérifier les points suivants	1 ^{ère} délivrance	Renouvellement
La prescription initiale doit être effectuée par un dermatologue	X	
La brochure d'information destinée aux femmes incluant le carnet de suivi doit comprendre l'accord de soins rempli et signé	X	
L'instauration d'au moins une méthode de contraception efficace depuis au moins un mois	X	
Poursuite d'une contraception efficace		X
Le test de grossesse doit être effectué dans les 3 jours précédant la prescription et le résultat doit être négatif	X	X
La délivrance doit avoir lieu au plus tard 7 jours après la prescription d'isotrétinoïne	X	X
Vous devez remplir la date de délivrance, le nom du médicament prescrit délivré et apposer votre cachet dans le carnet de suivi	X	X
Vous devez demander le retour de toute capsule non utilisée à la fin du traitement		X

Tableau n° 16 : Liste des points importants à vérifier par le pharmacien au moment de la délivrance de l'isotrétinoïne

(Tableau issu du guide du pharmacien pour la délivrance de l'isotrétinoïne orale)

Le carnet-patient comprend 3 types de pages que le pharmacien devra consulter :

- une page de mise en place de la contraception à remplir par le dermatologue,
- une page de première prescription à remplir par le dermatologue et par le pharmacien au moment de la délivrance,
- des pages de renouvellement à remplir par le médecin au moment de la prescription et par le pharmacien au moment de la délivrance.

**AVANT L'INSTAURATION
DU TRAITEMENT**

Méthode de contraception	
Date du début de contraception	___/___/___
Date du prochain rendez-vous	___/___/___
Date du prochain test de grossesse	___/___/___
Signature et tampon du Dermatologue	

Figure n° 5 : Page du carnet patient concernant l'instauration du traitement par isotrétinoïne orale

1 ^{ÈRE} PRESCRIPTION		RENOUVELLEMENT	
Méthode de contraception		Méthode de contraception	
Résultat du test de grossesse	<input type="checkbox"/> POSITIF <input type="checkbox"/> NÉGATIF	Résultat du test de grossesse	<input type="checkbox"/> POSITIF <input type="checkbox"/> NÉGATIF
Date effective du test de grossesse	____/____/____	Date effective du test de grossesse	____/____/____
Signature et tampon du Dermatologue		Signature et tampon du Dermatologue ou Médecin en charge du renouvellement	
Date du prochain rendez-vous	____/____/____	Date du prochain rendez-vous	____/____/____
Date du prochain test de grossesse	____/____/____	Date du prochain test de grossesse	____/____/____
Nom du médicament prescrit		Nom du médicament prescrit	
Nom du médicament délivré, date de délivrance et tampon du Pharmacien	MÉDICAMENT DÉLIVRÉ : _____ ____/____/____	Nom du médicament délivré, date de délivrance et tampon du Pharmacien	MÉDICAMENT DÉLIVRÉ : _____ ____/____/____
Commentaires en cas de non délivrance		Commentaires en cas de non délivrance	

Figure n° 6 : Pages du carnet patiente concernant la première prescription et le renouvellement de l'isotrétinoïne orale.

Enfin, le pharmacien précisera à sa patiente sous isotrétinoïne qu'elle ne doit pas donner son sang pendant toute la durée du traitement et un mois après la fin de celui-ci.

Ainsi, même si les règles à respecter sont nombreuses, de nombreux outils ont été mis en place pour faciliter la bonne compréhension de la patiente et le suivi par les deux professionnels acteurs de ce traitement : le médecin et le pharmacien.

➤ Délivrance de l'isotrétinoïne orale à un homme

Le pharmacien pourra indiquer à un homme sous isotrétinoïne que cette molécule est tératogène chez la femme mais qu'elle n'a pas d'incidence sur la fertilité ni sur la descendance des patients de sexe masculin (ANSM). Cependant, par souci de sécurité, le pharmacien indiquera à un patient de sexe masculin :

- de ne jamais donner ce médicament à une autre personne et en particulier à une femme,
- de ramener toute capsule non utilisée à la pharmacie,
- de ne pas donner son sang pendant la durée du traitement et un mois après la fin du traitement.

2.3.3.2. Troubles psychiatriques

Comme nous l'avons vu précédemment, le RCP des spécialités à base d'isotrétinoïne mentionne la dépression, le suicide, les tentatives de suicide ou les idées suicidaires comme étant des effets secondaires rares ou très rares de l'isotrétinoïne. La prudence est donc de mise et le pharmacien devra diriger son patient vers le médecin prescripteur dans le cas où lui, ou son entourage, signale des symptômes pouvant évoquer des troubles dépressifs (tristesse, désespoir, sentiment de culpabilité, de dévalorisation ou d'inaptitude, perte de plaisir ou d'intérêt dans les activités, fatigue, difficulté à se concentrer, modification du rythme du sommeil, modification du poids ou de l'appétit, idées suicidaires ou tentatives de suicide, agitation, irritabilité, actions basées sur des impulsions dangereuses et symptômes physiques persistants ne répondant pas aux traitements). (ANSM)

2.3.3.3. Troubles du métabolisme

Le pharmacien devra s'assurer que le patient effectue bien les dosages de lipides sériques ainsi que des transaminases. Ces dosages doivent avoir lieu avant le traitement, un mois après le début du traitement et par la suite tous les 3 mois (ou moins si besoin). Dans le cas où le patient présente une hypertriglycémie il peut être utile d'informer le patient sur les mesures diététiques qui peuvent permettre de diminuer les taux de lipides sanguins à savoir : pratiquer une activité physique régulière, privilégier les graisses végétales, les viandes blanches et le poisson ainsi que les fruits et les légumes.

2.4. Synthèse sur l'évolution des mesures de lutte contre les grossesses sous isotrétinoïne

En France, la première spécialité à base d'isotrétinoïne par voie orale (Roaccutane®) a obtenu une AMM en 1984 et a été commercialisée deux ans plus tard. Dès le début de sa commercialisation, le Roaccutane® a été contre-indiqué chez les femmes enceintes et en âge de procréer sauf chez celles disposant d'une contraception

efficace. Depuis sa commercialisation, cinq enquêtes de pharmacovigilance ont été effectuées et ont conduit à des renforcements des recommandations.

En 1996, une enquête rétrospective analyse les données de 318 dossiers de grossesses exposées entre 1987 et 1995 (période de 102 mois). Les résultats de cette analyse montrent un manque d'information des patientes et des prescripteurs et ont conduit à l'ajout de recommandations dans le RCP du Roaccutane®. En 1999, 37 dossiers de grossesses exposées entre mars 1997 et décembre 1998 (période de 22 mois) ont été analysés. Ces deux enquêtes, menées au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Tours, ont mené au renforcement des conditions de prescription et de délivrance du Roaccutane® chez les femmes en âge de procréer : (Affsaps 2008)

- ajout dans l'AMM de la date de réalisation du test de grossesse sur l'ordonnance,
- test de grossesse mensuel pendant le traitement,
- contrôle par le pharmacien et refus de délivrer à une patiente si la prescription date de plus de 7 jours
- limitation de prescription à un mois chez les femmes.

En janvier 2002, suite à la mise sur le marché de génériques du Roaccutane® la France a déclenché une procédure d'arbitrage européen pour harmoniser les RCP des spécialités à base d'isotrétinoïne au niveau européen. Ainsi les modifications des RCP ont été les suivantes :

- l'obligation de contraception même si le prescripteur estime qu'il n'existe pas de risque de grossesse (ce point figurait au RCP des génériques d'autres pays européens)
- l'obligation d'au moins une contraception efficace, de préférence 2 méthodes complémentaires dont une locale,
- la mise en place d'une brochure de contraception destinée aux patientes
- l'obligation pour les laboratoires de fournir des informations sur l'isotrétinoïne aux professionnels de santé.

Les états membres de l'UE doivent mettre en place à partir de ce moment un Programme de Prévention des Grossesses qui s'articule en trois branches : programme éducatif, gestion du traitement et contrôle de la délivrance.

En 2003, dans une troisième enquête réalisée par le CRPV de Tours il a été retrouvé un taux de grossesse sous isotrétinoïne en baisse (103 grossesses en 48 mois) mais un risque était toujours présent.

En 2008, une quatrième enquête sur les grossesses exposées a été réalisée par l'Afssaps et montre que malgré le Programme de Prévention des Grossesses (PPG) le taux de grossesses exposées à l'isotrétinoïne a augmenté entre janvier 2003 et décembre 2006 (147 grossesses en 48 mois). Nous pouvons préciser que parmi les 147 grossesses rapportées 61% avaient débuté pendant le traitement, 23% moins d'un mois après l'arrêt de l'isotrétinoïne et 16% étaient en cours au moment de l'instauration du traitement (Afssaps 2008). De plus 19% des femmes n'avaient pas de contraception au moment de la déclaration de leur grossesse exposée (et 40% avaient un statut contraceptif non précisé). Enfin, lorsque les femmes disposaient d'une contraception, celle-ci n'était pas conforme aux recommandations du RCP dans 23% des cas.

Parallèlement à cette enquête sur les grossesses exposées, l'Afssaps a coordonné une Enquête pharmacien réalisée en collaboration avec les 31 CRPV. Cette enquête, menée auprès de pharmacies tirées au sort, a eu pour but d'évaluer le niveau de respect des recommandations de prescription et de délivrance de l'isotrétinoïne orale chez la femme en âge de procréer. Deux questionnaires ont été envoyés à 738 pharmaciens. Un questionnaire « prescription » devait être rempli à partir d'une ordonnance et d'un entretien avec la patiente et comprenait une analyse de l'ordonnance et un interrogatoire de la patiente sur son type de contraception et ce qu'elle avait retenu et appliqué des informations qui lui avaient été données (ou non) par son médecin. Un questionnaire « délivrance » comprenait quant à lui des questions relatives à la connaissance des pharmaciens sur l'isotrétinoïne et le Programme de Prévention de la Grossesse. 78 questionnaires « prescription » ont pu être analysés et ont montré que :

- 13% des patientes n'avaient pas signé l'accord de soins et de contraception,
- 13% des patientes n'avaient pas reçu une notice d'information avant la prescription,
- 35% n'avaient pas reçu la brochure sur la contraception,
- 9% n'avaient pas eu la prescription d'un test de grossesse avant de commencer le traitement,

- 7% ne savaient pas qu'elles devaient effectuer un test de grossesse tous les mois pendant toute la durée du traitement,
- 10% n'ont pas été informées de la nécessité de poursuivre la contraception 1 mois après l'arrêt du traitement,
- 33% n'ont pas été informées de la nécessité de faire un test de grossesse 5 semaines après l'arrêt du traitement.

En ce qui concerne la conformité des ordonnances : 40% des ordonnances de première prescription et 42% des ordonnances de renouvellement n'étaient pas conformes : soit les délais n'avaient pas été respectés, soit les mentions légales n'étaient pas précisées sur l'ordonnance. Pour ce qui est de la contraception, 12% des femmes n'avaient pas de méthode contraceptive au moment de la délivrance. Au total, les recommandations avaient été toutes suivies pour seulement 15% des patientes.

Pour ce qui est du questionnaire « délivrance », 360 réponses ont été obtenues et montrent que :

- 100% des pharmaciens disent connaître la tératogénicité de l'isotrétinoïne,
- 13% disent ne pas connaître le Programme de Prévention de la Grossesse,
- 45% n'ont jamais reçu d'information sur ce programme,
- 17% ont affirmé ne pas contrôler le délai de 7 jours entre la date de prescription et la date de délivrance,
- 3% ont dit ne pas contrôler la limite d'un mois de la prescription,
- 32% ont dit ne pas contrôler l'ensemble des mentions obligatoires sur une première prescription et 40% en ce qui concerne un renouvellement d'ordonnance.
- 80% des pharmaciens ont répondu ne pas avoir le guide de délivrance à leur disposition.

L'Afssaps a donc décidé en 2009 de mettre en place un carnet-patient rappelant les conditions du PPG qui devra contenir l'accord de soins et de contraception signé par la patiente et devra être rempli par le médecin et le pharmacien tout au long du traitement. A cet effet, l'Afssaps a fait parvenir aux professionnels de santé concernés (pharmaciens, médecins généralistes et dermatologues) une lettre, disponible en Annexe n°4, qui rappelle les conditions de prescription et de délivrance de l'isotrétinoïne et informe sur la mise à disposition du carnet-patient.

Ainsi, l’Afssaps a résumé l’évolution de l’incidence des grossesses exposées dans le tableau suivant :

	Étude 1	Étude 2	Étude 3	Étude 4
Durée de l'étude	1987 à juin 1995	mars 1997 à décembre 1998	janvier 1999 à décembre 2002	janvier 2003 à décembre 2006
Nb de grossesses exposées	102 mois	22 mois	48 mois	48 mois
Ventes isotrétinoïne (kg)	318	37	103	147
	-	1176	3000	2755
Incidence/1000 femmes exposées				
minimum [IC]*	0,20 [0,18-0,21]	0,31 [0,21-0,42]	0,32 [0,26-0,38]	0,41 [0,34-0,49]
maximum [IC]*	0,80 [0,70-0,90]	0,93 [0,63-1,25]	0,96 [0,77-1,15]	1,24 [1,04-1,46]
-début <1 mois après arrêt isotrétinoïne	0,06 [0,04-0,08] 0,30 [0,23-0,33]	0,07 [0,03-0,13] 0,20 [0,09-0,40]	0,12 [0,08-0,16] 0,35 [0,24-0,48]	0,09 [0,06-0,13] 0,28 [0,19-0,40]
- début pendant le traitement par isotrétinoïne	0,10 [0,03-0,11] 0,40 [0,33-0,49]	0,15 [0,08-0,23] 0,45 [0,24-0,69]	0,13 [0,10-0,18] 0,41 [0,29-0,54]	0,25 [0,20-0,30] 0,75 [0,60-0,92]
- déjà en cours au début du traitement par isotrétinoïne	0,03 [0,02-0,04] 0,10 [0,03-0,17]	0,09 [0,05-0,16] 0,28 [0,14-0,50]	0,06 [0,03-0,09] 0,18 [0,10-0,27]	0,06 [0,04-0,10] 0,20 [0,12-0,30]

*posologie minimale [0,5 mg/kg/j pendant 4 mois] et posologie maximale [1 mg/kg/j pendant 6 mois]

Tableau n° 17 : Evolution de l’incidence des grossesses exposées à l’isotrétinoïne entre 1987 et 2006

(Image issue du Compte rendu de la réunion du mardi 30 septembre 2008 de la commission nationale de pharmacovigilance, ANSM)

Enfin, une *Étude sur le respect des recommandations relatives aux tests de grossesse du programme de prévention des grossesses et de l’isotrétinoïne orale en France* a été publiée par l’ANSM en mars 2015 et analyse le respect des recommandations chez une cohorte de 1367 patientes âgées de 11 à 50 ans ayant débuté un traitement par isotrétinoïne orale entre 2007 et 2013. Cette étude de cohorte a montré que :

- 63 % des sujets ont eu un test de grossesse à l’instauration du traitement,
- au moment des renouvellements, 33 % ont eu tous les tests de grossesse tandis que 33 % en ont eu moins d'un sur deux ;
- seuls 12 % ont eu un test de grossesse entre 4 et 6 semaines après l’arrêt du traitement.
- si l’on considère les 3 étapes conjointement (instauration, renouvellements, après l’arrêt du traitement), seulement 4 % des sujets ont eu tous les TG et 12 % n'en ont eu aucun. (ANSM 2015)

De plus, l'ANSM s'est intéressée aux facteurs prédictifs d'une mauvaise observance des tests de grossesse. Ainsi, une prescription par un dermatologue était associée à une meilleure observance des tests de grossesses qu'une prescription par un médecin généraliste que ce soit au moment de l'instauration, des renouvellements ou après le traitement. L'ANSM indique que le respect des recommandations s'est amélioré depuis 2007 mais que la mise en place du carnet-patiente n'a eu qu'un effet modeste, significatif seulement pour les renouvellements.

A la suite de cette étude l'ANSM a donc rappelé à tous les professionnels de santé la mise à disposition de différents documents pour aider à la prescription, la délivrance et l'observance de l'isotrétinoïne :

- Le guide du pharmacien pour la délivrance de l'isotrétinoïne que nous avons évoqué précédemment,
- Le guide du médecin pour la prescription de l'isotrétinoïne orale
- Une brochure d'information destinée aux hommes traités par isotrétinoïne orale,
- Une brochure d'information destinée aux femmes traitées par isotrétinoïne orale réactualisée et accompagnée du carnet de suivi et de l'information sur la contraception.

L'ensemble de ces documents est disponible sur le site internet de l'ANSM ou auprès des laboratoires commercialisant les spécialités à base d'isotrétinoïne orale. Les guides destinés aux professionnels ont été envoyés à l'ensemble des professionnels de santé impliqués dans la gestion des patients sous isotrétinoïne en 2015. Les brochures d'information pour les patients ainsi que le carnet-patiente sont mis à la disposition des médecins prescripteurs par le biais des laboratoires commercialisant les spécialités à base d'isotrétinoïne orale.

Ainsi, par ces mesures d'information et d'encadrement la volonté de l'ANSM est qu'il n'existe plus de grossesses survenant au décours d'un traitement par isotrétinoïne orale. Cependant, depuis 2015, des cas ont continué à être déclarés sur le territoire national et en 2017 un cas a été déclaré au CRPV de Rouen lors de mon externat de pharmacie au sein de ce service.

2.5. Les outils à disposition du pharmacien en 2017 pour une délivrance optimale

2.5.1. Guide du pharmacien pour la délivrance de l'isotrétinoïne

En octobre 2015 l'ANSM a fait parvenir aux officines françaises une Lettre aux professionnels de santé intitulée : « Isotrétinoïne orale : nouveaux documents de minimisation des risques ». Cette lettre, disponible en Annexe n°5, rappelle les conditions de délivrance de l'isotrétinoïne orale et est accompagnée du guide du pharmacien pour la délivrance de l'isotrétinoïne orale. Ce guide du pharmacien pour la délivrance de l'isotrétinoïne orale, disponible en Annexe n°6, est un document reprenant tous les risques liés à l'utilisation de l'isotrétinoïne orale et les mesures de lutte contre ces risques. L'ensemble des points que nous avons abordés quant à la gestion des risques liés à l'isotrétinoïne sont repris dans ce document. Tout pharmacien en activité en octobre 2015 a donc été informé de ces mesures et doit avoir à sa disposition dans l'officine ce document.

Ce guide, tel qu'il est stipulé en introduction : « vise à apporter des informations sur la minimisation des risques importants identifiés de tératogénicité, de survenue de troubles psychiatriques, de troubles lipidiques, d'augmentation des transaminases et d'hépatite » (ANSM). Dans un premier temps, il est mentionné que la prescription initiale de l'isotrétinoïne est réservée au dermatologue et que les renouvellements eux ne sont pas restreints. La partie suivante porte sur la tératogénicité et reprend les conditions de délivrance de l'isotrétinoïne chez la femme enceinte de procréer puis chez tous les patients. Ensuite, une partie aborde les troubles psychiatriques et une autre les troubles du métabolisme. Enfin, une liste d'autres précautions d'utilisation rappelle les informations à fournir aux patients pour limiter les effets indésirables. Le guide se termine par la liste des points importants à vérifier lors d'une délivrance d'isotrétinoïne que nous avons présentés précédemment.

2.5.2. Le site internet de la société française de dermatologie

En 2015, la SFD a réalisé un argumentaire scientifique, que nous avons abordé de nombreuses fois au cours de notre travail, sur les recommandations de prise en charge de l'acné. Suite à la parution de cet argumentaire et donc des nouvelles recommandations de prise en charge de l'acné, la SFD a mis en ligne un site internet spécifiquement destiné aux professionnels de santé qui présente de manière visuelle et résumée les différents points de son argumentaire. Le site internet s'intitule : *reco.dermato-sfd.org*. Il se présente sous la forme d'un organigramme. Trois branches sont évoquées : l'épidémiologie et les facteurs favorisants, la prise en charge, et l'évaluation du stade de gravité.

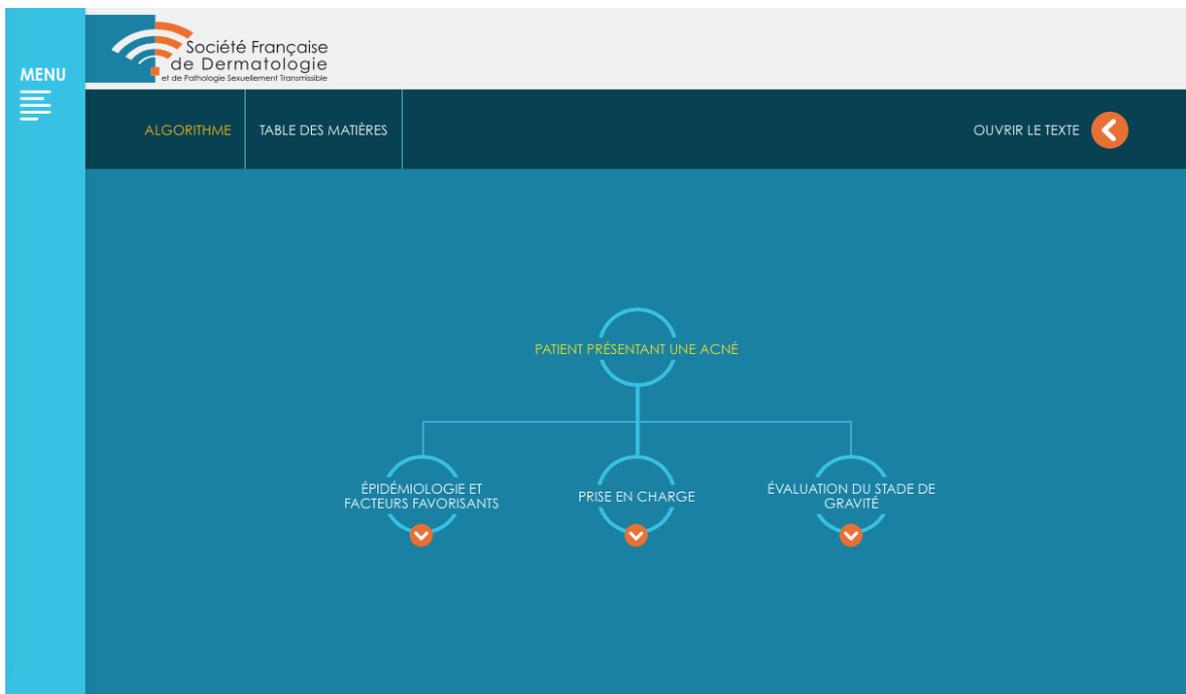


Figure n° 7 : Page d'accueil du site internet de la SFD concernant l'acné

(Image issue de : www.reco.dermato-sfd.org)

En cliquant sur une des trois « pastilles » un menu se déroule contenant les différents items relatifs à la partie en question. Ainsi, dans l'onglet « épidémiologie et facteurs favorisants » est retrouvé par exemple un item sur l'alimentation. Il est clairement inscrit que même si des données sont contradictoires, il n'y a actuellement pas lieu de recommander une modification de l'alimentation dans le but d'améliorer l'acné. Des renvois sont ensuite disponibles pour obtenir des informations complémentaires, en lien avec l'argumentaire scientifique réalisé par la SFD.

Le rôle de l'alimentation dans la survenue ou l'aggravation de l'acné est controversé.

De nombreux adolescents pensent que les aliments gras et le chocolat ont un rôle aggravant dans l'acné.¹⁸

Les données sont contradictoires pour les aliments à haut indice glycémique. Les études concernant le rôle de la consommation de lait sont en faveur d'une association avec la survenue d'acné.

Toutefois, ces études sont à risque de biais et ne permettent pas de conclure. Le rôle favorisant du chocolat n'est pas retrouvé dans deux études récentes.

Il n'y a pas lieu de recommander une modification du régime alimentaire dans l'objectif d'améliorer l'acné (Grade C).

Pour en savoir plus...

- > cf. argumentaire p. 8
- > cf. argumentaire p. 9

Figure n° 8 : Exemple d'item disponible sur le site internet de la SFD (www.reco.dermato-sfd.org)

Ainsi, le pharmacien d'officine qui souhaite obtenir des informations claires, non équivoques et scientifiquement validées par les autorités compétentes, la SFD et la HAS, pourra se rendre sur ce site internet qui reprend l'ensemble des points nécessaires à une bonne connaissance de l'acné.

3. Enquête sur le conseil associé à une délivrance de rétinoïdes dans l'acné

3.1. Matériel et méthodes

3.1.1. Présentation de l'étude

A l'issue de notre travail bibliographique, une enquête a été menée auprès des pharmaciens d'officine afin d'évaluer leurs connaissances et leurs pratiques concernant la délivrance des rétinoïdes aux patients atteints d'acné.

Pour cela, nous avons choisi de réaliser un questionnaire comportant 14 questions. Pour élaborer ces questions nous nous sommes basés sur certaines études que nous avons présentées précédemment d'une part et sur les documents d'aide à la délivrance dont dispose le pharmacien d'autre part.

Au-delà de notre travail d'analyse des connaissances et des pratiques des pharmaciens d'officine, nous avons estimé que cette enquête serait l'occasion pour les pharmaciens eux-mêmes de faire un point sur leurs connaissances et, d'éventuellement, les enrichir. C'est la raison pour laquelle nous avons choisi de réaliser une note d'information sur les rétinoïdes afin de la remettre aux pharmaciens désireux de recevoir ces informations. Nous présenterons donc cette note d'information après la présentation du questionnaire support de notre enquête. De plus, les pharmaciens avaient également la possibilité, s'ils le souhaitaient, de stipuler en fin de questionnaire une adresse mail afin que nous puissions leur transmettre les résultats de notre étude une fois celle-ci terminée et les résultats analysés. Nous présenterons donc ce document après avoir présenté les résultats de notre enquête.

3.1.1.1. Descriptif du contenu du questionnaire

3.1.1.1.1. Première partie du questionnaire

La première partie de notre questionnaire porte sur les facteurs favorisant l'acné ainsi que sur les rétinoïdes locaux. Nous avons choisi de « présenter au pharmacien » une ordonnance pour un jeune garçon que nous avons prénommé Hugo âgé de 15 ans et qui comporte le médicament suivant : « Trétinoïne 0,05% crème ».

Hugo, 15 ans se présente avec une ordonnance pour le médicament suivant : Trétinoïne 0,05% crème

Figure n° 9 : Aperçu de notre questionnaire papier

➤ Première question

Comme nous l'avons vu précédemment, les facteurs susceptibles d'induire ou d'aggraver l'acné ont beaucoup été étudiés par la SFD au sein de son argumentaire sur l'acné. De plus, l'étude de Brajac et al. révèle que la majorité des médecins généralistes pensent que l'acné est induite par un dysfonctionnement hormonal (86%) et/ou par l'alimentation (84%). De plus, seuls 8% des médecins généralistes pensaient que l'acné est favorisée en cas d'antécédents familiaux d'acné. Ces résultats, divergents des conclusions de la SFD, nous ont poussé à demander aux pharmaciens leur avis à ce sujet.

Nous avons donc demandé aux pharmaciens quels étaient selon eux les facteurs susceptibles d'induire ou d'aggraver l'acné. Nous avons réalisé une question à choix multiples avec les réponses suivantes : « antécédents familiaux d'acné », « dysfonctionnement hormonal », « alimentation » et « autre : à préciser ».

1 Hugo vous demande quels facteurs sont susceptibles d'induire ou d'aggraver l'acné ? (Plusieurs réponses possibles)

- Des antécédents familiaux d'acné
- Un dysfonctionnement hormonal
- L'alimentation
- Autre : _____

Figure n° 10 : Première question

➤ Deuxième question

L'amélioration de l'acné lors de la mise sous rétinoïdes locaux est perceptible après 1 à 2 mois. Or, dans l'étude de Poli et al. 36,9% des adolescents attendaient de l'acné qu'elle s'améliore en moins d'un mois. Dans celle de Brajac et al. 66% des adolescents attendaient de l'acné qu'elle s'améliore aussitôt après le premier traitement et 22% pensaient qu'elle doit s'améliorer après 1 à 2 mois. De plus, nous avons pu voir que, lors de la mise sous rétinoïdes locaux, l'évolution cutanée se fait en trois phases : une irritation primaire, une exacerbation transitoire de l'acné puis une amélioration de l'acné après un à deux mois. Nous avons donc trouvé opportun de demander aux pharmaciens quelle était, selon eux, la durée nécessaire avant d'observer une amélioration de l'acné après la mise sous rétinoïdes.

- 2 Selon vous, combien de temps après la mise sous rétinoïdes Hugo percevra-t-il une amélioration de son acné ?
- Après une à deux semaines
 - À partir de la troisième semaine
 - Après 1 à 2 mois

Figure n° 11 : Deuxième question

➤ Troisième question

Certains adolescents pensent que l'acné est due à un manque d'hygiène, d'autres pensent que l'hygiène améliore l'acné. Dans notre travail officinal nous nous rendons compte que les adolescents veulent se nettoyer le visage de manière trop fréquente et en utilisant des savons qu'ils pensent bons pour l'acné comme le Savon de Marseille qui leur semble être un produit naturel mais qui n'est cependant pas adapté à la peau d'un patient acnéique comme nous avons pu le voir précédemment. Il nous semble donc important que le pharmacien conseille à un patient sous rétinoïdes locaux un produit d'hygiène avec les conseils associés à son utilisation. C'est la raison pour laquelle nous avons jugé opportun de demander aux pharmaciens la fréquence à laquelle ils recommandaient l'utilisation d'un produit d'hygiène chez ce type de patient.

De plus, comme nous l'avons vu précédemment l'addition d'une crème hydratante à un traitement par rétinoïdes locaux permet d'augmenter l'adhésion à ce traitement en favorisant la tolérance du produit. Nous avons donc choisi de demander aux pharmaciens à

quelle fréquence ils conseillaient l'utilisation d'une crème hydratante chez ce type de patient.

3 Face à un(e) patient(e) comme Hugo, à quelle fréquence conseillez-vous l'utilisation :

↳ d'un produit d'hygiène ?

Jamais	Rarement	Si le patient demande	Souvent	Toujours
<input type="checkbox"/>				

↳ d'une crème hydratante ?

Jamais	Rarement	Si le patient demande	Souvent	Toujours
<input type="checkbox"/>				

Figure n° 12 : Troisième question

➤ Quatrième question

Dans la continuité de la question précédente, il nous a semblé intéressant de tester les connaissances des pharmaciens quant aux produits d'hygiène pouvant être utilisés chez les patients sous rétinoïdes locaux. En effet, comme nous l'avons vu précédemment il est recommandé de privilégier des produits sans savon, ne contenant ni alcool ni antiseptique afin de ne pas agresser la peau déjà fragilisée par le traitement. Nous avons donc réalisé une question à choix multiples comprenant les produits pouvant être utilisés : « un syndet » et « une eau micellaire » ainsi que ceux ne devant pas être utilisés : « un savon liquide ou solide », « une lotion alcoolique », « un antiseptique ».

4 Hugo vous demande un produit d'hygiène, que pouvez-vous lui conseiller ? (Plusieurs réponses possibles)

- Un syndet
- Un savon liquide ou solide
- Une eau micellaire
- Une lotion alcoolique
- Un antiseptique

Figure n° 13 : Quatrième question

3.1.1.1.2. Deuxième partie du questionnaire

Nous avons consacré la seconde partie de notre questionnaire à l'isotrétinoïne utilisée par voie orale. Nous avons choisi de réaliser des questions en lien avec le document d'aide pour la délivrance qui a été envoyé aux pharmaciens en 2015 et que nous avons présenté précédemment. Les questions s'articulent donc autour de la prévention des risques au cours du traitement et surtout sur la prévention des grossesses sous isotrétinoïne.

Dans cette partie nous avons donc choisi de présenter une ordonnance pour une femme que nous avons prénommé Anna à laquelle a été prescrit de l'Isotrétinoïne 10 mg en capsule molle.

Anna se présente avec une ordonnance contenant le produit suivant : Isotrétinoïne 10 mg capsule molle

Figure n° 14 : Aperçu de notre questionnaire papier

➤ Cinquième question

Dans le Guide du pharmacien pour la délivrance de l'isotrétinoïne orale une partie est consacrée aux « autres précautions d'utilisation ». Une liste, présentée ci-dessous, rappelle au pharmacien quels points devraient être stipulés aux patients lors du traitement par isotrétinoïne orale

AUTRES PRECAUTIONS D'UTILISATION

Il convient d'informer tous les patients de :

- Ne pas prendre des tétracyclines au cours du traitement par isotrétinoïne orale (en raison du risque de survenue d'hypertension intracrânienne).
- Éviter l'exposition au soleil et, le cas échéant, d'utiliser une protection solaire (SPF > 15).
- Éviter l'application topique de produits kératolytiques ou exfoliants.
- Ne pas prendre des compléments vitaminés contenant de la vitamine A ou des bêta carotènes.

- Conseiller aux porteurs de lentilles de contact d'utiliser des larmes artificielles ou de porter des lunettes pendant le traitement.
- Éviter la pratique d'une activité physique intense pendant le traitement.
- Éviter l'épilation à la cire pendant le traitement et pendant au moins 6 mois après son arrêt. Éviter également la dermabrasion chirurgicale ou au LASER (technique utilisée pour lisser la peau afin de réduire les cicatrices et les signes du vieillissement). Ces pratiques peuvent entraîner des cicatrices, une hypo ou hyperpigmentation (décoloration ou coloration marquée) de la peau ou une desquamation de l'épiderme.

Figure n° 15 : extraits du Guide du pharmacien pour la délivrance de l'isotrétinoïne orale (ANSM)

Il nous a donc semblé intéressant de tester les pharmaciens sur quelques uns de ces points à éviter. Nous avons choisi, afin que cela soit plus interactif de présenter la question comme s'il s'agissait de demandes d'une patiente. Le pharmacien pouvait répondre à ces demandes de trois façons : par oui, par non, ou indiquer qu'il ne savait pas.

Nous nous sommes concentrés sur l'exfoliation, sur la pratique sportive, sur le port de lentilles et sur l'épilation à la cire puisque nous avons estimé que ces quatre points sont des pratiques courantes pour les patients qui sont donc susceptibles de s'interroger sur la faisabilité de ces activités. En ce qui concerne l'activité physique nous avons différencié l'activité physique intense de l'activité physique modérée en utilisant les termes « courir un marathon » et « courir pour son plaisir ».

5 Anna vous demande si elle peut :	Oui	A éviter	Vous ne savez pas
➤ Utiliser un exfoliant pour le visage	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
➤ Utiliser un exfoliant pour le corps	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
➤ Courir un marathon	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
➤ Courir pour son plaisir	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
➤ Porter ses lentilles de contact	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
➤ S'épiler à la cire pendant le traitement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Figure n° 16 : Cinquième question

Les réponses qui sont donc considérées comme exactes sont les suivantes :

- Utiliser un exfoliant pour le visage : « à éviter »
- Utiliser un exfoliant pour le corps : « à éviter »
- Courir un marathon : « à éviter »
- Courir pour son plaisir : « oui »
- Porter ses lentilles de contact : « à éviter »
- S'épiler à la cire pendant le traitement : « à éviter ».

➤ *Sixième question*

Nous avons ensuite entamé une partie concernant la prévention des grossesses sous isotrétinoïne et il nous a donc semblé utile de commencer par demander aux pharmaciens s'ils avaient déjà reçu des informations sur le programme de prévention des grossesses.

6 Avez-vous reçu des informations sur le programme de prévention des grossesses ? Oui Non

Figure n° 17 : Sixième question

Ensuite, nous avons décidé de tester les connaissances du pharmacien concernant la prescription et la délivrance de l'isotrétinoïne aux femmes en âge de procréer. Pour cela, nous nous sommes inspirés du tableau présenté à la fin du Guide du pharmacien pour la délivrance de l'isotrétinoïne qui résume les points importants à vérifier lors du traitement par isotrétinoïne orale et que nous avons présenté précédemment. Nous avons donc posé quatre questions sur les différents points à vérifier et nous allons maintenant les présenter.

➤ Septième question

Nous avons jugé opportun de réaliser une question concernant les médecins autorisés à prescrire l'isotrétinoïne à une femme lors de la première prescription d'une part et lors des renouvellements d'autre part. Nous avons choisi d'inscrire les médecins les plus souvent consultés par les femmes en âge de procréer à savoir le médecin généraliste et le gynécologue, ainsi que bien évidemment le dermatologue. Nous avons également ajouté une option de réponse « tout spécialiste » puisque tous les médecins sont autorisés à prescrire l'isotrétinoïne orale lors des renouvellements.

7 Quel(s) médecin(s) sont autorisé(s) à prescrire l'isotrétinoïne à une femme : (Plusieurs réponses possibles)

↳ Lors de la première prescription ?

- Médecin généraliste
- Dermatologue
- Gynécologue
- Tout spécialiste

↳ Lors des renouvellements ?

- Médecin généraliste
- Dermatologue
- Gynécologue
- Tout spécialiste

Figure n° 18 : Septième question

Ainsi, seront considérées comme exactes les réponses suivantes :

- lors de la première prescription :
 - o la réponse : « Dermatologue »
- lors des renouvellements :
 - o soit la réponse : « Médecin généraliste », « Dermatologue », « Gynécologue », « Tout spécialiste »
 - o soit la réponse : « Tout spécialiste »
 - o soit la réponse : « Médecin généraliste », « Tout spécialiste »

En effet, il est difficile de savoir si un pharmacien ayant coché uniquement « Tout spécialiste » considère que le médecin généraliste fait partie de cette expression ou non et nous avons donc préféré choisir les réponses de manière la plus favorable pour les pharmaciens.

➤ Huitième question

Puisqu'il est important que le pharmacien vérifie bien lors de la première délivrance que la patiente a signé l'accord de soins remis par le dermatologue nous avons choisi de demander aux pharmaciens s'ils effectuaient ou non ce contrôle.

- 8 Lors de la première délivrance, vérifiez-vous que la patiente a signé l'accord de soin remis par son médecin ? Oui Non

Figure n° 19 : Huitième question

➤ Neuvième question

Nous avons consacré la neuvième question de notre enquête aux délais à respecter lors du traitement par isotrétinoïne dans le cadre de la prévention des grossesses. Nous avons donc choisi de demander aux pharmaciens les trois délais importants à respecter chez une femme en âge de procréer à savoir : le délai de contraception efficace avant la mise sous isotrétinoïne, le délai maximum entre la réalisation du test de grossesse et le renouvellement par le médecin et enfin le délai maximum entre la prescription et la délivrance. Nous avons également demandé le délai pendant lequel un patient ne doit pas donner son sang après l'arrêt du traitement.

- 9 Concernant les délais à respecter dans le traitement par isotrétinoïne pouvez-vous préciser :

- Le délai de contraception efficace avant la mise sous isotrétinoïne _____
- Le délai maximum entre la réalisation du test de grossesse et le renouvellement par le dermatologue _____
- Le délai maximum entre la prescription et la délivrance chez une femme _____
- Le délai pendant lequel le patient ne doit pas donner son sang après l'arrêt du traitement. _____

Figure n° 20 : Neuvième question

Les réponses considérées comme exactes, indépendamment du fait que les durées soient inscrites en chiffres ou en lettres, seront donc :

- concernant le délai de contraception efficace avant la mise sous isotrétinoïne :
 - « 1 mois »,
 - « 28 jours » (puisque les boites de contraceptifs oraux contiennent en général une quantité de comprimés nécessaires pour 28 jours),

- « 30 jours »,
- « 31 jours »,
- « 4 semaines »,
- concernant le délai entre la réalisation du test de grossesse et le renouvellement :
 - « 3 jours »,
 - « 72 heures »,
- concernant le délai entre la prescription et la délivrance :
 - « 7 jours »,
 - « 1 semaine »,
- concernant le délai pendant lequel un patient ne doit pas donner son sang après l'arrêt du traitement :
 - « 1 mois »,
 - « 30 jours »,
 - « 31 jours »
 - « 4 semaines ».

➤ Dixième question

Rappelons que dans l'*Étude sur le respect des recommandations relatives aux tests de grossesse du programme de prévention des grossesses et de l'isotrétinoïne orale en France* publiée par l'ANSM en 2015, seulement 4 % des patientes avaient eu tous les tests de grossesse au cours de leur traitement par isotrétinoïne et 12 % n'en avaient eu aucun. Il est donc primordial que les pharmaciens contrôlent et remplissent le carnet patiente à chaque délivrance.

Ainsi, pour terminer concernant les points à vérifier dans le cadre de la prévention des grossesses sous isotrétinoïne nous avons demandé aux pharmaciens s'ils remplissent le carnet de suivi de la patiente lorsqu'ils délivrent de l'isotrétinoïne à une femme en âge de procréer. Ils pouvaient pour cela répondre « Oui », « Non », ou « Parfois ».

10 Remplissez-vous le carnet de suivi de la patiente lors d'une délivrance ? Oui Non Parfois

Figure n° 21 : Dixième question

➤ Onzième question

Dans une onzième question nous avons demandé aux pharmaciens s'ils savaient que l'isotrétinoïne peut avoir des effets indésirables psychiatriques incluant la dépression, les idées suicidaires, les tentatives de suicide et le suicide. En effet, il est stipulé dans le Guide pour la délivrance de l'isotrétinoïne orale que le pharmacien ne doit pas hésiter à diriger son patient vers le médecin prescripteur si le patient ou son entourage lui rapporte des signes dépressifs durant le traitement par isotrétinoïne.

- 11 Saviez-vous que l'isotrétinoïne peut avoir des effets indésirables psychiatriques incluant la dépression, les idées suicidaires, les tentatives de suicide, le suicide ? Oui Non

Figure n° 22 Onzième question

➤ Douzième question

Nous avons ensuite demandé aux pharmaciens s'ils savaient que les patients sous isotrétinoïne doivent effectuer un dosage des lipides sanguins et des transaminases tous les 3 mois.

- 12 Saviez-vous que les patients sous isotrétinoïne doivent effectuer un dosage des lipides sanguins et des transaminases tous les 3 mois (ou plus si besoin) ? Oui Non

Figure n° 23 : Douzième question

➤ Treizième question

Nous avons demandé aux pharmaciens s'ils avaient reçu le guide du pharmacien pour la délivrance de l'isotrétinoïne dans l'officine dans laquelle ils exercent (ou exerçaient en 2015 lors de l'envoi par l'ANSM), s'ils l'avaient lu et s'ils l'avaient à disposition dans l'officine. En effet, cet envoi du Guide du pharmacien pour la délivrance de l'isotrétinoïne fait partie, comme nous l'avons vu précédemment, des mesures mises en place par l'ANSM pour tenter de limiter au maximum le nombre de grossesses sous isotrétinoïne et il nous a donc semblé utile de nous intéresser au retour des pharmaciens concernant cet envoi.

- 13 Avez-vous reçu le guide du pharmacien pour la délivrance de l'isotrétinoïne à l'officine (émis en 2015 par l'ANSM) ? Oui Non
- L'avez-vous lu ? Oui Non
- L'avez-vous actuellement à votre disposition dans l'officine ? Oui Non

Figure n° 24 : Treizième question

➤ Quatorzième question

Enfin, pour terminer, il nous a semblé opportun de demander aux pharmaciens s'ils se souvenaient avoir délivré de l'isotrétinoïne orale récemment. En effet, on peut aisément supposer qu'un pharmacien qui a bien reçu les informations sur l'isotrétinoïne orale mais qui n'en délivre que rarement ait oublié certains points concernant les règles de délivrance de ce traitement.

- 14 Vous souvenez-vous avoir délivré de l'isotrétinoïne au cours des 6 derniers mois ? (Plusieurs réponses possibles)
- Oui à des hommes
- Oui à des femmes
- Non

Figure n° 25 : Quatorzième question

3.1.2. Méthode de recueil des informations

Nous avons choisi de réaliser notre enquête sous deux formats : papier et en ligne. Cela nous a ainsi permis de multiplier les canaux de diffusion de notre enquête pour optimiser les chances de réponses. Nous avons donc pu distribuer notre questionnaire papier lors de visites dans des officines et le diffuser par le biais de mails auprès d'un plus grand nombre de pharmaciens.

3.1.2.1. Espace et temps

Nous avons décidé de réaliser notre enquête dans les départements de l'Eure et de la Seine-Maritime. Nous avons débuté le recueil des réponses à notre questionnaire le 10 juillet 2017 et avons arrêté ce dernier le 14 septembre 2017.

3.1.2.2. Visite

Une partie de notre travail de recueil de réponses s'est déroulée sous forme de visites dans les pharmacies. Pour ce faire, nous nous rendions dans les officines et après nous être présentés nous remettions à un des pharmaciens de l'officine nos questionnaires (Annexe n°7). Si cela était possible nous attendions pour repartir immédiatement avec le questionnaire rempli par le ou les pharmaciens, sinon nous leur remettions un document indiquant les options possibles pour répondre (Annexe n°10). Lorsque les pharmaciens répondaient aussitôt, nous leur donnions automatiquement la note d'information sur les rétinoïdes que nous avons réalisé.

Nous avons à priori décidé de récolter un maximum de réponse par ce biais mais les pharmaciens n'avaient pas toujours le temps pour nous aider et nous avons eu peu de retour des questionnaires laissés dans la pharmacie pour qu'ils puissent y répondre plus tard. De plus, les pharmaciens qui répondaient devant nous avaient tendance à vouloir savoir les réponses aux questions avant de répondre mais cela aurait biaisé les réponses. Nous avons donc ensuite privilégié la collecte de réponses par le biais d'un document en ligne (Annexe n°8).

3.1.2.3. En ligne

Nous avons choisi de favoriser le contact par mail permettant d'accéder à notre questionnaire en ligne facilement et rapidement. Nous avons donc réalisé un texte type pour permettre un envoi uniforme à l'ensemble des pharmaciens. Ce texte est disponible en Annexe n°11.

Dans un premier temps, nous avons choisi d'envoyer personnellement des mails dans différentes pharmacies. Nous avons pu obtenir par le biais d'un pharmacien la liste des mails des pharmaciens appartenant au groupement de pharmaciens Unipharm. Nous avons ainsi contacté 110 pharmaciens. Nous avons également pu obtenir une liste de mails de pharmaciens ayant effectué des déclarations auprès de la pharmacovigilance et nous avons ainsi pu contacter 30 pharmaciens. Ensuite, 30 jeunes diplômés ont pu être contactés pour répondre à ce questionnaire.

Ensuite, notre questionnaire a été envoyé par mail à l'ensemble des pharmacies d'Eure et de Seine-Maritime par le biais d'un syndicat de pharmaciens. Cela correspond à un nombre total de 509 pharmacies (361 en Seine-Maritime et 148 dans l'Eure) soit 638 pharmaciens titulaires et 709 pharmaciens adjoints. Ainsi, nous pouvons supposer qu'au moins un pharmacien dans chaque pharmacie d'Eure et de Seine-Maritime a eu connaissance de notre enquête et que, même si l'ensemble de ces pharmaciens n'ont pas répondu à notre sollicitation certains auront peut-être eu l'envie de s'informer sur les rétinoïdes du fait de notre sollicitation.

3.2. Résultats

Nous avons totalisé 122 réponses sur une période de 66 jours réparties comme suit :

- 100 réponses via le formulaire en ligne,
- 22 réponses via le formulaire papier.

64 pharmaciens ont souhaité recevoir la note d'information sur les rétinoïdes et les résultats de notre étude ce qui représente 52,5% de la totalité des pharmaciens ayant répondu à notre questionnaire.

Le tableau récapitulatif de l'ensemble des réponses des pharmaciens est disponible en Annexe n°12.

3.2.1. Résultats concernant la partie sur les rétinoïdes locaux

3.2.1.1. Facteurs susceptibles d'induire ou d'aggraver l'acné

100% des pharmaciens ayant répondu à notre questionnaire ont répondu à cette question.

Les pharmaciens pouvaient répondre plusieurs items à cette question. Nous avons donc choisi de représenter les combinaisons de réponses des pharmaciens dans un tableau que voici :

Combinaisons de réponses	Nombre de pharmaciens ayant donné la combinaison
Dysfonctionnement hormonal + alimentation	30
Antécédents familiaux d'acné + alimentation + dysfonctionnement hormonal	20
Antécédents familiaux d'acné + dysfonctionnement hormonal	18
Dysfonctionnement hormonal	14
Dysfonctionnement hormonal + alimentation + autre	14
Dysfonctionnement hormonal + autre	9
Antécédents familiaux d'acné + alimentation + dysfonctionnement hormonal + autre	7
Antécédents familiaux d'acné + autre	3
Alimentation + autre	2
Antécédents familiaux d'acné + dysfonctionnement hormonal + autre	2
Antécédents familiaux d'acné + alimentation	2
Antécédents familiaux d'acné	1

Tableau n° 18 : Représentation des combinaisons de réponses données par les pharmaciens concernant la question : « quels facteurs sont susceptibles d'induire ou d'aggraver l'acné ? »

De plus, si on s'intéresse aux réponses par item, on constate que pour 93% des pharmaciens interrogés (n = 114) l'acné pouvait être induite ou aggravée par un dysfonctionnement hormonal. Pour 61% des pharmaciens interrogés, l'alimentation jouait un rôle dans l'induction ou l'aggravation de l'acné. Enfin, pour 43% des pharmaciens interrogés (n = 53) les antécédents familiaux d'acné étaient un facteur de risque de développer de l'acné.

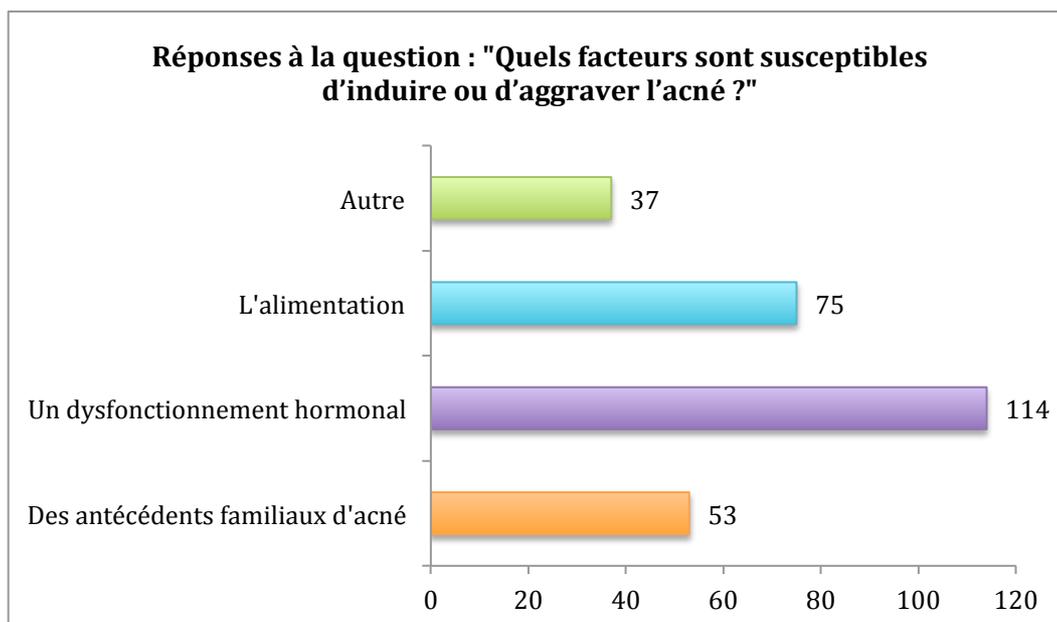


Figure n° 26 : Diagramme en barre représentant le nombre de réponses par items à la question concernant les facteurs susceptibles d'induire ou d'aggraver l'acné

Analysons maintenant les réponses données par les pharmaciens dans la catégorie « Autre ». Le tableau suivant résume les réponses qui ont été apportées par les pharmaciens.

Facteurs « autres » indiqués par les pharmaciens	Nombre
Soleil	22
Mauvaise hygiène, hygiène, produits d'hygiène non adaptés	11
Stress / Anxiété	5
Soins inadaptés, produits cosmétiques inadaptés	4
Pollution / Facteurs environnementaux / Certains métiers	4
Acné induite (effet indésirable médicamenteux)	3
Tabac	2
Tendance au surpoids	1
Activité physique	1
Fatigue	1
Mauvaise hydratation de la peau	1

Tableau n° 19 : Facteurs « Autres » susceptibles d'induire ou d'aggraver l'acné pour les pharmaciens interrogés

3.2.1.2. Amélioration de l'acné après la mise sous rétinoïdes locaux

100% des pharmaciens ayant répondu à notre questionnaire ont répondu à cette question.

19 pharmaciens soit 15,6% des répondants ont indiqué que, selon eux, l'amélioration de l'acné après la mise sous rétinoïdes locaux est perceptible après une à deux semaines. 47 pharmaciens soit 38% ont quant à eux indiqué que l'amélioration de l'acné est perceptible à partir de la troisième semaine. Enfin, 46% des pharmaciens (n = 56) ont indiqué que la perception de l'amélioration de l'acné aura lieu 1 à 2 mois après la mise sous rétinoïdes locaux.

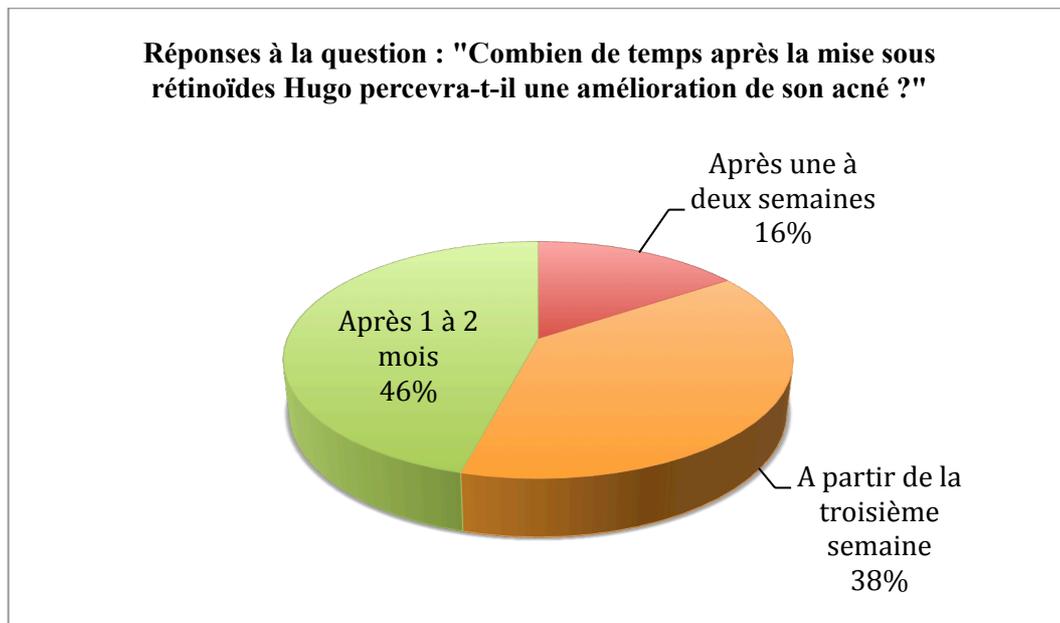


Figure n° 27 : Graphique représentant les réponses des pharmaciens à la question concernant le délai nécessaire avant de percevoir une amélioration de l'acné lors de la mise sous rétinoïdes locaux

3.2.2. Conseils associés en matière d'hygiène et d'hydratation

À la question : « A quelle fréquence conseillez-vous l'utilisation d'un produit d'hygiène ? », 100% des pharmaciens ont donné leur réponse. 62% des pharmaciens (n = 75) ont indiqué qu'ils conseillaient toujours l'utilisation d'un produit d'hygiène face à un patient se présentant au comptoir avec une ordonnance pour un rétinoïde local dans le

traitement de l'acné. 32% (n = 39) ont indiqué conseiller « souvent » un produit d'hygiène. 4% (n = 5) le conseillaient seulement si le patient le leur demande, 2% (n = 3) le conseillaient rarement et aucun pharmacien n'a indiqué qu'il ne conseillait jamais de produit d'hygiène face à un patient comme celui que nous avons présenté.

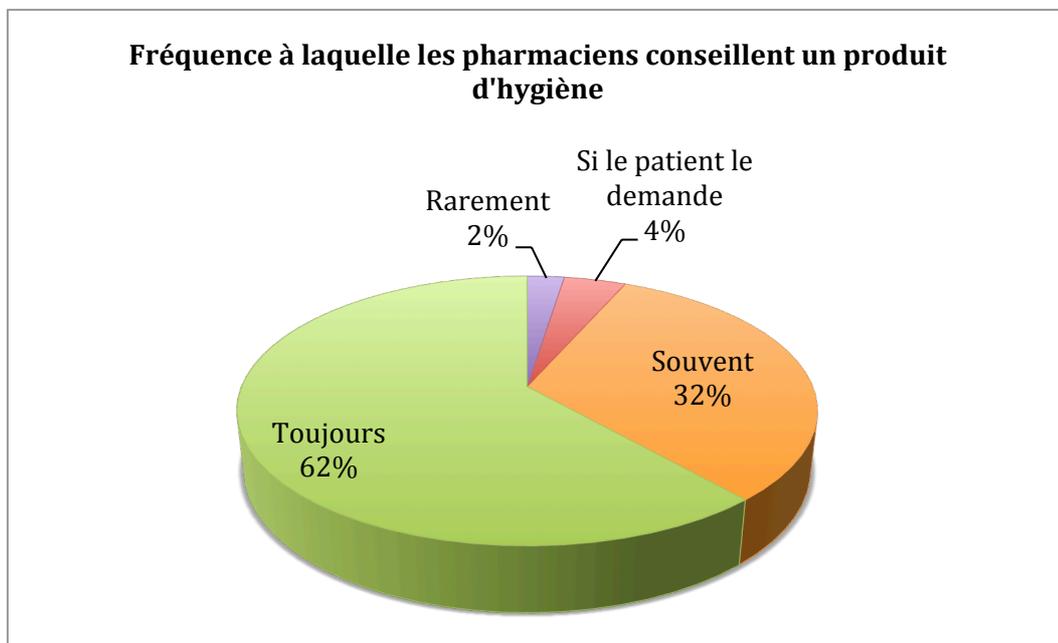


Figure n° 28 : Graphique représentant les réponses des pharmaciens à la question concernant la fréquence à laquelle ils conseillent un produit d'hygiène à un patient sous rétinoïdes locaux

Ensuite, à la question concernant la fréquence à laquelle les pharmaciens conseillent l'utilisation d'une crème hydratante chez un patient atteint d'acné et traité par rétinoïdes locaux, 121 pharmaciens sur les 122 interrogés ont donné leur réponse. Sur ces 121 pharmaciens, 62% (n = 75) ont indiqué toujours conseiller l'utilisation d'une crème hydratante. 26% (n = 32) la conseillaient souvent, 5% (n = 6) seulement si le patient le demande, 7% (n = 8) rarement et aucun pharmacien n'a indiqué ne jamais conseiller l'utilisation d'une crème hydratante.

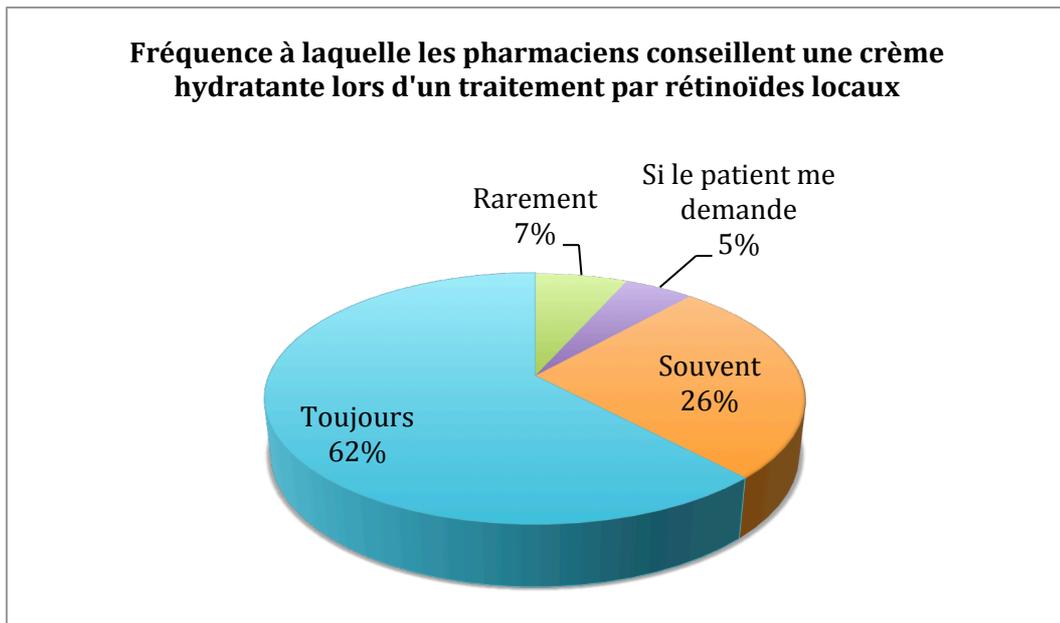


Figure n° 29 : Graphique représentant les réponses des pharmaciens à la question concernant la fréquence à laquelle ils conseillent une crème hydratante à un patient sous rétinoïdes locaux

Si nous croisons les réponses à ces deux questions, 63 pharmaciens, soit 52% des répondants, ont indiqué conseiller « toujours » l'utilisation d'un produit d'hygiène et d'une crème hydratante.

Ensuite, concernant les produits d'hygiène qui peuvent être conseillés chez un patient acnéique traité par rétinoïdes locaux, 100% des pharmaciens interrogés ont donné leur avis. Les pharmaciens pouvaient donner plusieurs réponses. Ainsi, 88% des pharmaciens (n = 108) ont indiqué qu'un syndet pouvait être conseillé, 14% (n = 17) un savon liquide ou solide, 63% (n = 77) une eau micellaire, aucun une lotion alcoolique et 7% (n = 8) un antiseptique. Si on analyse les résultats en considérant les réponses suivantes :

- bonne réponse : « syndet – eau micellaire »,
- réponse incomplète : « syndet » ou « eau micellaire »,
- mauvaise réponse : toute autre réponse,

on en déduit les résultats suivants :

- 48% des pharmaciens (n = 59) ont donné la bonne réponse,
- 32% (n = 39) ont donné une réponse incomplète (n = 31 ont répondu « syndet » seul et n = 8 ont répondu « eau micellaire » seul),
- 20% (n = 24) ont donné la mauvaise réponse à la question.

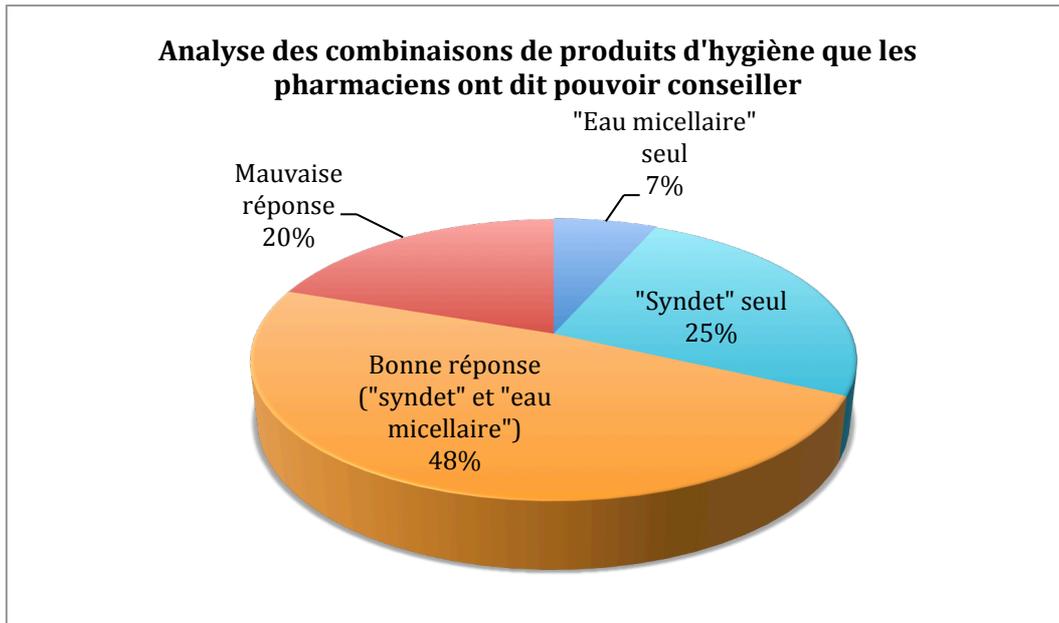


Figure n° 30 : Graphique analysant la justesse des réponses des pharmaciens à la question concernant les produits qu'ils peuvent conseiller pour l'hygiène d'un patient atteint d'acné juvénile

Les mauvaises réponses qui ont été données étaient les suivantes :

- « Un syndet » et « Un savon liquide ou solide » (n = 8),
- « Un savon liquide ou solide » et « Une eau micellaire » (n = 4),
- « Un syndet » et « Un antiseptique » (n = 4),
- « Un syndet », « Un savon liquide ou solide » et « Une eau micellaire » (n = 3),
- « Un syndet » et « Une eau micellaire » et « Un antiseptique » (n = 3).
- « Un savon liquide ou solide » (n = 1),
- « Un savon liquide ou solide » et « Un antiseptique » (n = 1).

Parmi les 75 pharmaciens qui ont indiqué toujours conseiller l'utilisation d'un produit d'hygiène, 13 ont donné la mauvaise réponse (17%) à la question concernant les produits pouvant être conseillés, 27 (36%) ont donné une réponse incomplète et 35 (47%) ont donné la bonne réponse.

3.2.3. Résultats concernant la partie sur l'isotrétinoïne orale

3.2.3.1. Précautions d'emploi générales liées à l'isotrétinoïne

Concernant les actions qui sont à éviter au cours du traitement par isotrétinoïne orale, les réponses ont été les suivantes :

- 93% des pharmaciens savaient qu'il faut éviter l'utilisation d'exfoliants pour le visage durant le traitement par isotrétinoïne,
- 80% des pharmaciens savaient qu'il faut éviter l'utilisation d'exfoliants pour le corps,
- 54% des pharmaciens savaient qu'il faut éviter de courir un marathon durant le traitement par isotrétinoïne,
- 86% des pharmaciens savaient qu'il est possible de pratiquer une activité physique modérée,
- 83% des pharmaciens savaient qu'il est préférable d'éviter de porter des lentilles de contact durant le traitement par isotrétinoïne,
- 79% des pharmaciens savaient qu'il faut éviter de s'épiler à la cire durant le traitement par isotrétinoïne.

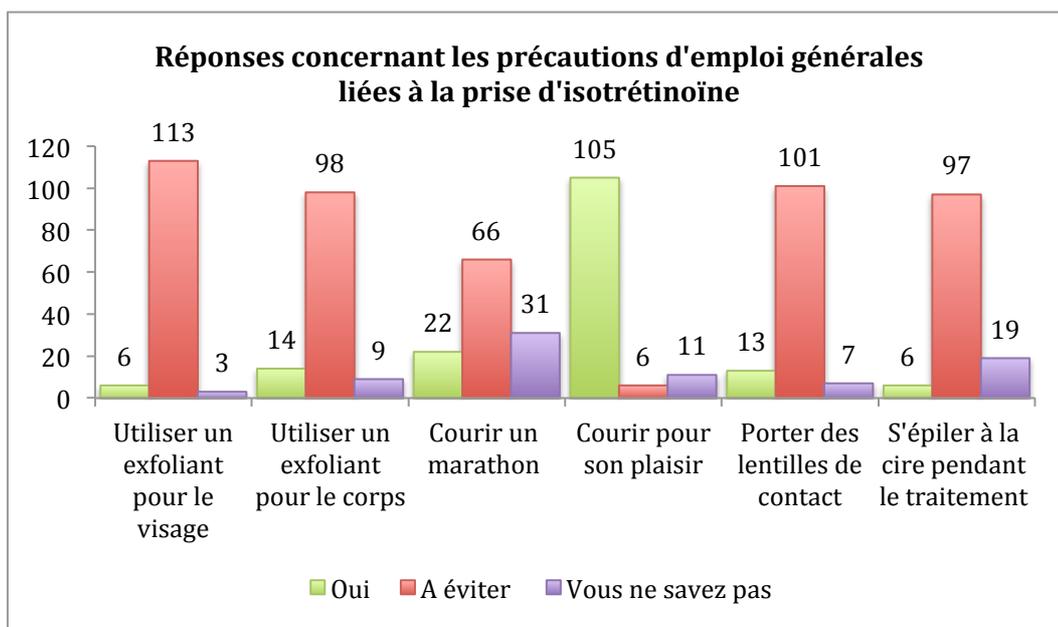


Figure n° 31 : Diagramme en barres représentant les réponses des pharmaciens à la question concernant les précautions d'emploi générales liées au traitement par isotrétinoïne

Nous pouvons noter qu'un pharmacien n'a pas répondu concernant l'exfoliant pour le corps, 3 concernant le marathon, et un concernant le port des lentilles de contact. Nous avons choisi d'exploiter les résultats en nous basant sur les réponses réellement données mais nous aurions également pu considérer que cette absence de réponse pouvait être considérée comme un « vous ne savez pas ».

Si nous croisons les données des 6 précautions d'emploi, 37 pharmaciens sur les 119 ayant répondu ont donné les bonnes réponses à chaque précaution d'emploi.

3.2.3.2. Programme de prévention des grossesses

Tout d'abord, 78% des pharmaciens interrogés ont indiqué avoir déjà reçu des informations concernant le Programme de Prévention des Grossesses (PPG) sous isotrétinoïne. 22% des pharmaciens ont indiqué ne pas avoir reçu d'informations sur le PPG.

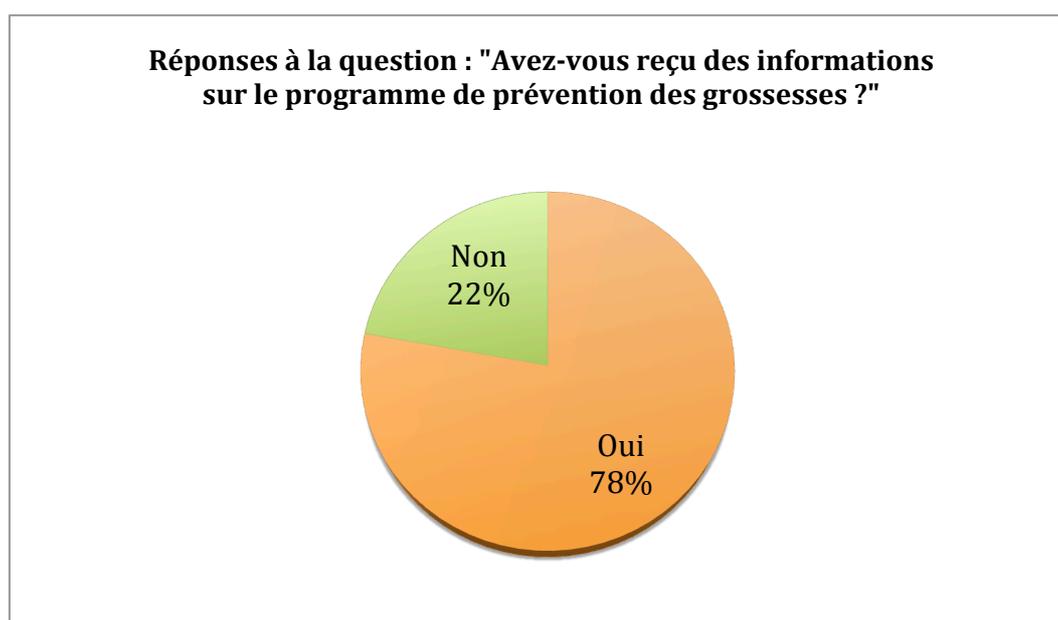


Figure n° 32 : Graphique représentant les réponses des pharmaciens à la question concernant les informations sur le PPG

➤ Médecins prescripteurs de l'isotrétinoïne

Sur les 122 pharmaciens ayant répondu à la question concernant les médecins prescripteurs de l'isotrétinoïne, 92% (n = 113) ont indiqué que seul le dermatologue est autorisé à prescrire l'isotrétinoïne lors de la première prescription. 5% (n = 6) ont indiqué que les dermatologues et gynécologues sont autorisés à prescrire l'isotrétinoïne lors de la

première prescription. 1 pharmacien a indiqué que le médecin généraliste et le dermatologue sont autorisés à prescrire l'isotrétinoïne lors de la première prescription et 2 ont indiqué que tous les spécialistes y sont autorisés.

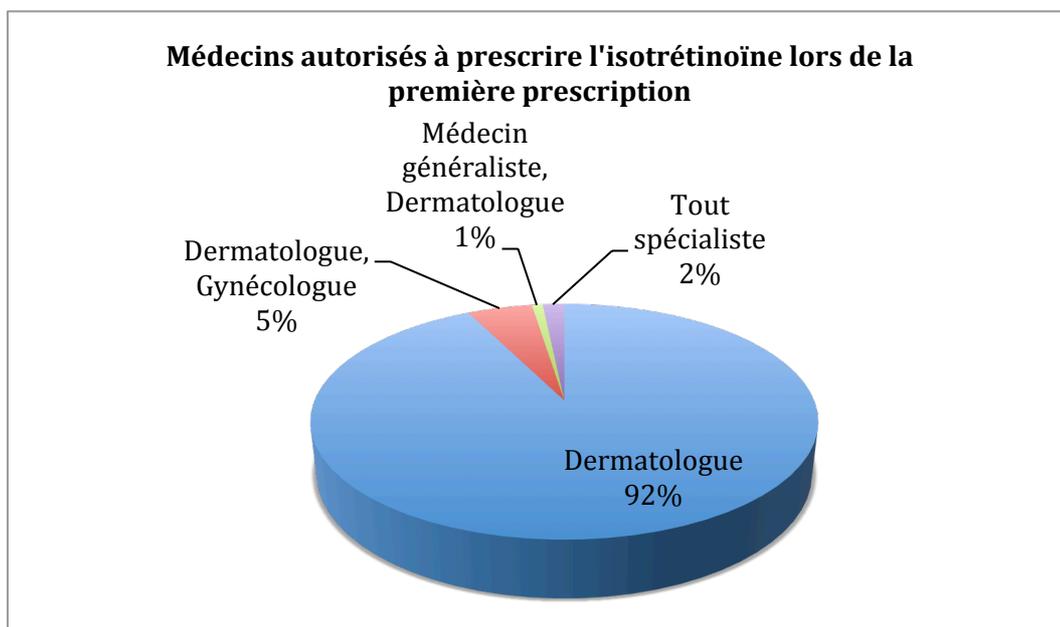


Figure n° 33 : Graphique représentant les réponses des pharmaciens concernant les médecins autorisés à prescrire l'isotrétinoïne lors de la première prescription

En ce qui concerne la prescription lors des renouvellements mensuels d'isotrétinoïne, les résultats sont les suivants :

- 21% des pharmaciens (n = 26) ont répondu : « Médecin généraliste, Dermatologue, Gynécologue, Tout spécialiste »,
- 21% (n = 26) ont répondu : « Médecin généraliste, Dermatologue »,
- 21% (n = 24) ont répondu que seul le dermatologue est autorisé à prescrire l'isotrétinoïne lors des renouvellements,
- 14% (n = 17) ont répondu que seul le médecin généraliste est autorisé à prescrire l'isotrétinoïne lors des renouvellements,
- 10% (n = 12) ont répondu : « Médecin généraliste, Dermatologue, Gynécologue »,
- 8% des pharmaciens (n = 10) ont indiqué que tout spécialiste peut prescrire l'isotrétinoïne lors des renouvellements,
- 4 pharmaciens ont répondu « Médecin généraliste et Tout spécialiste »,
- et enfin, 2 pharmaciens ont répondu : « Dermatologue, Gynécologue ».

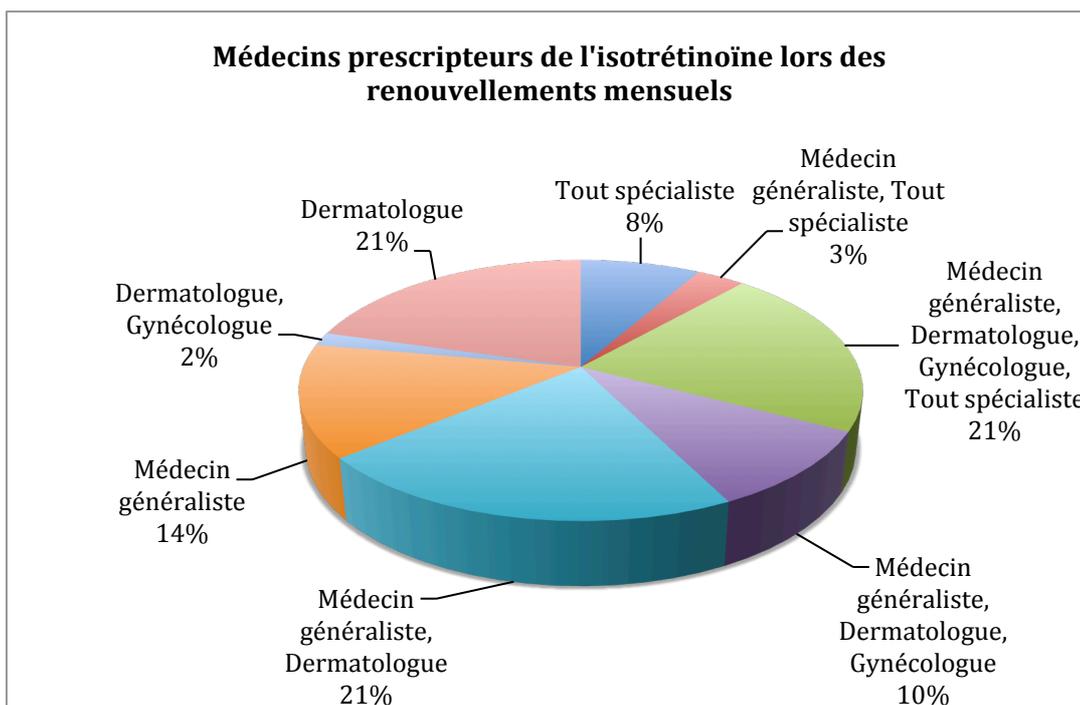


Figure n° 34 : Graphique représentant les réponses des pharmaciens concernant les médecins autorisés à prescrire l'isotrétinoïne lors des renouvellements mensuels du traitement

Si nous nous intéressons ici aussi aux résultats de façon binaire, sous la forme « bonne réponse » ou « mauvaise réponse » nous trouvons que 40 pharmaciens, soit 33% des répondants connaissaient les médecins autorisés à prescrire l'isotrétinoïne lors des renouvellements quand 82 pharmaciens, soit 67% des répondants ont mal répondu à cette question.

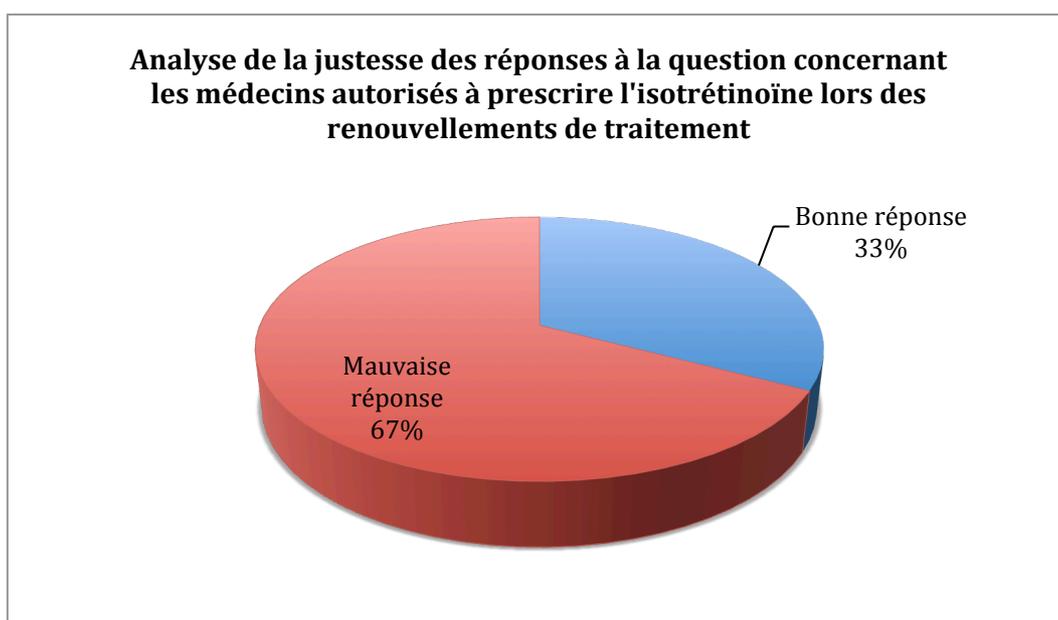


Figure n° 35 : Graphique représentant la justesse des réponses des pharmaciens à la question concernant le renouvellement du traitement par isotrétinoïne orale

➤ Accord de soin dans le cadre du PPG

89% (n = 108) des pharmaciens ont indiqué qu'ils vérifiaient que la patiente a bien signé l'accord de soin lors de la première délivrance. 11% (n = 13) ont répondu ne pas vérifier que la patiente a signé l'accord de soins.

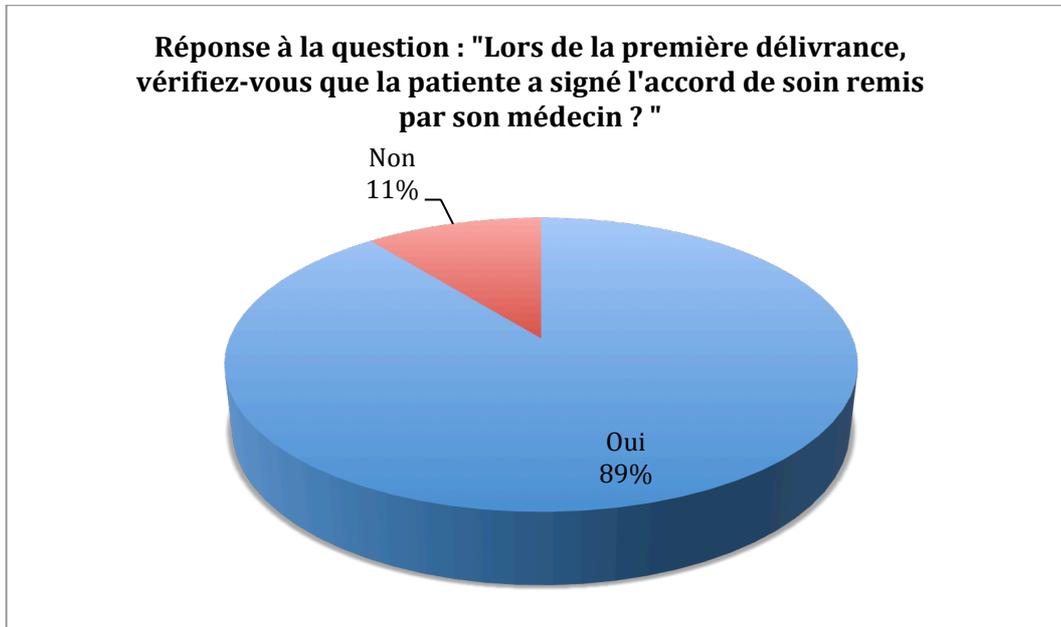


Figure n° 36 : Graphique représentant les réponses des pharmaciens à la question leur demandant s'ils vérifient que la patiente a signé l'accord de soin lors de la première délivrance de l'isotrétinoïne

➤ Délais au cours du traitement par isotrétinoïne orale

- Délai de contraception efficace avant la mise sous isotrétinoïne :

120 pharmaciens ont répondu à cette question. 71% des pharmaciens ont donné la réponse exacte à la question : il faut un délai de 1 mois de contraception efficace avant la mise sous isotrétinoïne. 2% des pharmaciens ont indiqué qu'ils ne connaissaient pas le délai de contraception efficace. 7% pensaient qu'il fallait attendre moins d'un mois après la mise en place de la contraception pour pouvoir débuter le traitement par isotrétinoïne. Les réponses données par les pharmaciens pensant que le délai est inférieur à un mois sont les suivantes : 8 jours (n = 1) ; 7 jours (n = 3) ; 3 semaines (n = 1) ; 15 jours (n = 2) ; 10 jours (n = 1) ; 1 jour (n = 1). Un pharmacien a répondu que le délai de contraception efficace avant la mise sous isotrétinoïne était : « Le délai nécessaire à son efficacité ». Nous ne considérons pas cette réponse comme exacte étant donné que cette réponse est

imprécise. 19% des pharmaciens interrogés pensaient qu'il faut attendre plus d'un mois entre la mise en place de la contraception et celle de l'isotrétinoïne orale. Leurs réponses étaient les suivantes : 6 semaines (n = 3) ; 6 mois (n = 2) ; 3 mois (n = 15) ; 2 mois (n = 3).

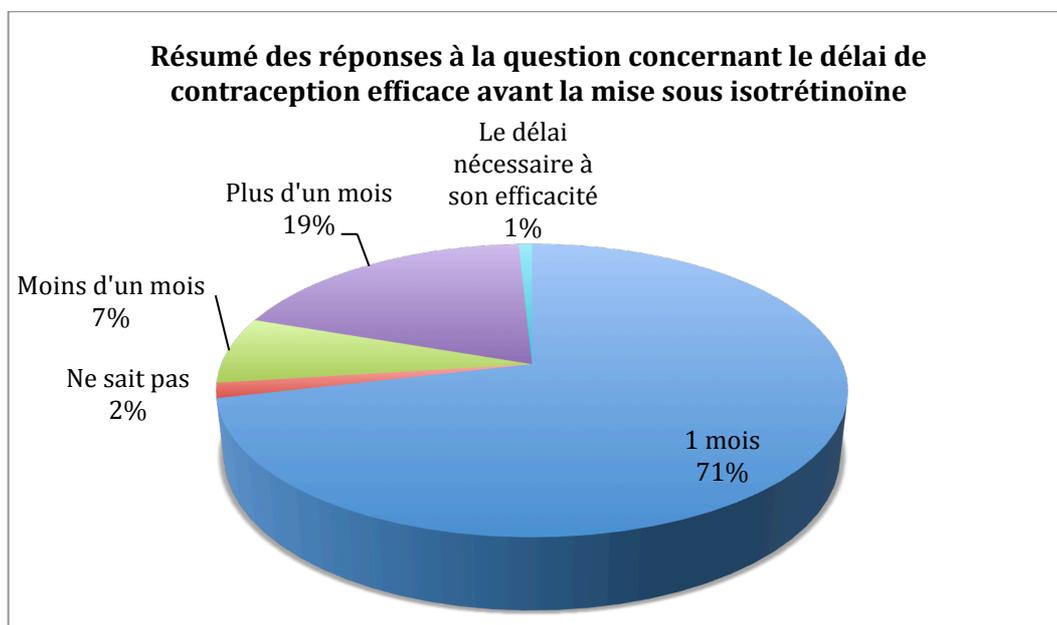


Figure n° 37 : Graphique représentant les réponses des pharmaciens à la question leur demandant de renseigner le délai de contraception efficace avant la mise sous isotrétinoïne

- Délai maximal entre la réalisation du test de grossesse et la prescription :

121 pharmaciens ont répondu à cette question. 74% d'entre eux ont donné la bonne réponse concernant le délai maximal entre la réalisation du test de grossesse et la prescription : 3 jours. 8% pensaient que le délai maximal est inférieur à trois jours. Leurs réponses étaient les suivantes : 1 jour (n = 5) ; 48h (n = 3) ; 0 jour (n = 1). 18% des pharmaciens interrogés ont indiqué que le délai maximal est supérieur à trois jours. Leurs réponses étaient les suivantes : 1 mois (n = 3) ; 1 semaine (n = 12) ; 15 jours (n = 1) ; 4 jours (n = 1) ; 5 jours (n = 2) ; 6 jours (n = 1) ; 8 jours (n = 2).

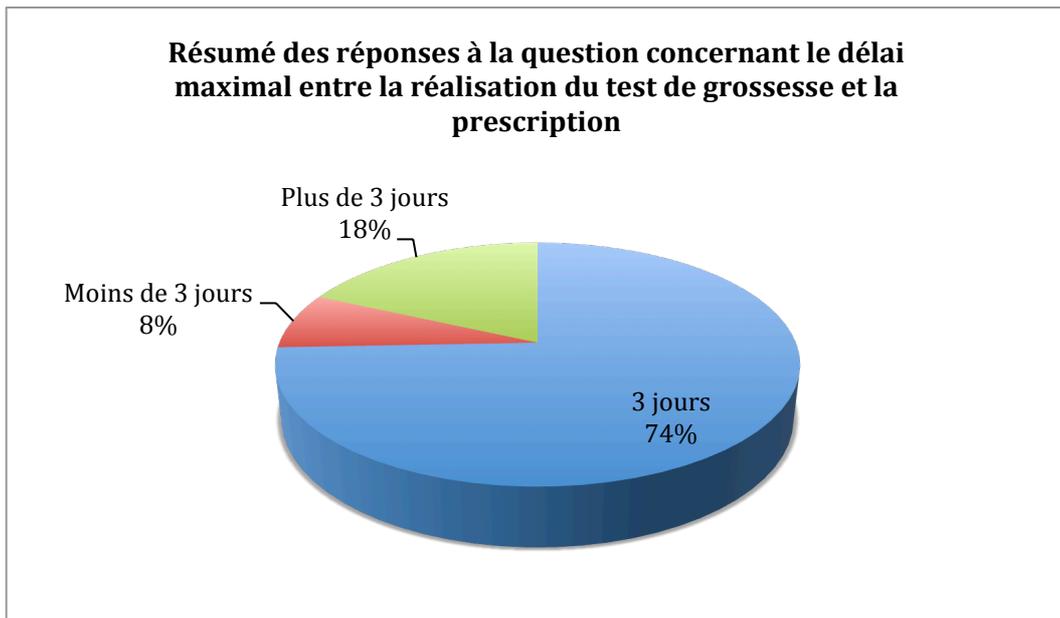


Figure n° 38 : Graphique représentant les réponses des pharmaciens à la question leur demandant de renseigner le délai maximal entre la réalisation du test de grossesse et la prescription

- Délai maximal entre la prescription et la délivrance :

121 pharmaciens ont répondu à cette question. 62% d'entre eux ont donné la bonne réponse concernant le délai maximal entre la prescription et la délivrance : 7 jours. 31% pensaient que le délai maximal est inférieur à sept jours. Leurs réponses étaient les suivantes : 1 jour (n = 1) ; 48h (n = 4) ; 3 jours (n = 28) ; 4 jours (n = 1) ; 5 jours (n = 2) ; 6 jours (n = 1). 7% des pharmaciens interrogés ont indiqué que le délai maximal est supérieur à sept jours. Leurs réponses étaient les suivantes : 1 mois (n = 4) ; 8 jours (n = 1) ; 3 mois (n = 2) ; « 7 jours après le test » (n = 1) ; 15 jours (n = 1).

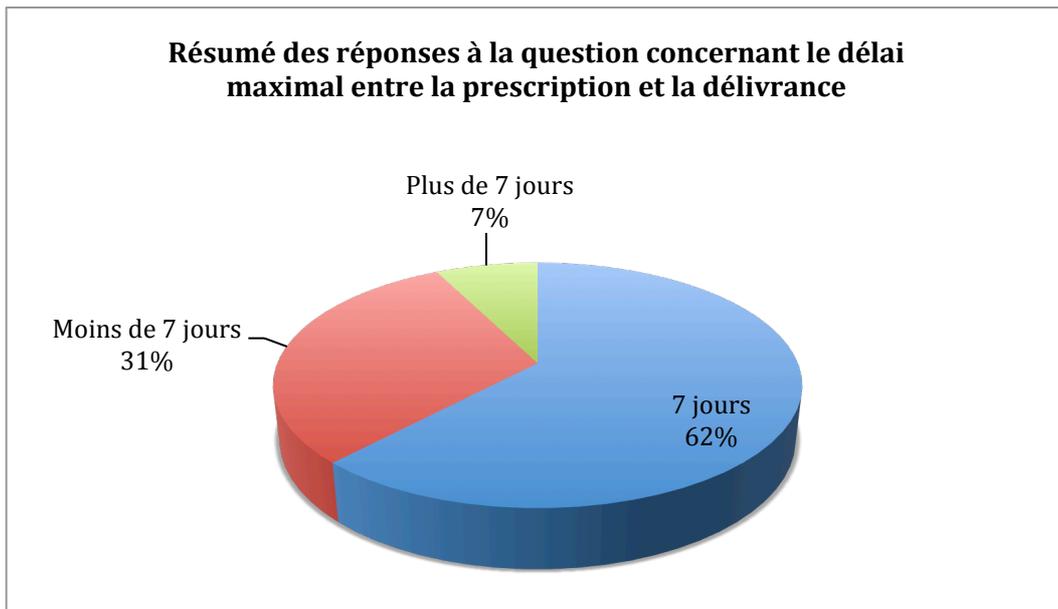


Figure n° 39 : Graphique représentant les réponses des pharmaciens à la question leur demandant de renseigner le délai maximal entre la prescription et la délivrance de l'isotrétinoïne orale

- Durée pendant laquelle les patients ne doivent pas donner leur sang après l'arrêt du traitement par isotrétinoïne :

107 pharmaciens sur les 122 interrogés ont répondu à cette question, 12,3% des pharmaciens interrogés ne se sont donc pas prononcés concernant ce délai. Nous pouvons donc supposer que 12,3% des pharmaciens ne connaissaient pas la durée pendant laquelle les patients ne doivent pas donner leur sang après l'arrêt du traitement par isotrétinoïne. 21% des 107 pharmaciens (n = 23) ayant répondu à la question ont donné la bonne réponse concernant la durée pendant laquelle les patients ne doivent pas donner leur sang après l'arrêt du traitement : 1 mois. 55%, des pharmaciens ayant répondu à la question, pensaient que la durée est supérieure à un mois. Leurs réponses étaient les suivantes : 3 mois (n = 26) ; 6 mois (n = 13) ; 1 an (n = 9) ; 2 mois (n = 3) ; 5 semaines (n = 2) ; 2 ans (n = 2) ; « Toujours » (n = 1) ; « Plusieurs mois » (n = 1) ; 4 mois (n = 1) ; « 1 ou 3 mois ? » (n = 1). 4% des pharmaciens interrogés ont indiqué que la durée durant laquelle les patients ne doivent pas donner leur sang est inférieure à un mois. Leurs réponses étaient les suivantes : 2 semaines (n = 3) ; 0 jour (n = 1). Enfin, 20% (n = 21) des pharmaciens ayant répondu à la question ont indiqué qu'ils ne connaissaient pas la réponse à cette question. Ainsi, si on les ajoute aux 15 pharmaciens qui n'avaient pas répondu à la question on trouve que 29,5% des pharmaciens interrogés (36 sur 122) n'ont pas donné de réponse concernant la durée pendant laquelle les patients ne doivent pas donner leur sang.

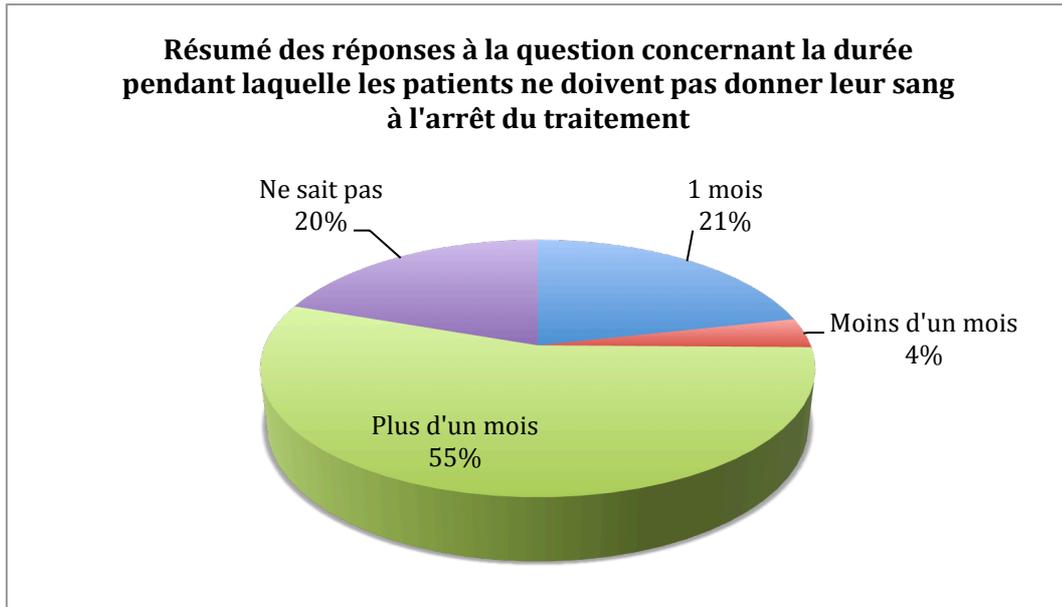


Figure n° 40 : Graphique représentant les réponses des pharmaciens à la question leur demandant de renseigner la durée pendant laquelle les patients ne doivent pas donner leur sang après l'arrêt de l'isotrétinoïne orale

Ainsi, en analysant les résultats de façon binaire (bonne ou mauvaise réponse) on obtient les valeurs suivantes :

- 71% des pharmaciens répondant savaient que les patientes traitées par isotrétinoïne doivent avoir reçu une contraception efficace un mois avant la mise sous isotrétinoïne,
- 74% savaient que les patientes disposent de trois jours entre le moment où elles réalisent le test de grossesse et la prescription par le médecin,
- 62% savaient que la patiente dispose de sept jours pour venir chercher son traitement à la pharmacie une fois la prescription établie,
- 21% savaient que les patients ne peuvent pas donner leur sang pendant un mois à compter de la date d'arrêt du traitement par isotrétinoïne.

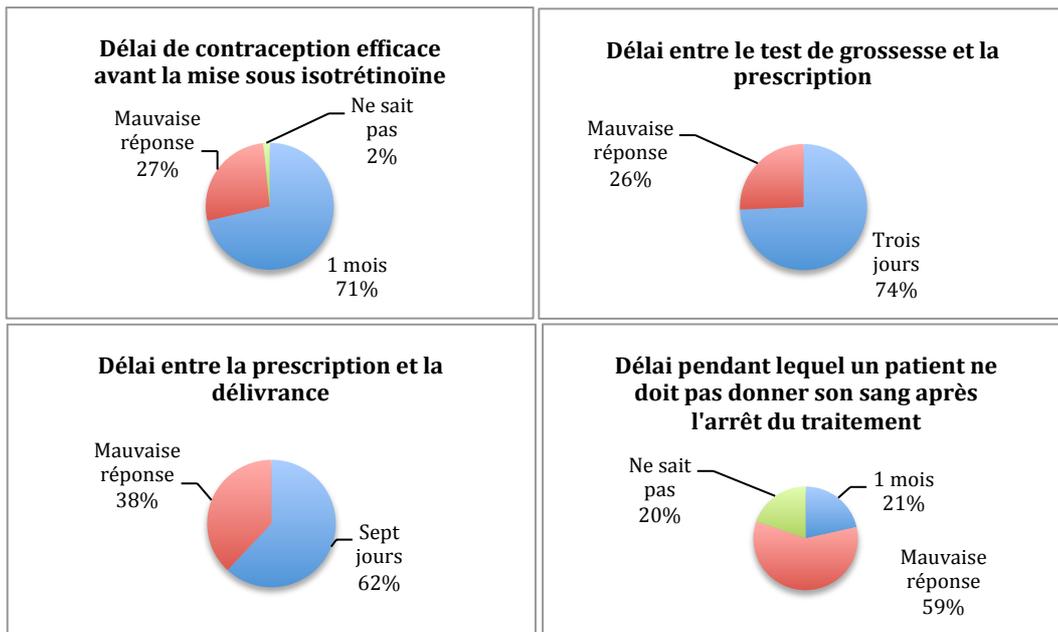


Figure n° 41 : Diagrammes résumant l'exactitude des réponses aux questions concernant les délais à respecter lors du traitement par isotrétinoïne orale

Enfin, 52,5% (n = 64) des pharmaciens interrogés connaissaient à la fois le délai à respecter entre la réalisation du test de grossesse et la prescription, de même que celui entre la prescription et la délivrance. 47,5% (n = 48) des pharmaciens interrogés connaissaient à la fois les délais précédents et le délai de contraception efficace avant la mise sous isotrétinoïne. 15 pharmaciens (12,3% des pharmaciens interrogés) connaissaient les quatre délais à respecter au cours du traitement par isotrétinoïne.

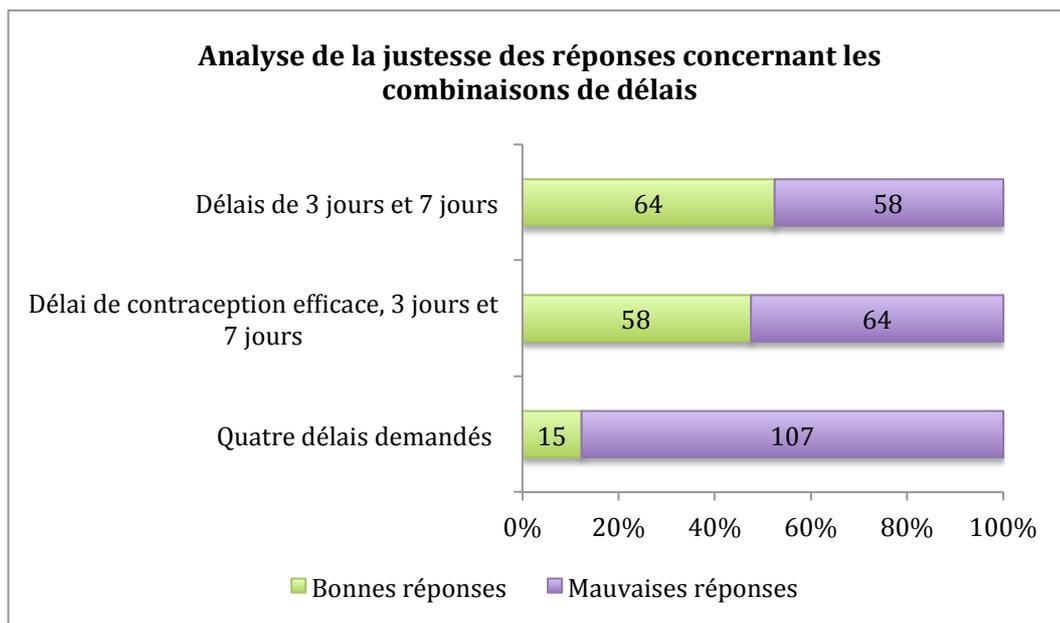


Figure n° 42 : Diagramme en barre résumant l'exactitude des réponses lors de combinaisons de questions concernant les délais à respecter lors du traitement par isotrétinoïne orale

➤ Carnet de suivi

94% des pharmaciens interrogés (n = 114) ont affirmé qu'ils remplissaient le carnet de suivi de la patiente lors de la délivrance d'isotrétinoïne orale à une femme en âge de procréer. 3% (n = 4) ont indiqué qu'ils remplissaient parfois le carnet de suivi et 3% (n = 3) ont stipulé qu'ils ne le remplissaient pas.

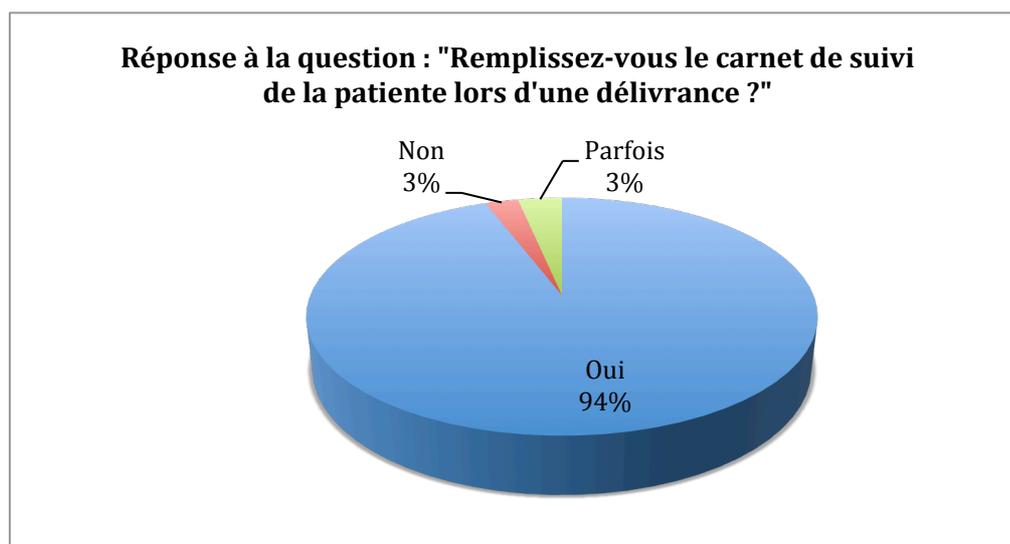


Figure n° 43 : Graphique représentant les réponses à la question concernant le remplissage du carnet de suivi de la patiente lors d'une délivrance

83,6% des pharmaciens interrogés (n = 102) ont indiqué à la fois qu'ils vérifiaient que la patiente a signé l'accord de soin et qu'ils remplissaient le carnet lors de la délivrance. Un pharmacien a indiqué qu'il ne vérifiait pas que la patiente a signé l'accord de soins et qu'il ne remplissait pas le carnet de suivi lors de la délivrance.

3.2.3.3. Isotrétinoïne et troubles psychiatriques

16% des pharmaciens interrogés (n = 20) ont indiqué ne pas savoir que l'isotrétinoïne orale peut engendrer des troubles psychiatriques.

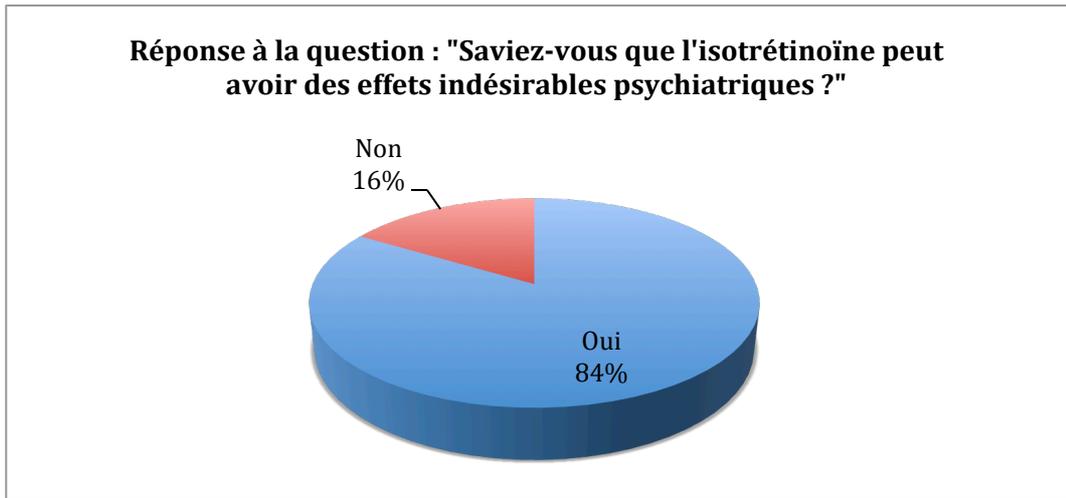


Figure n° 44 : Graphique représentant les réponses à la question concernant les effets indésirables psychiatriques au cours du traitement par isotrétinoïne

Parmi les pharmaciens ayant indiqué ne pas connaître l'existence de troubles psychiatriques sous isotrétinoïne orale, 75% ont également indiqué ne pas avoir lu le Guide du pharmacien pour la délivrance de l'isotrétinoïne. Parmi les pharmaciens ayant indiqué connaître cet effet secondaire 60% ont également indiqué ne pas avoir lu le guide du pharmacien pour la délivrance de l'isotrétinoïne orale.

3.2.3.4. Isotrétinoïne et troubles du métabolisme

30% des pharmaciens interrogés (n = 36) ont indiqué ne pas savoir que les patients traités par isotrétinoïne doivent effectuer un dosage des lipides sanguins et des transaminases tous les 3 mois (ou plus si besoin).

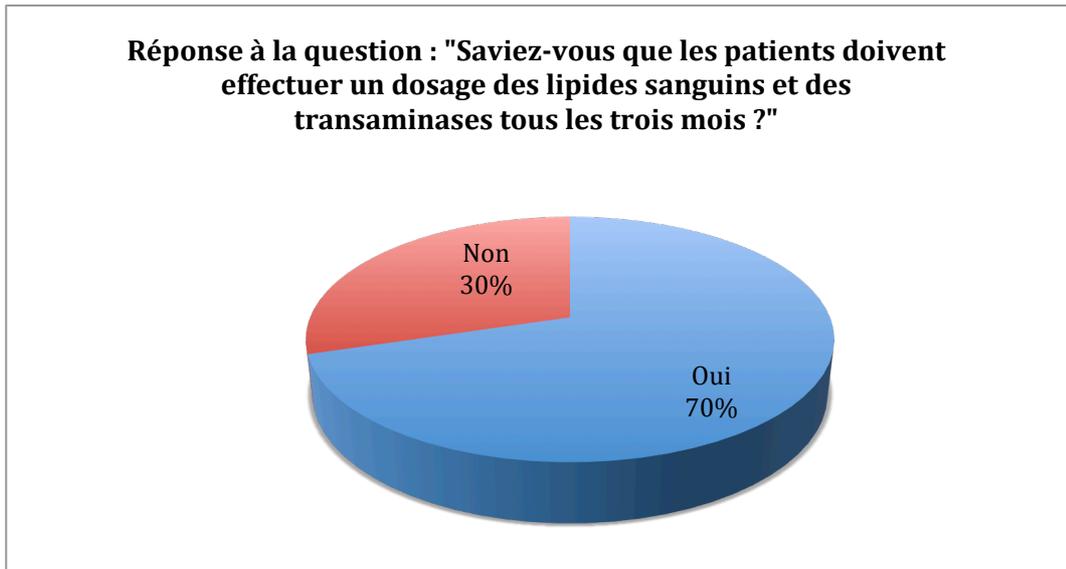


Figure n° 45 : Graphique représentant les réponses à la question concernant les dosages des lipides sanguins et des transaminases au cours du traitement par isotrétinoïne

Parmi les pharmaciens ayant indiqué ne pas savoir que les patients devaient subir un dosage des lipides sanguins et des transaminases tous les trois mois, 80% ont également indiqué ne pas avoir lu le Guide du pharmacien pour la délivrance de l'isotrétinoïne.

Parmi les pharmaciens ayant indiqué connaître cet effet secondaire (70% des pharmaciens) 49% ont indiqué ne pas avoir lu le guide du pharmacien pour la délivrance de l'isotrétinoïne orale.

3.2.3.5. Guide du pharmacien pour la délivrance de l'isotrétinoïne : Quid de l'envoi en 2015 par l'ANSM

50% des pharmaciens interrogés ont indiqué avoir reçu le guide du pharmacien pour la délivrance de l'isotrétinoïne orale lorsque ce dernier a été émis par l'ANSM en 2015.

39,8% des pharmaciens ayant répondu à la question ont dit qu'ils avaient lu le guide.

32,8% des pharmaciens ayant répondu à la question ont stipulé qu'ils avaient le guide du pharmacien pour la délivrance de l'isotrétinoïne à leur disposition dans l'officine.

Au total, 31 pharmaciens sur les 122 (= 25,4%) ayant répondu à notre étude ont indiqué avoir à la fois reçu le guide, l'avoir lu et l'avoir à leur disposition dans l'officine.

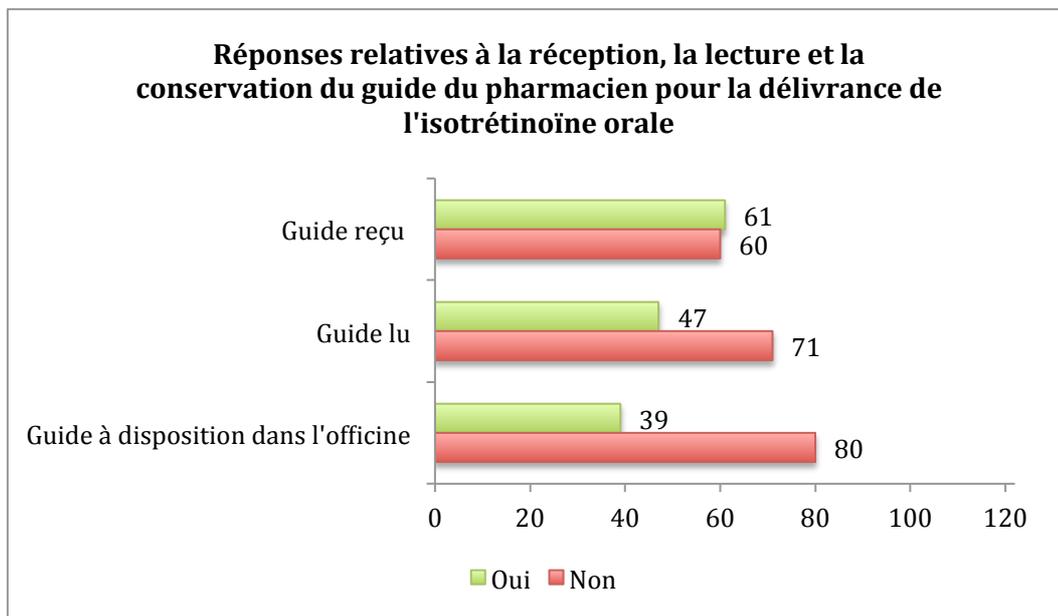


Figure n° 46 : Diagramme en barre résumant les réponses relatives à la réception, la lecture et la conservation du guide du pharmacien pour la délivrance de l'isotrétinoïne orale

Nous avons croisé les réponses à certaines questions avec le fait que les pharmaciens aient lu ou non le Guide du pharmacien pour la délivrance de l'isotrétinoïne orale. Nous avons ainsi déduit le pourcentage de pharmaciens ayant répondu juste aux questions parmi le groupe des pharmaciens qui ont dit avoir lu le guide d'une part et parmi le groupe de pharmaciens qui ont dit ne pas avoir lu le guide d'autre part. On trouve ainsi que :

- 29% des pharmaciens qui avaient lu le guide ont répondu juste à l'ensemble des précautions d'emploi générales liées à l'isotrétinoïne (14 sur les 47 pharmaciens ayant lu le guide). 29% des pharmaciens qui n'avaient pas lu le guide ont répondu juste à l'ensemble des précautions d'emploi générales liées à l'isotrétinoïne.
- 31% des pharmaciens qui avaient lu le guide ont répondu la bonne réponse aux deux items concernant les médecins autorisés à prescrire l'isotrétinoïne. Ils sont 30% à avoir bien répondu dans le groupe des pharmaciens n'ayant pas lu le guide.
- 42% des pharmaciens qui ont lu le guide connaissaient les délais à respecter lors du traitement par isotrétinoïne orale (nous avons exclu le délai concernant le don du sang en raison du faible nombre de réponses à cet item). De même, 40% des pharmaciens qui n'avaient pas lu le guide ont bien répondu à ces items.

- 61% des pharmaciens ayant lu le guide ont dit connaître à la fois le fait que l'isotrétinoïne peut induire des effets indésirables psychiatriques et qu'elle nécessite la réalisation de dosages des lipides sanguins et des transaminases tous les trois mois. Ils sont 57% dans le groupe des pharmaciens n'ayant pas lu le guide à avoir affirmé la même chose.

Lorsqu'on croise les items concernant les médecins prescripteurs et les délais (hors don du sang) on trouve que 17% des pharmaciens ayant lu le guide ont répondu juste quand 13% des pharmaciens n'ayant pas lu le guide ont eu les bonnes réponses.

Le tableau suivant résume les données que nous venons d'aborder.

	Précautions générales	Médecins prescripteurs	Délais (hors don du sang)	Effets psychiatriques + dosages sanguins connus	Combinaison médecins prescripteurs + délais
Guide du pharmacien lu	29%	31%	42%	61%	17%
Guide du pharmacien non lu	29%	30%	40%	57%	13%

Tableau n° 20 : Tableau de comparaison des réponses entre les pharmaciens ayant lu le guide du pharmacien pour la délivrance de l'isotrétinoïne et ceux ne l'ayant pas lu

3.2.3.6. Délivrance par les pharmaciens en pratique

9,8% des pharmaciens interrogés ont indiqué ne pas se souvenir avoir délivré de l'isotrétinoïne au cours des 6 derniers mois. 17,2% des pharmaciens interrogés n'ont délivré de l'isotrétinoïne qu'à des hommes. Ainsi, 27% des pharmaciens interrogés n'avaient pas été confrontés à la délivrance d'isotrétinoïne à une femme dans les six mois ayant précédé notre étude.

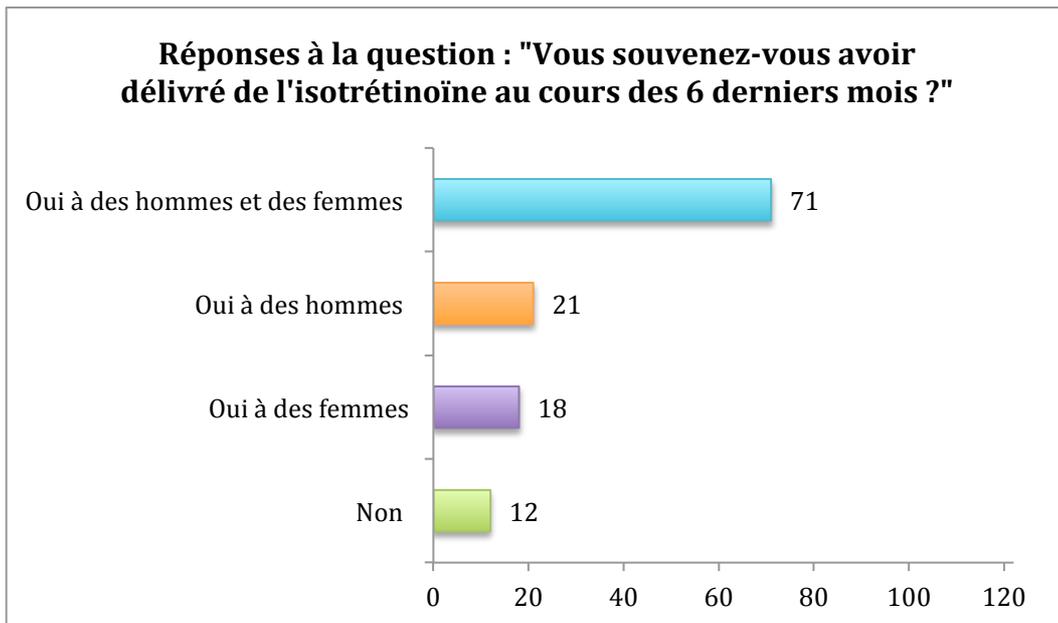


Figure n° 47 : Diagramme en barre représentant les réponses des pharmaciens à la question leur demandant s'ils se souvenaient avoir délivré de l'isotrétinoïne au cours des 6 derniers mois

Nous avons comparé les réponses des pharmaciens aux items importants de la délivrance de l'isotrétinoïne à une femme à savoir : les médecins autorisés à prescrire l'isotrétinoïne et les délais (hors don du sang) à respecter au cours du traitement. Il ressort de notre analyse les points suivants :

- 35% des pharmaciens ayant délivré de l'isotrétinoïne à une femme au cours des six derniers mois connaissaient les délais à respecter au cours du traitement contre 21% quand il s'agit des pharmaciens n'ayant pas délivré d'isotrétinoïne à une femme au cours des six derniers mois.
- 35% des pharmaciens ayant délivré de l'isotrétinoïne à une femme connaissaient les médecins autorisés à prescrire l'isotrétinoïne contre 24% quand il s'agit du groupe des pharmaciens n'ayant pas délivré d'isotrétinoïne à une femme.
- 13,5% des pharmaciens ayant délivré de l'isotrétinoïne à une femme connaissaient à la fois les délais à respecter et les médecins autorisés à prescrire l'isotrétinoïne contre 6% des pharmaciens n'ayant pas délivré d'isotrétinoïne à une femme au cours des six derniers mois.

	Délais (hors don du sang)	Médecins prescripteurs	Combinaison médecins prescripteurs + délais
Pharmaciens ayant délivré de l'isotrétinoïne à des femmes au cours des six derniers mois	35%	35%	13,5%
Pharmaciens n'ayant pas délivré d'isotrétinoïne à des femmes au cours des six derniers mois	21%	24%	6%

Tableau n° 21 : Tableau de comparaison des réponses entre les pharmaciens ayant délivré de l'isotrétinoïne à des femmes au cours des six derniers mois et ceux ne l'ayant pas fait

3.3. Discussion

3.3.1. A propos des facteurs susceptibles d'induire ou d'aggraver l'acné

Dans notre étude, seul un pharmacien a indiqué que seuls des antécédents familiaux d'acné étaient susceptibles d'induire ou d'aggraver l'acné, chose actuellement admise par la SFD comme nous l'avons vu précédemment.

Pour 61% des pharmaciens interrogés dans notre étude, l'alimentation jouait un rôle dans l'induction ou l'aggravation de l'acné. Dans l'étude française de Poli et al, la consommation d'aliments gras ainsi que celle de chocolat et de collation avait été jugée comme aggravant l'acné pour plus de 40% des adolescents tandis que celle des produits laitiers était jugée sans effet sur l'acné pour plus de 40% des adolescents (Poli et al. 2011). Dans notre étude, il aurait ainsi été intéressant de savoir quels aliments les pharmaciens suspectaient d'avoir un rôle dans l'acné et également s'ils conseillaient ou non une modification du régime alimentaire aux patients atteints d'acné. Nous aurions pu voir si leurs résultats allaient dans le sens de ceux des adolescents et ainsi s'il était possible que les pharmaciens, en appuyant des idées fausses, incitent les adolescents à modifier leur alimentation au risque d'induire des carences.

Enfin, pour 43% des pharmaciens interrogés (n = 53) les antécédents familiaux d'acné étaient un facteur de risque de développer de l'acné. Ainsi, pour la majorité des pharmaciens interrogés l'hérédité ne jouait pas de rôle dans l'induction ou l'aggravation de l'acné alors qu'il s'agit pourtant à l'heure actuelle du seul critère validé par la SFD comme étant susceptible d'induire ou d'aggraver l'acné. Rappelons que dans l'étude de Poli et al.

que nous venons d'aborder, seuls 25,2% des adolescents pensaient que l'acné est héritée des parents.

Dans l'étude de Brajac et al que nous avons étudiée précédemment, 86% des médecins généralistes interrogés pensaient que l'acné est due à un dysfonctionnement hormonal, 84% à l'alimentation et 8% à l'hérédité (Brajac et al. 2004). Les réponses des pharmaciens ne sont pas éloignées de celles des médecins généralistes concernant le dysfonctionnement hormonal et l'alimentation ce qui n'est pas étonnant puisque comme nous l'avons vu précédemment certaines études et publications relatent l'implication de ces facteurs dans l'induction ou l'aggravation de l'acné.

On constate dans notre étude que, à l'instar des adolescents interrogés dans l'étude de Poli et al, des pharmaciens pensaient que l'absence de nettoyage, la pollution et le tabac peuvent induire l'acné. 18% des pharmaciens interrogés pensaient que le soleil peut induire ou aggraver l'acné. L'avis des adolescents à ce sujet était mitigé dans l'étude de Poli et al. Nous pouvons également souligner le fait que l'acné peut effectivement être induite par certains médicaments ou toxiques mais que celle-ci est alors qualifiée d'« acné induite » et non d'« acné juvénile » comme dans notre propos et ne concerne donc pas ici Hugo, le patient que nous avons présenté aux pharmaciens dans notre enquête.

Ainsi, notre enquête a permis de souligner le fait que les pharmaciens d'officine que nous avons interrogés avaient, comme les médecins généralistes et les adolescents interrogés dans les diverses études que nous avons abordées, des idées reçues concernant les facteurs susceptibles d'induire ou d'aggraver l'acné. Notre travail aura également permis de sensibiliser la moitié des pharmaciens répondant au fait qu'actuellement seuls les antécédents familiaux d'acné sont un critère retenu par la SFD comme susceptible d'induire ou d'aggraver l'acné.

3.3.2. A propos des rétinoïdes locaux

Moins de la moitié des pharmaciens interrogés dans notre enquête connaissaient le délai nécessaire avant d'apercevoir une amélioration de l'acné lors de l'instauration du traitement par rétinoïdes locaux. Il aurait été intéressant de demander aux pharmaciens s'il leur arrivait d'indiquer à leurs patients le délai permettant de noter une amélioration de l'acné. En effet, comme nous l'avons vu précédemment, dans l'étude de Poli et al. 36,9%

des adolescents attendent de l'acné qu'elle s'améliore en moins d'un mois et dans celle de Brajac et al. 66% des adolescents attendent de l'acné qu'elle s'améliore aussitôt après le premier traitement. La troisième semaine du traitement, durant laquelle il est possible de voir apparaître une exacerbation transitoire de l'acné est une période à risque de rupture d'observance chez les patients. Il nous semble donc important que le pharmacien soit à même d'indiquer à ses patients l'évolution clinique de la peau à la suite de la mise sous rétinoïdes locaux. Grâce à notre note d'information, la moitié des pharmaciens interrogés seront désormais conscients de l'évolution cutanée suite à l'instauration du traitement et pourront conseiller et rassurer au mieux leurs patients.

En ce qui concerne l'utilisation des produits d'hygiène et d'une crème hydratante, les pharmaciens semblent sensibilisés à l'importance de conseiller un produit d'hygiène et une crème hydratante chez un patient atteint d'acné juvénile et sous traitement par rétinoïdes. En effet, 63 pharmaciens, soit 52% des répondants, ont indiqué conseiller « toujours » l'utilisation d'un produit d'hygiène et d'une crème hydratante. Cette question présente un biais puisque le résultat, basé sur l'honnêteté des pharmaciens est susceptible d'être surestimé et il serait intéressant de voir si en pratique, 52% des pharmaciens conseilleraient réellement un produit d'hygiène et une crème hydratante.

Seuls 20% des pharmaciens interrogés ont cité des produits ne devant pas être conseillés chez un patient acnéique. Tous les pharmaciens interrogés étaient conscients qu'il ne faut pas utiliser de produits contenant de l'alcool chez un patient acnéique traité par rétinoïdes locaux. La moitié des pharmaciens interrogés connaissaient les deux produits qui peuvent être conseillés aux patients atteints d'acné et traités par rétinoïdes locaux. Si on ajoute à cela les pharmaciens qui ont donné une réponse incomplète nous pouvons considérer que 80% des pharmaciens conseillaient correctement un patient acnéique sous rétinoïdes locaux en ce qui concerne le produit d'hygiène qu'il peut utiliser. Cependant, face à une observance faible des traitements de l'acné il serait préférable qu'aucun pharmacien ne conseille de produits irritants puisque, en diminuant la tolérance des traitements, ces derniers sont susceptibles de rendre le patient moins observant.

3.3.3. A propos des précautions générales concernant l'isotrétinoïne orale

31% des pharmaciens connaissaient toutes les précautions d'emploi liées à l'isotrétinoïne auxquelles nous nous sommes intéressés. Il aurait été intéressant de demander aux pharmaciens s'ils indiquaient ces points à leurs patients lors de la délivrance. Bien entendu, ces points sont inscrits dans le guide patient des patients traités par isotrétinoïne mais il est toujours bon de réitérer les conseils afin que ceux-ci soient mieux assimilés par les patients.

En ce qui concerne la précaution d'emploi liée à la pratique sportive, il aurait été intéressant de demander aux pharmaciens ayant indiqué qu'il faut éviter de courir un marathon au cours du traitement par isotrétinoïne orale s'ils savaient pourquoi. En effet, certains pharmaciens ont affirmé à l'oral penser qu'il fallait éviter à cause du soleil. Or, il faut éviter de courir un marathon durant le traitement car il est recommandé de ne pas pratiquer d'activité physique intense lors du traitement par isotrétinoïne.

En ce qui concerne l'épilation à la cire au cours du traitement par isotrétinoïne, il aurait été intéressant de demander aux pharmaciens s'ils savaient pendant combien de temps après l'arrêt du traitement il est recommandé de ne pas s'épiler à la cire.

3.3.4. A propos du Programme de Prévention des Grossesses

Il aurait été judicieux de demander aux pharmaciens la ou les raisons pour lesquelles ils ont indiqué ne pas avoir reçu d'informations sur le PPG. Par exemple, nous pouvons supposer que certains jeunes pharmaciens n'étaient pas encore diplômés ou bien que certains ont eu connaissance d'une lettre d'information mais n'ont pas trouvé ou pris le temps de la lire etc. Comme nous l'avons évoqué dans notre partie synthétisant l'évolution des mesures de lutte contre les grossesses sous isotrétinoïne, une enquête pharmacien coordonnée par l'Afssaps en 2008 a montré que 13% des pharmaciens interrogés ne connaissaient pas le Programme de Prévention de la Grossesse et 45% des pharmaciens interrogés ont dit ne jamais avoir reçu d'information sur ce programme. On remarque qu'en 2017 un nombre plus important de pharmaciens indiquent avoir reçu des informations sur le PPG. Ceci nous montre que les campagnes d'informations mises en

place par l'ANSM semblent efficaces. Il reste 22% des pharmaciens qui indiquent dans notre enquête ne jamais avoir reçu d'informations sur ce PPG. Une nouvelle note d'informations à ce sujet pourrait donc être mise en place.

92% des pharmaciens interrogés savaient que seul le dermatologue est autorisé à prescrire l'isotrétinoïne lors de la mise en route du traitement. 33% des répondants connaissaient les médecins autorisés à prescrire l'isotrétinoïne lors des renouvellements quand 82 pharmaciens, soit 67% des répondants ont mal répondu à cette question. Nous aurions pu demander aux pharmaciens s'ils vérifiaient qui est le prescripteur lors de la délivrance. Nous aurions également pu leur demander s'ils auraient refusé la délivrance en cas de prescripteur non autorisé à prescrire que ce soit lors de la première délivrance ou bien lors des renouvellements. En effet, lors de la première prescription un pharmacien doit refuser de délivrer une ordonnance rédigée par un médecin autre qu'un dermatologue. En revanche, lors des renouvellements l'isotrétinoïne peut être prescrite par tout médecin et il serait donc intéressant de savoir si un pharmacien pensant que le renouvellement est limité aux seuls dermatologues refuserait la délivrance à un patient.

Comme nous l'avons évoqué dans notre partie synthétisant l'évolution des mesures de lutte contre les grossesses sous isotrétinoïne, une enquête pharmacien coordonnée par l'Afssaps en 2008 a montré que 13% des patientes n'avaient pas signé l'accord de soins et de contraception lors de la première délivrance. Dans notre étude, 89% des pharmaciens ont indiqué qu'ils vérifiaient que la patiente a bien signé l'accord de soin lors de la première délivrance et 11% ont répondu ne pas vérifier que la patiente a signé l'accord de soin. Ainsi, on constate bien le risque qu'une jeune femme en âge de procréer démarre un traitement par isotrétinoïne orale si le pharmacien n'a pas vérifié qu'elle a bien signé l'accord de soin.

En ce qui concerne les délais à respecter au cours du traitement par isotrétinoïne orale, nous pouvons supposer que les pharmaciens qui ne connaissaient pas les réponses concernant la mise en place de la contraception un mois avant la mise sous isotrétinoïne, le délai de 3 jours entre le test de grossesse et la prescription et celui de 7 jours entre la prescription et la délivrance ne contrôlent pas le carnet de la patiente pour vérifier si ces délais ont bien été respectés.

De plus, 74% des pharmaciens interrogés dans notre étude ont donné la bonne réponse concernant le délai maximal entre la réalisation du test de grossesse et la

prescription quand 62% ont donné la bonne réponse concernant le délai maximal entre la prescription et la délivrance. Il est étonnant de constater que les pharmaciens connaissaient mieux le délai à respecter entre la réalisation du test de grossesse et la prescription que celui à respecter entre la prescription et la délivrance. Il serait intéressant de savoir si les pharmaciens ayant indiqué un délai maximal inférieur à sept jours qui se retrouveraient face à une prescription d'une durée supérieure à ce délai refuseraient ou non de délivrer le traitement à la patiente.

Les résultats concernant le délai durant lequel un patient ne doit pas donner son sang à l'arrêt du traitement sont plus mitigés : 29,5% des pharmaciens interrogés n'ont pas donné de réponse concernant ce délai et la majorité (55%) des pharmaciens ayant répondu à la question, pensaient que la durée est supérieure à un mois. Il est intéressant de noter que la réponse « 3 mois » a été donnée plus de fois que la bonne réponse, « 1 mois ». Il est vrai que ce point est assez spécifique et ne doit pas concerner la majorité des patients mais ce délai est bien spécifié dans le guide du pharmacien pour la délivrance de l'isotrétinoïne et fait partie intégrante du PPG. Grâce à notre note d'information, plus de la moitié des pharmaciens interrogés auront pu prendre connaissance de cette durée. Il aurait été intéressant de demander aux pharmaciens de quelle façon ils auraient réagi face à un patient qui leur aurait demandé s'ils pouvaient donner leur sang car, même si les pharmaciens ne connaissent pas la réponse cette dernière peut être trouvée facilement notamment dans le RCP des spécialités à base d'isotrétinoïne.

Enfin, 52,5% des pharmaciens interrogés connaissaient à la fois le délai à respecter entre la réalisation du test de grossesse et la prescription et celui entre la prescription et la délivrance. On peut donc supposer que seuls 52,5% des pharmaciens sont à même de bien vérifier les conditions de délivrance lors d'un renouvellement de prescription de l'isotrétinoïne. 47,5% (n = 48) des pharmaciens interrogés connaissaient à la fois les délais précédents et le délai de contraception efficace avant la mise sous isotrétinoïne. Ainsi, on peut penser que seuls 47,5% des pharmaciens interrogés sont à même de délivrer l'isotrétinoïne dans des conditions idéales de respect des délais lors de la première délivrance de l'isotrétinoïne chez une femme en âge de procréer. Seulement 15 pharmaciens (12,3% des pharmaciens interrogés) connaissaient les quatre délais à respecter au cours du traitement par isotrétinoïne.

Dans l'Enquête pharmacien coordonnée par l'Afsapss en 2008, 17% des pharmaciens ont affirmé ne pas contrôler le délai de 7 jours entre la date de prescription et la date de délivrance. Il semblerait que dans notre cas le nombre de pharmaciens qui ne vérifient pas ce point soit plus important puisque 38% des pharmaciens interrogés ne connaissaient pas le délai de 7 jours. De plus, rappelons que cette Enquête pharmacien a montré que 40% des ordonnances de première prescription et 42% des ordonnances de renouvellement n'étaient pas conformes : soit les délais n'avaient pas été respectés, soit les mentions légales n'étaient pas précisées sur l'ordonnance. Les résultats aux questions correspondant à la connaissance des délais par les pharmaciens vont dans ce sens : seuls 47,5% des pharmaciens connaissaient les délais à respecter lors d'une première prescription et 52,5% lors d'un renouvellement.

Ce très bon résultat est tout de même à pondérer puisque nous avons vu lors de la question précédente que la majorité des pharmaciens ne connaissaient pas les délais à respecter lors de la première délivrance de l'isotrétinoïne. Ainsi, il serait intéressant de voir si certains pharmaciens remplissent le carnet alors qu'une erreur dans les délais à respecter s'est glissée. En effet, dans l'Enquête pharmacien de 2008, 32% des pharmaciens interrogés ont dit ne pas contrôler l'ensemble des mentions obligatoires sur une première prescription et 40% en ce qui concerne un renouvellement d'ordonnance.

Cette Enquête pharmacien de 2008 est d'après nous l'étude qui se rapproche la plus de la nôtre. Elle présente selon nous un avantage majeur : les auteurs s'intéressent à la prescription des médecins et à leurs conseils dispensés aux patientes à posteriori. Ainsi, l'honnêteté des médecins n'est jamais requise puisqu'on se base sur des faits. Le questionnaire « prescription » est donc selon nous un modèle d'étude à mener concernant ce sujet. En revanche, certaines questions du questionnaire « délivrance » présentaient un biais. En effet, les questions fermées dans lesquelles il était demandé aux pharmaciens s'ils connaissaient certains paramètres impliquent de l'honnêteté de leur part. Les résultats, comme ceux de notre étude, sont donc susceptibles d'être surestimés.

3.3.5. Focus sur les effets indésirables psychiatriques et les dosages des lipides sanguins et des transaminases au cours du traitement par isotrétinoïne

Parmi les 16% des pharmaciens interrogés (n = 20) ayant indiqué ne pas savoir que l'isotrétinoïne orale peut engendrer des troubles psychiatriques, 75% ont également mentionné ne pas avoir lu le Guide du pharmacien pour la délivrance de l'isotrétinoïne ce qui peut peut-être expliquer qu'ils ne connaissaient pas cet effet secondaire. Parmi les pharmaciens ayant signalé connaître cet effet secondaire, 60% ont cependant également indiqué ne pas avoir lu le guide du pharmacien pour la délivrance de l'isotrétinoïne orale. Il aurait donc été intéressant de demander aux pharmaciens de quelle façon ils ont pu être informés de cet effet secondaire (alerte sanitaire, à la faculté, dans les médias etc.) Il aurait également été pertinent de demander aux pharmaciens ayant indiqué connaître cet effet secondaire si, lors de la délivrance, ils essayaient d'évaluer l'état psychologique de leur patient.

Parmi les pharmaciens ayant indiqué ne pas savoir que les patients devaient subir un dosage des lipides sanguins et des transaminases tous les trois mois, 80% ont également mentionné ne pas avoir lu le Guide du pharmacien pour la délivrance de l'isotrétinoïne ce qui peut peut-être expliquer qu'ils ne connaissaient pas cette modalité du traitement. Parmi les pharmaciens ayant signalé connaître cet effet secondaire 49% ont indiqué ne pas avoir lu le guide du pharmacien pour la délivrance de l'isotrétinoïne orale. On remarque que les pharmaciens ayant lu le guide connaissaient mieux cette modalité du traitement. Il aurait été pertinent de savoir si les pharmaciens avaient appris cette modalité grâce au guide du pharmacien pour la délivrance de l'isotrétinoïne orale. Il aurait également été intéressant de demander aux pharmaciens ayant indiqué connaître cet effet secondaire si, lors de la délivrance, ils demandaient à leurs patients s'ils effectuent ces dosages tous les trois mois.

3.3.6. Focus sur le Guide du pharmacien pour la délivrance de l'isotrétinoïne orale et la délivrance en pratique

Il serait intéressant de savoir pourquoi les 60 pharmaciens ayant indiqué ne pas avoir reçu le guide du pharmacien pour la délivrance de l'isotrétinoïne orale lorsque ce

dernier a été émis par l'ANSM en 2015 ne l'ont effectivement pas eu. Cela peut-être parce qu'ils ne travaillaient pas encore en officine en 2015 s'il s'agit de jeunes diplômés, ou bien parce que la réception a été faite par un membre de l'équipe qui ne l'a pas transmis au reste de l'équipe officinale par exemple. Il aurait été judicieux de demander aux pharmaciens s'ils étaient intéressés par l'envoi de ce document ou bien s'ils jugeaient inutile d'obtenir des informations sur l'isotrétinoïne orale. Comme nous l'avons évoqué précédemment, nous avons dans notre travail proposé aux pharmaciens de recevoir une note d'information sur les rétinoïdes mais peut-être que certains, par peur de la levée de leur anonymat en renseignant leur adresse mail, n'ont pas osé demander à recevoir ces informations.

39,8% des pharmaciens ayant répondu à la question ont dit avoir lu le guide. Il aurait été opportun de demander si cette lecture leur avait permis de compléter leurs informations sur l'isotrétinoïne orale et s'ils estimaient être plus à même de délivrer l'isotrétinoïne orale depuis la lecture de ce guide. Nous aurions également pu demander aux pharmaciens n'ayant pas lu le guide la ou les raisons pour lesquelles ils ne l'ont pas fait.

32,8% seulement des pharmaciens ayant répondu à la question ont stipulé qu'ils avaient le guide du pharmacien pour la délivrance de l'isotrétinoïne à leur disposition dans l'officine. Il serait judicieux de leur demander s'il leur arrive de ressortir le guide afin de les aider face à une situation de comptoir concernant l'isotrétinoïne. Dans l'Enquête pharmacien coordonnée par l'Afssaps en 2008, 80% des pharmaciens avaient répondu ne pas avoir le guide de délivrance à leur disposition. Ainsi, depuis 2008, un nombre plus important de pharmaciens semblent avoir à leur disposition le Guide de délivrance. L'envoi en 2015 par l'ANSM semble ainsi avoir été utile même si sa portée pourrait rester assez limitée.

Au total, seuls 31 pharmaciens sur les 122 (= 25,4%) ayant répondu à notre étude ont indiqué avoir à la fois reçu le guide, l'avoir lu et l'avoir à leur disposition dans l'officine. Nous aurions pu demander aux pharmaciens si cela les intéressait d'avoir le guide à leur disposition après avoir répondu à notre étude. En effet, au-delà du travail d'analyse que nous effectuons, ce travail aura peut-être permis de susciter la curiosité de certains pharmaciens en ce qui concerne ce sujet.

Cependant, il existe peu de différences au niveau du pourcentage de bonnes réponses entre le groupe des pharmaciens qui ont lu le guide et ceux qui ne l'ont pas lu

(voir le Tableau n°20 de la partie résultats). La portée du Guide pour la délivrance de l'isotrétinoïne pourrait donc s'avérer limitée. On note tout de même que les pharmaciens ayant lu le guide ont, dans l'ensemble, mieux répondu que les pharmaciens ne l'ayant pas lu. Il serait intéressant de voir l'évolution de ce pourcentage si on interrogeait un nombre plus important de pharmaciens. De plus, l'envoi de ce guide ayant été fait plus d'un an avant notre étude on peut supposer qu'il est normal que des pharmaciens l'ayant lu ne se souviennent pas de certains points notamment en ce qui concerne les précautions générales liées à l'isotrétinoïne.

Enfin, il est ressorti de l'analyse de nos résultats que les pharmaciens qui sont plus habitués à délivrer de l'isotrétinoïne à une femme connaissent mieux les règles du PPG que ceux qui en délivrent moins régulièrement.

3.3.7. Présentation de la note d'information sur les rétinoïdes

Nous avons pris le parti de réaliser une note d'information assez courte mais qui reprend l'essentiel des points que nous avons abordé dans notre questionnaire et, surtout, qui oriente vers les documents utiles à la délivrance des rétinoïdes dans l'acné. Ainsi, cette note d'information, disponible en Annexe n°9 , se présente sous la forme d'une demi page A4 recto-verso dans sa version papier et d'une page A4 format paysage dans sa version transmise par mail.

La note d'information se divise en cinq parties :

- une partie de remerciements,
- une partie sur l'acné en général,
- une partie sur les rétinoïdes locaux,
- une partie concernant les délais à respecter sous isotrétinoïne,
- une partie présentant les deux documents utiles au pharmacien pour la délivrance des rétinoïdes dans l'acné, avec les liens vers ces deux documents.

Dans la partie sur l'acné nous rappelons aux pharmaciens que l'observance des traitements antiacnéiques est faible, de 32 à 50% et que le seul facteur favorisant l'acné actuellement retenu par la SFD est l'hérédité.

➤ L'acné :

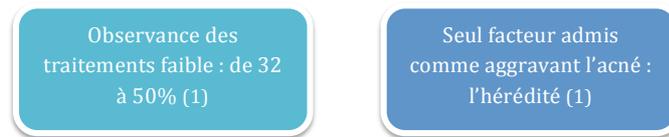
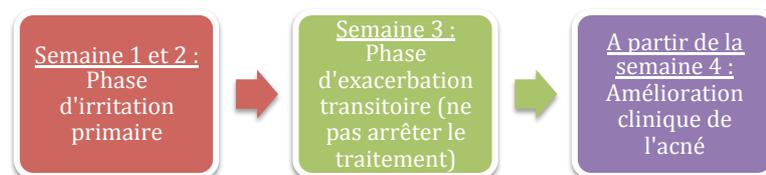


Figure n° 48 : Partie sur l'acné telle qu'elle figure dans la note d'information

Ensuite, dans la partie sur les rétinoïdes locaux nous rappelons que l'utilisation d'un produit d'hygiène doux sans savon (= syndet) est recommandée par la SFD, que l'utilisation de produits contenant de l'alcool ou un antiseptique est déconseillée et que, ainsi, les syndets et les eaux micellaires peuvent être conseillées dans l'acné. Nous indiquons également que l'utilisation d'une crème hydratante au cours d'un traitement par rétinoïdes locaux permet d'augmenter l'adhésion au traitement. Pour finir avec les rétinoïdes locaux nous avons rappelé le schéma d'évolution cutanée après la mise sous rétinoïdes locaux.

➤ Rétinoïdes locaux :

- L'utilisation d'un produit d'hygiène doux sans savon (= syndet) est recommandée (1). L'utilisation de produits contenant de l'alcool ou un antiseptique est déconseillée. Ainsi, les syndets et les eaux micellaires peuvent être conseillées dans l'acné.
- L'utilisation d'une crème hydratante au cours d'un traitement par rétinoïdes locaux permet d'augmenter l'adhésion au traitement.
- L'évolution clinique de l'acné au cours du traitement peut être résumée ainsi :



(1) : Recommandations de prise en charge de l'acné, argumentaire de la Société Française de Dermatologie, 2015

Figure n° 49 : Partie sur les rétinoïdes locaux

Ensuite, dans la partie concernant l'isotrétinoïne, nous avons choisi de stipuler aux pharmaciens que toutes les informations demandées dans le questionnaire sont disponibles dans le Guide du Pharmacien pour la délivrance de l'isotrétinoïne disponible sur le site internet de l'ANSM ou bien auprès des laboratoires commercialisant les spécialités à base d'isotrétinoïne orale. Nous avons pris ce parti pour inciter les pharmaciens à lire le Guide

du pharmacien pour la délivrance de l'isotrétinoïne orale qui contient des informations supplémentaires par rapport à celles que nous avons demandées dans notre enquête. Nous avons cependant précisé les délais à respecter lors du traitement.

➤ Isotrétinoïne orale

Toutes les informations demandées dans le questionnaire que vous avez rempli sont disponibles dans le Guide du Pharmacien pour la délivrance de l'isotrétinoïne disponible sur le site internet de l'ANSM ou bien auprès des laboratoires commercialisant les spécialités à base d'isotrétinoïne orale.

En ce qui concernait les délais :

- Contraception efficace avant la mise sous isotrétinoïne : **1 mois**
- Délai maximum entre la réalisation du test de grossesse et le renouvellement par le dermatologue : **3 jours**
- Délai maximum entre la prescription et la délivrance chez une femme : **7 jours**
- Délai pendant lequel le patient ne doit pas donner son sang après l'arrêt du traitement : **1 mois.**

Figure n° 50 : Partie sur l'isotrétinoïne orale telle qu'elle figure dans la note d'information

Pour finir, nous avons donc indiqué les liens vers le Guide du pharmacien pour la délivrance de l'isotrétinoïne orale disponible sur le site internet de l'ANSM et vers le site internet consacré à l'acné réalisé par la Société Française de Dermatologie.

Pour plus d'informations :

Site internet sur l'acné réalisé par la Société Française de Dermatologie : <http://reco.dermato-sfd.org/fr/acné>

Guide du Pharmacien pour la délivrance de l'isotrétinoïne orale : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/66a221c0ae5d5d2a8cf31490d4f42f97.pdf

Figure n° 51 : Partie sur les sources d'informations disponibles pour le pharmacien

3.3.8. Présentation de la fiche de résultats envoyée aux pharmaciens

En novembre 2017, après avoir effectué l'analyse des résultats de notre enquête, nous avons réalisé une fiche résumant les résultats de notre étude. Cette fiche, disponible en Annexe n°14, a ainsi pu être envoyée aux 61 pharmaciens qui ont stipulé lors de notre enquête souhaiter recevoir la note d'information concernant les rétinoïdes locaux ainsi que les résultats de notre enquête.

Nous avons choisi de présenter nos résultats de façon synthétique afin que ces derniers figurent sur une page recto-verso. Nous avons présenté les résultats sous forme de graphique ou bien de texte. Pour certains résultats nous avons associé un encadré vert rappelant la « bonne réponse » à la question et/ou un encadré gris intitulé « Pour aller plus loin » dans lequel nous avons présenté les résultats d'études en lien avec notre travail.

Pour commencer, nous avons présenté les résultats concernant les facteurs susceptibles d'induire ou d'aggraver l'acné. Nous avons rappelé que seuls les antécédents familiaux d'acné étaient à l'heure actuelle retenus par la SFD comme étant susceptibles d'induire ou d'aggraver l'acné. Nous avons également inséré une rubrique « Pour aller plus loin » qui indiquait les résultats donnés par les médecins généralistes dans l'étude de Brajac et al. que nous avons souvent abordée dans notre travail.

1. Questions relatives à l'acné en général et à la délivrance des rétinoïdes locaux

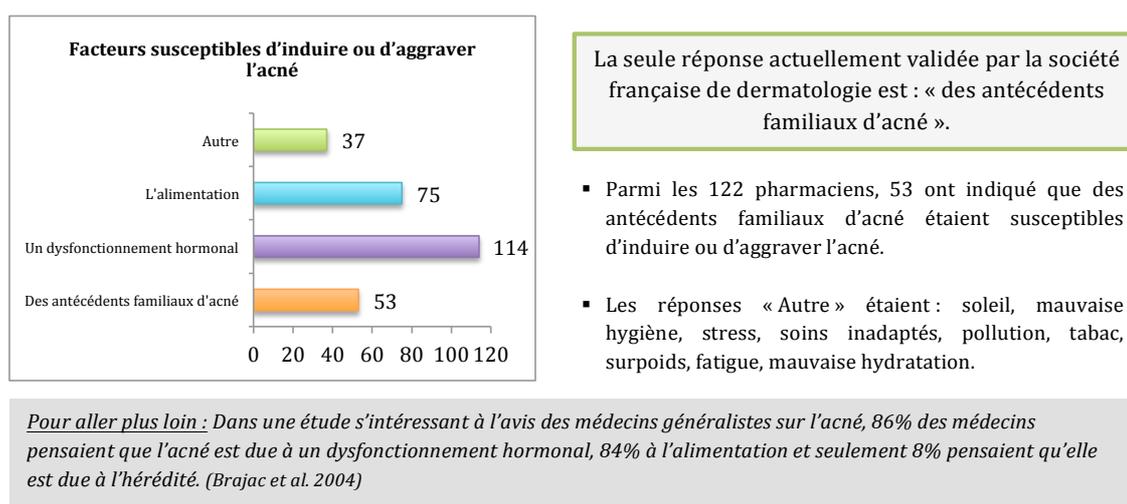


Figure n° 52 : Aperçu de la partie concernant les facteurs susceptibles d'induire ou d'aggraver l'acné

Ensuite, nous avons présenté les résultats concernant le délai après lequel une amélioration de l'acné est perceptible lors de la mise sous rétinoïdes locaux. Nous avons ajouté un encadré rappelant l'évolution clinique de la peau lors de la mise sous rétinoïdes locaux ainsi qu'un encadré « pour aller plus loin » qui indique les résultats concernant les avis des adolescents à propos du traitement de l'acné dans les études de Poli et al. et Brajac et al.

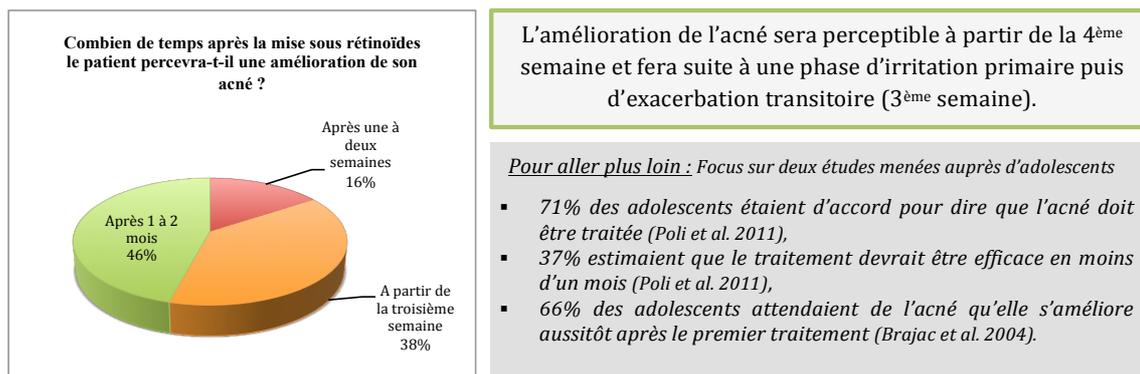


Figure n° 53 : Aperçu de la partie concernant le délai avant amélioration de l'acné sous rétinoides locaux

Nous avons ensuite présenté les résultats concernant les fréquences auxquelles les pharmaciens conseillaient un produit d'hygiène et une crème hydratante. Nous avons ajouté un encadré « Pour aller plus loin » qui rappelle le taux d'observance des traitements de l'acné ainsi que l'essai randomisé de Hayashi et Kawashima qui a montré que l'addition d'une crème hydratante à un traitement par rétinolide local permet d'augmenter l'observance.

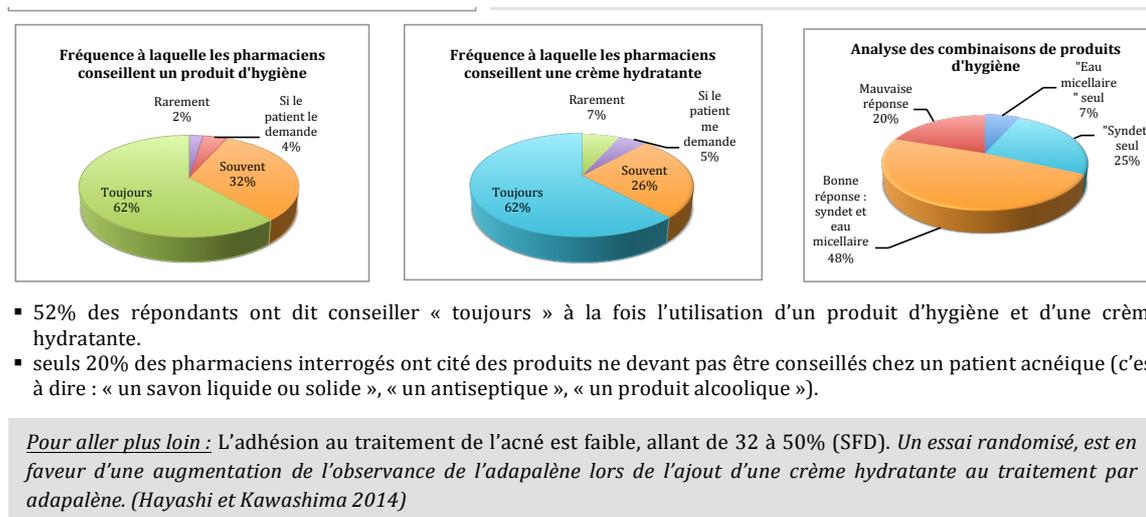


Figure n° 54 : Aperçu de la partie concernant les produits conseils sous rétinoides locaux

Nous avons ensuite réalisé une partie sur les résultats concernant l'isotrétinoïne orale. Nous avons d'abord présenté les réponses concernant les précautions d'emploi générales liées à l'isotrétinoïne. Nous avons ajouté un encadré rappelant les points à éviter lors du traitement.

Il faut éviter :

- l'utilisation d'exfoliants (visage et corps),
- les activités physiques intenses,
- le port de lentilles de contact,
- l'épilation à la cire pendant le traitement et les 6 mois suivant son arrêt.

31% des pharmaciens connaissaient toutes les précautions d'emploi liées à l'isotrétinoïne.

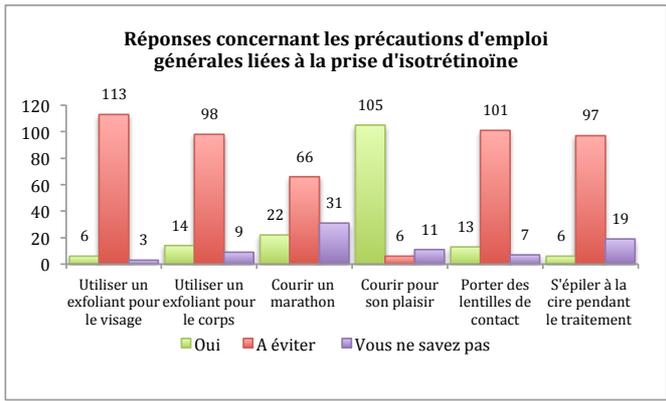
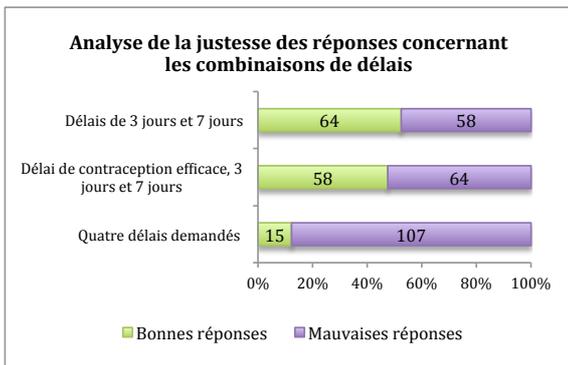


Figure n° 55 : Aperçu de la partie concernant les précautions générales liées à l'isotrétinoïne oral

Nous avons ensuite présenté les résultats concernant le PPG. Tout d'abord sous forme d'un encadré présentant les chiffres obtenus aux différentes questions puis le graphique représentant la justesse des réponses lors de la combinaison de délais accompagné par une liste des taux de bonnes réponses concernant les différents délais.

Le programme de prévention des grossesses en chiffres :

- 22% des pharmaciens n'ont jamais reçu d'informations à propos de ce programme.
- 92% des pharmaciens savaient que seul le dermatologue est autorisé à prescrire l'isotrétinoïne lors de la première prescription.
- 33% des pharmaciens savaient que tous les médecins (généralistes ou spécialistes) sont autorisés à prescrire l'isotrétinoïne lors des renouvellements mensuels.
- 89% des pharmaciens ont dit qu'ils vérifiaient que la patiente a signé l'accord de soin lors de la première délivrance.
- 94% des pharmaciens ont dit remplir le carnet de suivi lors de la délivrance, 3% le remplissent parfois et 3% ne le remplissent pas.



Taux de bonnes réponses concernant les délais :

- 71% pour la contraception efficace un mois avant la mise sous isotrétinoïne,
- 74% pour le délai de trois jours entre le test de grossesse et la prescription par le médecin,
- 62% pour le délai de sept jours entre la prescription et la délivrance,
- 21% pour l'interdiction de donner son sang pendant 1 mois après l'arrêt du traitement.

Figure n° 56 : Aperçu de la partie concernant le PPG

Puis, nous avons présenté sous forme d'une liste les résultats concernant les effets indésirables psychiatriques et le dosage des lipides sanguins et des transaminases. Enfin, nous avons présenté les taux concernant la réception, la lecture et la détention du guide du

pharmacien pour la délivrance de l'isotrétinoïne orale ainsi qu'un encadré contenant le lien vers ce guide sur le site internet de l'ANSM.

- 84% des pharmaciens interrogés savaient que l'isotrétinoïne peut avoir des effets indésirables psychiatriques.
- 70% des pharmaciens interrogés savaient que les patients traités par isotrétinoïne doivent effectuer un dosage des lipides sanguins et des transaminases tous les trois mois (ou plus si besoin).
- 50% des pharmaciens interrogés ont dit avoir reçu le Guide du pharmacien pour la délivrance de l'isotrétinoïne orale,
- 40% l'ont lu et 33% l'ont à leur disposition dans l'officine,
- 25% l'ont à la fois eu, lu et à leur disposition dans l'officine.

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/66a221c0ae5d5d2a8cf31490d4f42f97.pdf



Figure n° 57 : Aperçu de la partie concernant les surveillances et le guide du pharmacien

Ainsi, la moitié des pharmaciens qui ont répondu à notre étude ont reçu cette fiche de résultats qui aura, selon nous, permis d'effectuer un rappel sur les points importants du traitement par rétinoïdes et aura pu alerter les pharmaciens sur certains points du traitement.

Conclusion

Notre étude a permis d'identifier les idées reçues des pharmaciens sur les facteurs susceptibles d'induire ou d'aggraver l'acné et sur le délai d'amélioration après la mise sous traitement. Elle a également montré l'aptitude de la majorité des pharmaciens à conseiller correctement des produits d'hygiène aux patients traités par rétinoïdes locaux.

Concernant la délivrance de l'isotrétinoïne orale, les connaissances des pharmaciens semblent s'être améliorées par rapport aux études antérieures que nous avons évoquées. Cependant, certaines lacunes des pharmaciens ont été révélées et il serait intéressant de réaliser cette étude à plus grande échelle afin de confirmer ou d'infirmer ces résultats.

Au delà de notre travail d'évaluation des connaissances des pharmaciens d'officine, nous estimons que notre enquête aura été l'occasion pour les pharmaciens à la fois de tester leur connaissances sur ce sujet et d'éventuellement les enrichir par le biais de notre fiche d'information et de notre fiche résultats. En effet, 64 pharmaciens, soit 52,5% de la totalité des pharmaciens ayant répondu à notre questionnaire ont souhaité recevoir notre note d'information et les résultats de notre étude. Nous pouvons même espérer que notre travail aura été à l'origine de discussions au sein des officines.

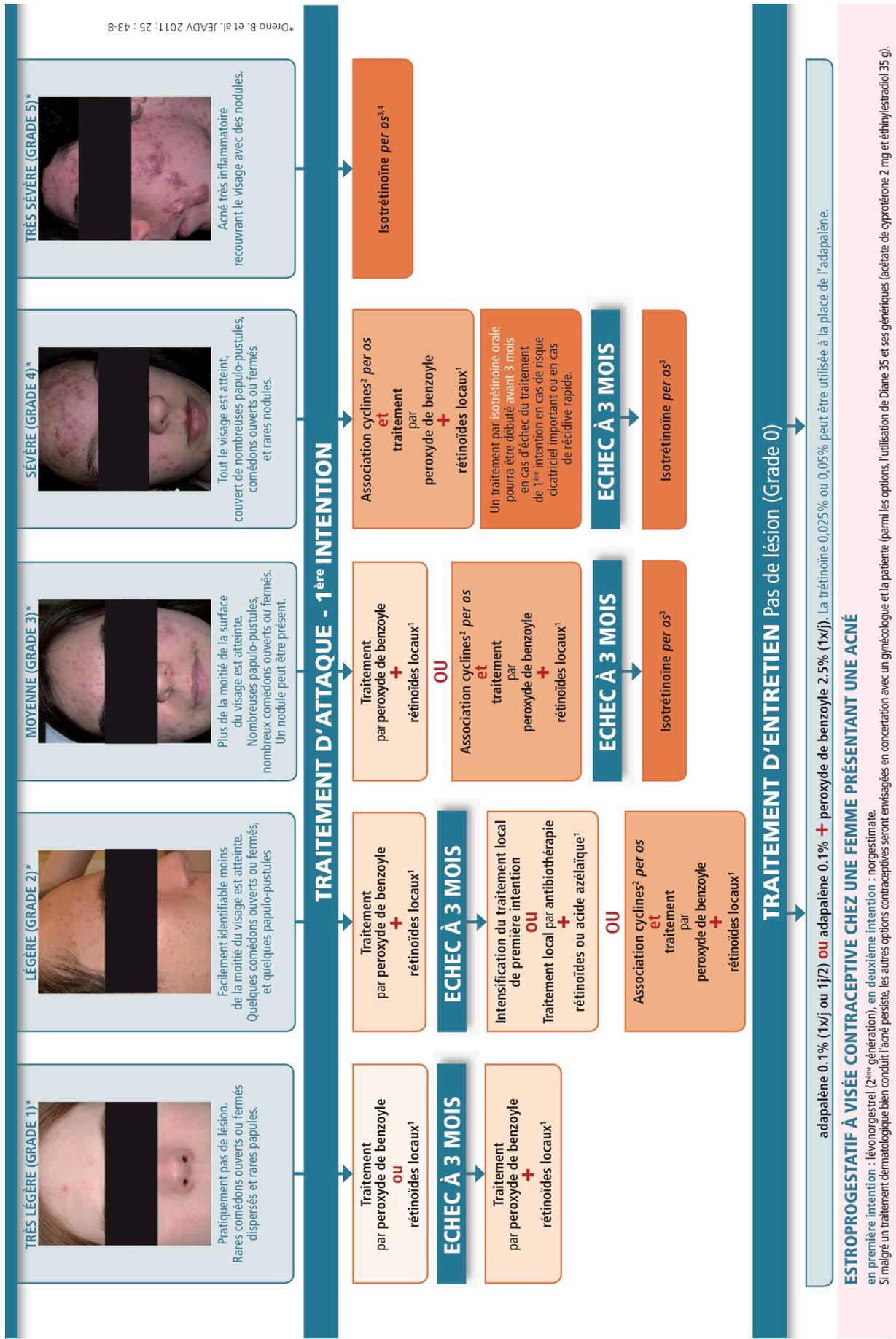
Nous avons par ailleurs rappelé les risques que comporte le traitement par isotrétinoïne orale, notamment le risque tératogène qui reste d'actualité. En outre, nous avons relevé l'observance faible des traitements de l'acné que des consultations rapprochées permettent d'augmenter. Aussi, nous pensons que la mise en place d'entretiens pharmaceutiques pour l'utilisation de l'isotrétinoïne orale pourrait s'avérer utile pour ces patients. Cela serait l'occasion, à l'aide de supports de communication adaptés, de faire le point sur les facteurs favorisant l'acné, sur la mise en place du traitement et le délai nécessaire au développement de son efficacité. Ces entretiens permettraient ensuite d'apprécier la compréhension des patients et de faire le point sur leur adhésion au traitement. La mise en place d'un forfait pour la dispensation de l'isotrétinoïne orale pourrait inciter les pharmaciens à s'attacher à la vérification de toutes les conditions nécessaires à sa délivrance. En effet, une délivrance effectuée dans une zone de confidentialité adaptée et selon un protocole défini par les autorités compétentes pourrait selon nous permettre de sécuriser la délivrance de l'isotrétinoïne.

Nous estimons donc que ce travail aura permis de sensibiliser les pharmaciens à la délivrance des rétinoïdes dans la prise en charge de l'acné, et d'identifier les axes d'amélioration possibles.

Table des annexes

Annexe n° 1 : Recommandations de traitement de l'acné en fonction du grade (SFD, 2015)	119
Annexe n° 2 : Liste des effets indésirables telle qu'elle apparaît dans le RCP du Curacné 10 mg	120
Annexe n° 3 : Formulaire d'accord de soins remis par le médecin et signé par la patiente.	122
Annexe n° 4 : Lettre aux professionnels de santé envoyée en 2009 par l'Afssaps concernant l'isotrétinoïne orale	123
Annexe n° 5 : Lettre aux professionnels de santé envoyée en octobre 2015 à propos de l'isotrétinoïne orale	127
Annexe n° 6 : Guide du pharmacien pour la délivrance de l'isotrétinoïne	129
Annexe n° 7 : Questionnaire version papier support de notre étude.....	135
Annexe n° 8 : Captures d'écran donnant un aperçu de la première et de la troisième page de la version en ligne de notre questionnaire.....	137
Annexe n° 9 : Note d'information à propos des rétinoïdes dans l'acné transmises aux pharmaciens ayant répondu à notre étude le souhaitant.....	138
Annexe n° 10 : Fiche récapitulant les options de réponses pour les pharmaciens auxquels le questionnaire a été remis sous format papier.....	139
Annexe n° 11 : Texte utilisé pour l'envoi par mail aux pharmaciens.....	140
Annexe n° 12 : Tableau récapitulatif de l'ensemble des réponses à notre questionnaire..	141
Annexe n° 13 : Texte pour l'envoi par mail de notre fiche de résultats	144
Annexe n° 14 : Fiche destinée à l'envoi aux pharmaciens et résumant les résultats de notre étude.....	145

Annexe n° 1 : Recommandations de traitement de l'acné en fonction du grade (SFD, 2015)



Annexe n° 2 : Liste des effets indésirables telle qu'elle apparaît dans le RCP du Curacné 10 mg

Infections :	
Très rare	Infection bactérienne (cutanéomuqueuse) à germes Gram positif.
Troubles de la circulation sanguine et lymphatique :	
Très fréquent	Anémie, Augmentation de la vitesse de sédimentation, Thrombopénie, Thrombocythémie.
Fréquent	Neutropénie.
Très rare	Lymphadénopathies.
Troubles du système immunitaire :	
Rare	Réactions allergiques cutanées, Réactions anaphylactiques, Hypersensibilité.
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	
Très rare	Diabète, Hyperuricémie.
Troubles psychiatriques :	
Rare	Dépression, dépression aggravée, tendance agressive, anxiété et changements d'humeur.
Très rare	Troubles du comportement, manifestations psychotiques, idées suicidaires, tentative de suicide, suicide.
Troubles du système nerveux :	
Fréquent	Céphalées.
Très rare	Hypertension intracrânienne bénigne, Convulsions, Somnolence, Vertiges.
Troubles oculaires :	
Très fréquent	Blépharite, Conjonctivite, Sécheresse oculaire, Irritation oculaire.
Très rare	Vision floue, Troubles visuels, Cataracte, Achromatopsie (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.
Troubles de l'oreille et du conduit auditif :	
Très rare	Baisse de l'acuité auditive.
Troubles vasculaires :	
Très rare	Vascularite (par exemple maladie de Wegener, vascularite allergique).
Troubles respiratoires, thoraciques et	

médiastinaux :	
Fréquent	Epistaxis, Sécheresse nasale, Rhinopharyngite.
Très rare	Bronchospasme (en particulier chez les patients asthmatiques), Voix enrouée.
Troubles gastrointestinaux	
Très rare	Colite, Iléite, Sécheresse de la gorge, Hémorragie digestive, Diarrhée sanglante et maladie inflammatoire digestive, Nausées, Pancréatite (voir rubrique 4.4).
Troubles hépatobiliaires :	
Très fréquent	Elévation des transaminases (voir rubrique 4.4).
Très rare	Hépatite.
Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés :	
Très fréquent	Chéilite, Dermites, Sécheresse de la peau, Desquamation localisée, Prurit, Eruption érythémateuse, Fragilité cutanée (lésions dues aux frottements).
Rare	Alopécie.
Très rare	Acné fulminans, Aggravation de l'acné, Erythème (facial), Exanthème, anomalies de la texture des cheveux, Hirsutisme, Dystrophies unguéales, Péri-onyxis, Réaction de photosensibilité, Botriomycome, Hyperpigmentation, Hypersudation.
Fréquence indéterminée	Erythème polymorphe, Syndrome de Stevens-Johnson, Nécrolyse épidermique toxique.
Effets musculo-squelettiques et du tissu conjonctif :	
Très fréquent	Arthralgies, Myalgies, Douleurs dorsales (notamment chez les adolescents).
Très rare	Arthrites, Calcifications (ligaments et tendons), Soudure prématurée des épiphyses, Exostoses (hyperostose), Réduction de la densité osseuse, Tendinites, Rhabdomyolyse.
Troubles rénaux et urinaires :	
Très rare	Glomérulonéphrite.
Troubles généraux et accidents liés au site d'administration :	
Très rare	Formation accrue de tissus granulomateux, Malaise.
Investigations :	
Très fréquent	Elévation des triglycérides sanguins, Diminution des HDL circulantes.
Fréquent	Elévation du cholestérol sanguin, Elévation de la glycémie, Hématurie, Protéinurie.
Très rare	Augmentation du taux sanguin de la créatine phosphokinase.

Annexe n° 3 : Formulaire d'accord de soins remis par le médecin et signé par la patiente.

Formulaire d'accord de soins et de contraception destiné aux femmes en âge de procréer traitées par isotrétinoïne orale.

Ce médicament à base d'isotrétinoïne peut provoquer, lorsqu'il est pris par une femme enceinte, des malformations graves chez l'enfant à naître **si vous êtes enceinte quand vous débutez le traitement, si vous devenez enceinte pendant le traitement ou dans le mois qui suit l'arrêt.**

Ce médicament doit donc être utilisé avec au moins une méthode de contraception efficace, et de préférence 2.

(DOCUMENT A REMPLIR, A SIGNER ET A REMETTRE AU MEDECIN)

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 orale.

1. Il y a un risque important de survenue de malformations graves pour mon enfant à naître si je suis enceinte ou si je deviens enceinte pendant que je prends de l'isotrétinoïne orale.
2. Je ne dois pas prendre de l'isotrétinoïne orale si je suis enceinte.
3. Je ne dois pas être enceinte ni durant le traitement par isotrétinoïne orale, ni pendant le mois qui suit la fin du traitement.
4. Je dois utiliser **au moins 1 et de préférence 2 méthodes de contraception efficaces, au moins un mois avant le début du traitement, pendant toute la durée du traitement et pendant au moins un mois après la fin du traitement.** J'ai compris que toute méthode de contraception, aussi efficace soit-elle, peut échouer et qu'en utilisant 2 méthodes à la fois, je diminue le risque de survenue d'une grossesse. J'ai lu et compris les 2 documents que m'a remis mon médecin : brochure d'information destinée aux femmes traitées par isotrétinoïne orale intégrant des explications sur la contraception.
5. Je dois effectuer un test de grossesse dans les 3 jours qui précèdent ma visite chez le médecin, avant de commencer le traitement par isotrétinoïne orale.
6. Je m'engage à débiter le traitement le plus tôt possible et au plus tard dans les 7 jours suivants la prescription d'isotrétinoïne orale.
7. Je m'engage à présenter mon carnet de suivi à mon médecin lors de chaque consultation et à mon pharmacien lors de chaque délivrance d'isotrétinoïne orale.
8. Je m'engage à faire un test de grossesse tous les mois pendant la durée du traitement et 5 semaines après la fin du traitement.
9. Je dois immédiatement arrêter de prendre de l'isotrétinoïne orale et consulter rapidement mon médecin si je pense être enceinte, si je n'ai pas mes règles, si j'arrête ma contraception ou si j'ai un rapport sexuel sans utiliser de contraception.
10. Je m'engage à ne pas donner mes capsules à quelqu'un d'autre. Je devrai rapporter à mon pharmacien toutes les capsules restantes à la fin du traitement.

363132 - 09/2015

En signant le présent formulaire : Vous déclarez avoir lu et compris chacune des conditions ci-dessus.

Vous acceptez les risques et mesures de précaution nécessaires associés au traitement par isotrétinoïne orale.

Votre médecin prescripteur a répondu à toutes vos questions à propos de l'isotrétinoïne orale.

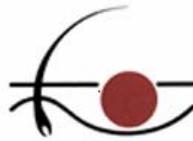
SIGNATURE
DE LA PATIENTE

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.

Annexe n° 4 : Lettre aux professionnels de santé envoyée en 2009 par l'Afssaps concernant l'isotrétinoïne orale



mai 2009

Lettres aux professionnels de santé

Pharmacovigilance

Isotrétinoïne orale

Renforcement du Programme de Prévention des Grossesses et rappel sur la survenue éventuelle de troubles psychiatriques

Information destinée aux dermatologues et pharmaciens d'officine

Madame, Monsieur, Cher confrère,

L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps) souhaite vous rappeler les mises en garde et les précautions d'emploi de l'isotrétinoïne.

L'isotrétinoïne est actuellement commercialisée en France dans 4 spécialités : Contracné® (laboratoires Bailleul-Biorga), Curacné® (laboratoires Pierre-Fabre), Procuta® (laboratoires Expanscience), Isotrétinoïne Teva® (laboratoires Téva).

L'isotrétinoïne est indiquée dans le traitement des **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.

Le rapport bénéfice-risque de l'isotrétinoïne a été évalué comme étant favorable dans le cadre du respect de cette indication et des mesures de suivi prévues par les mentions légales.

📌 Compte tenu du **caractère tératogène** de l'isotrétinoïne, un plan de gestion des risques a été mis en place. Il comprend en particulier un **Programme de Prévention des Grossesses**, la diffusion d'outils d'information et d'éducation, la surveillance des autres risques liés à l'utilisation de ce médicament.

📌 En outre, la survenue éventuelle des **troubles psychiatriques** au cours d'un traitement par isotrétinoïne doit être surveillée. Il est important de respecter les mises en garde et les précautions d'emploi afférentes au RCP.

Nous souhaitons attirer votre attention sur des informations importantes concernant le renforcement du Programme de Prévention des Grossesses, et vous rappeler l'importance de la surveillance des patients sur le plan psychiatrique.

1) Renforcement du Programme de Prévention des Grossesses :

La notification de cas de grossesses exposées à l'isotrétinoïne a conduit l'Afssaps à mener une quatrième enquête officielle. Malgré le programme de prévention des grossesses, les résultats ont montré une augmentation de l'incidence des grossesses exposées à l'isotrétinoïne entre janvier 2003 et décembre 2006 par rapport à l'enquête précédente qui couvrait la période de janvier 1999 à décembre 2002. Ces résultats conduisent l'Afssaps à renforcer les mesures de minimisation par la mise à disposition prochainement d'un **carnet-patiente**.

Vous pouvez retrouver l'ensemble des résultats de cette enquête dans le compte-rendu de la réunion du 30 septembre 2008, disponible sur le site internet de l'Afssaps à la rubrique 'Publications' => Comptes-rendus de commissions => Commission nationale de pharmacovigilance, à l'adresse suivante : <http://www.afssaps.fr/Afssaps-media/Publications/Comptes-rendus-de-commissions#med>

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

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

- Pendant et 1 mois après l'arrêt du traitement, les patientes doivent :
 - présenter le carnet patiente à chaque consultation et lors de chaque délivrance du médicament,
 - poursuivre la méthode de contraception efficace pendant toute la durée du traitement,
 - effectuer un test sérologique de grossesse tous les mois dans les trois jours précédant la prescription mensuelle d'isotrétinoïne.

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

📌 La délivrance d'isotrétinoïne devra avoir lieu **au plus tard 7 jours après la prescription et au vu du carnet de suivi complété.**

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

- poursuivre la méthode de contraception efficace 1 mois après l'arrêt du traitement,
- effectuer un test sérologique de grossesse 5 semaines après la fin du traitement.

📌 Nous vous rappelons qu'**en cas de grossesse survenant pendant le traitement par isotrétinoïne, celui-ci doit être immédiatement interrompu**. La patiente doit être adressée à un médecin spécialiste compétent en tératologie qui pourra évaluer le risque pour l'enfant à naître et la conseiller.

2) Troubles psychiatriques : rappels et modalités de surveillance

L'acné, en particulier sévère, peut s'accompagner, en dehors de tout traitement, de troubles de l'humeur, de dépression, d'une altération de l'image de soi, parfois favorisés par la période de l'adolescence.

Des cas de dépression, dépression aggravée, d'anxiété, de tendance agressive, de changement d'humeur, de symptômes psychotiques ainsi que de très rares cas d'idées suicidaires, de tentatives de suicide et de suicides ont été signalés lors d'un traitement par isotrétinoïne.

A ce jour, depuis la commercialisation de l'isotrétinoïne en France, une centaine d'observations ont été rapportées à la pharmacovigilance, notamment chez des adolescents et des jeunes adultes. Les troubles psychiatriques ont déjà fait l'objet de mises en garde et précautions d'emploi respectivement en 1989, 1997, 1998 et 2004. (voir les rubriques 4.4 Mise en garde et précautions d'emploi et 4.8 Effets indésirables du RCP).

Les études publiées dans la littérature scientifique (cf références bibliographiques ci-dessous) n'ont pas permis d'établir une association entre la dépression et la prise d'isotrétinoïne. La plus récente étude, celle d'Azoulay et collaborateurs, est la seule à montrer une augmentation significative des dépressions chez des patients traités par isotrétinoïne orale. Cependant cette étude présente de nombreuses limites méthodologiques qui restreignent la portée des principaux résultats.

Bien que l'ensemble des données issues de la notification spontanée et des études ne permettent pas d'établir une association entre la prise d'isotrétinoïne et la survenue de troubles psychiatriques, il convient d'insister à nouveau sur l'importance d'observer une **grande vigilance** afin de détecter et prendre en charge de manière précoce et adaptée toute modification de l'état habituel du patient.

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

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

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

- informer leur médecin de tout changement d'humeur ou de comportement.

👉 **Il est recommandé de porter une attention particulière aux patients présentant des antécédents de dépression et de surveiller des éventuels signes de dépression chez tous les patients avec recours à un traitement approprié si nécessaire. L'interruption de l'isotrétinoïne peut cependant être insuffisante pour maîtriser les symptômes et un bilan psychiatrique ou psychologique complémentaire peut alors être nécessaire.**

👉 Par ailleurs, il est recommandé de **diriger votre patient vers une consultation psychiatrique** en cas de :

- verbalisation d'idées suicidaires,
- manifestations d'agressivité envers l'entourage perturbant la vie familiale ou sociale ou troubles significatifs du comportement,
- persistance et/ou aggravation de symptômes dépressifs,
- en cas de demande spontanée du patient,
- et de manière générale dès qu'il existe un doute.

3) Autres effets indésirables

L'isotrétinoïne peut être responsable d'autres effets indésirables, en particulier hépatiques qui nécessitent un bilan biologique régulier. Pour de plus amples informations, il vous est recommandé de vous référer aux rubriques 4.4 et 4.8 du RCP.

Nous vous rappelons que toute grossesse et tout effet indésirable grave ou inattendu doivent être notifiés au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site de l'Afssaps : www.afssaps.fr ou dans le dictionnaire Vidal®).

Nous vous prions de croire, Madame, Monsieur, Cher confrère, à l'assurance de notre considération distinguée.

Jean MARIMBERT
Directeur Général de
l'Afssaps

Dr Philippe BEAULIEU
Président de la
Fédération Française de Formation
Continue et d'Évaluation en
Dermatologie-Vénérologie

Pr. Pierre WOLKENSTEIN
Président de la
Société Française de Dermatologie

Références bibliographiques

- Azoulay et al. Isotretinoin and the risk of depression in patients with acne vulgaris: a case-crossover study. *J Clin Psychiatry*, 2008; 69(4): 526-532
- Bigby M. Does isotretinoin increase the risk of depression? *Arch Dermatol*, 2008; 144: 1197-1199
- Chia CY et al. Isotretinoin therapy and mood changes in adolescents with moderate to severe acne: a cohort study. *Arch Dermatol* 2005; 141(5): 557-60
- Dreno B et al. Isotretinoin and psychiatric side effects: facts and hypothesis. *Expert Rev Dermatol* 2008; 3(6): 711-20
- Ferahbas A et al. A pilot study evaluating anxiety and depressive scores in acne patients treated with isotretinoin. *J Dermatol Treat* 2004; 15(3): 153-7
- Hull PR et al. Isotretinoin use in acne: prospective evaluation of adverse events. *J Cutan Med Surg* 2000; 4(2): 66-70
- Jick SS et al. Isotretinoin use and risk of depression, psychotic symptoms, suicide and attempted suicide. *Arch Dermatol* 2000; 136: 1231-36
- Kellett SC et al. A prospective study of the responsiveness of depression and suicidal ideation in acne patients to different phases of isotretinoin therapy. *Eur J Dermatol* 2005; 15(6): 484-8
- Ng CH et al. Prospective study of depressive symptoms and quality of life in acne vulgaris patients treated with isotretinoin compared to antibiotic and topical therapy. *Austr J of Dermatol* 2002; 43(4): 262-8
- Rubinow DR et al. Reduces anxiety and depression in cystic acne patients after successful treatment with oral isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17(1): 25-32
- Sundström A et al. Suicidal behaviour in a cohort of Swedish patients with severe acne treated with isotretinoin, 24th International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management

Annexe n° 5 : Lettre aux professionnels de santé envoyée en octobre 2015 à propos de l'isotrétinoïne orale



INFORMATIONS
SÉCURITÉ PATIENTS

Octobre 2015

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

Lettre aux professionnels de santé

Isotrétinoïne orale : nouveaux documents de minimisation des risques

Information destinée aux pharmaciens d'officine

Madame, Monsieur,

En accord avec l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), les laboratoires titulaires des autorisations de mise sur le marché des spécialités à base d'isotrétinoïne orale vous informent de la mise à disposition de nouveaux documents de minimisation des risques associés à la prescription et à la dispensation de ce médicament. Ces documents visent à renforcer le bon usage de l'isotrétinoïne orale dans le cadre du Programme de Prévention des Grossesses (PPG) et de la surveillance spécifique des spécialités Acnetrait, Contracné, Curacné et Procuta.

Ils permettent de minimiser les risques de tératogénicité et de troubles métaboliques (lipidiques et hépatiques), ainsi que le risque potentiel de troubles psychiatriques.

Résumé

Tous les documents de minimisation des risques remis aux prescripteurs et dispensateurs pour le traitement par l'isotrétinoïne orale ont été optimisés et harmonisés :

- Le guide du médecin pour la prescription ;
- Le guide du pharmacien pour la délivrance ;
- La brochure d'information destinée aux femmes traitées par ce médicament (comportant un carnet-patient de suivi, un formulaire d'accord de soins et de contraception et des informations sur la contraception) ;
- La brochure d'information destinée aux hommes traités par ce médicament.

Lors de la délivrance, vous devez vérifier que :

- La prescription initiale a été faite par un dermatologue (le renouvellement de la prescription peut être effectué par tout médecin).

Pour rappel, chez les femmes en âge de procréer, la délivrance ne doit se faire que sur présentation du carnet-patient dans les conditions suivantes :

- Ordonnance limitée à 4 semaines de traitement ;
- Délivrance au plus tard dans les 7 jours suivant la prescription ;
- Délivrance après vérification que toutes les mentions obligatoires figurent sur le carnet-patient de suivi : formulaire d'accord de soins et de contraception complété et signé par la patiente, date du test de grossesse sérologique négatif effectué dans les 3 jours précédant la prescription
- Mention de la date de délivrance, du nom du médicament prescrit et délivré sur le carnet de suivi.

Vous trouverez un exemplaire du « guide du pharmacien pour la délivrance » joint à ce courrier.

Ces documents seront également téléchargeables sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr).

Informations complémentaires

Cette mise à jour des documents de minimisation des risques s'inscrit dans le cadre du renforcement du bon usage du médicament, en complément de la restriction des conditions de prescription initiale aux dermatologues en vigueur depuis le 20 avril 2015, et conformément à l'information communiquée à l'ensemble des pharmaciens en mai 2015.

Information médicale

Pour toute information et pour recevoir d'autres guides du pharmacien, vous pouvez prendre contact avec les laboratoires concernés (voir liste ci-dessous) :

Dénomination	Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché
Acnetrait® Gé 5 mg, 10 mg, 20 mg capsule molle Acnetrait® 40 mg capsule molle	ARROW GENERIQUES Information médicale et Pharmacovigilance – Tel : 04 72 71 63 97
Contraigné® Gé 5 mg, 10 mg, 20 mg capsule molle Contraigné® 40 mg capsule molle	Laboratoires BAILLEUL Information médicale et Pharmacovigilance – Tél : 01 56 33 11 11
Curacné® Gé 5 mg, 10 mg, 20 mg capsule molle Curacné® 40 mg capsule molle	PIERRE FABRE DERMATOLOGIE Information médicale – Tel (n°vert) : 0 800 326 326 Pharmacovigilance – Tel : 01 49 10 96 18
Procuta® Gé 5 mg, 10 mg, 20 mg capsule molle Procuta® 40 mg capsule molle	LABORATOIRES EXPANSCIENCE Information médicale et Pharmacovigilance – Tél (n° Vert) : 0800 10 20 05

Déclaration des effets indésirables

L'ANSM rappelle que les professionnels de santé doivent déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance au centre régional de pharmacovigilance dont ils dépendent géographiquement. Les patients et les associations agréées de patients peuvent également signaler tout effet indésirable à leur centre régional de pharmacovigilance. Pour plus d'information, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM: <http://ansm.sante.fr>.

Nous vous remercions de prendre en compte cette information.

Les informations complémentaires sont accessibles sur le site de l'ANSM à l'aide du lien suivant : <http://ansm.sante.fr>

Contact expéditeur : informations@securite-patients.info



GUIDE DU PHARMACIEN POUR LA DÉLIVRANCE

de l'isotrétinoïne orale

Ce document est diffusé par les laboratoires commercialisant
des médicaments à base d'isotrétinoïne, sous l'autorité de l'ANSM.



Ce document s'inscrit dans le cadre du plan de gestion des risques d'Isotrétinoïne.

Ce guide destiné au pharmacien vise à vous apporter des informations sur la minimisation des risques importants identifiés de tératogénicité, de survenue de troubles psychiatriques, de troubles lipidiques, d'augmentation des transaminases et d'hépatite.

**La prescription initiale doit être effectuée uniquement par un dermatologue.
Les renouvellements ne sont pas restreints.**

L'isotrétinoïne orale doit être prescrite uniquement dans les acnés sévères (acné nodulaire, 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.

Pour une information plus complète, se référer à la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

TÉRATOGENICITÉ ET EXPOSITION AU MÉDICAMENT PENDANT LA GROSSESSE

Votre rôle est essentiel afin de s'assurer que le patient respecte le plan de prévention de la grossesse avant de délivrer le médicament.

Conditions de délivrance de l'isotrétinoïne orale

Vous devez vérifier la négativité du test de grossesse avant chaque délivrance d'isotrétinoïne.

Si vous avez connaissance de la survenue d'une grossesse chez une femme traitée par l'isotrétinoïne orale, le traitement doit être immédiatement interrompu et la patiente doit être adressée à un médecin spécialiste ou compétent en tératologie pour évaluation et conseil.

L'isotrétinoïne orale est **tératogène**. L'exposition à l'isotrétinoïne orale pendant la grossesse est associée à **un risque élevé de malformations majeures chez le fœtus**. L'isotrétinoïne orale peut uniquement être prescrite à des femmes en âge de procréer adoptant des mesures strictes de prévention de la grossesse décrites dans le Programme de Prévention de la Grossesse (PPG) du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

Pour les patientes en âge de procréer

- Les ordonnances d'isotrétinoïne orale sont valables **4 semaines et ne sont pas renouvelables**. La poursuite du traitement nécessite donc une nouvelle prescription.
- **L'isotrétinoïne orale doit être délivrée au plus tard 7 jours après la prescription.**
- L'isotrétinoïne orale peut être délivrée uniquement après avoir vérifié les informations suivantes :

Pour la 1^{ère} prescription :

- La prescription initiale est réservée aux dermatologues
- Évaluation du bon niveau de compréhension de la patiente des risques en cas de grossesse
- Instauration d'**au moins une et de préférence deux méthodes de contraception efficaces depuis au moins un mois**



GUIDE DU PHARMACIEN POUR LA DÉLIVRANCE de l'isotrétinoïne orale

- La date et la négativité du test de grossesse (hCG plasmatique) doivent être mentionnées dans le carnet de suivi inclus dans la brochure d'information destinée aux femmes. La brochure doit également inclure l'accord de soins et de contraception signé par la patiente.
- Vous devez remplir la date de délivrance et le nom du médicament prescrit et délivré et apposer votre cachet.

Pour le renouvellement mensuel :

- Évaluation du bon niveau de compréhension de la patiente des risques en cas de grossesse.
- Poursuite d'une contraception efficace.
- La date et la négativité du test de grossesse (hCG plasmatique) doivent être mentionnées dans le carnet de suivi.
- Vous devez remplir la date de délivrance et le nom du médicament prescrit et délivré et apposer votre cachet.

N'effectuez pas de renouvellement si ces conditions ne sont pas remplies.

Pour tous les patients

- Vous devez avertir les patients de ne jamais donner de capsules molles d'isotrétinoïne orale à une autre personne
- Les patients doivent ramener toutes les capsules non utilisées à leur pharmacien à la fin du traitement.
- Tous les patients doivent être avertis de ne pas donner leur sang pendant le traitement et pendant un mois après l'arrêt du traitement par l'isotrétinoïne orale en raison du risque potentiel de malformations du fœtus pour une femme enceinte recevant une transfusion.

Le service d'Information Médicale et/ou de pharmacovigilance du laboratoire concerné est à votre disposition pour toute information ou question précise concernant ce Guide de délivrance de l'isotrétinoïne orale :

Dénomination	Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché
Acnetrait® Gé 5 mg, 10 mg, 20 mg Acnetrait® 40 mg capsule molle	ARROW GENERIQUES Information médicale et Pharmacovigilance Tel : 04 72 71 63 97
Contraigné® Gé 5 mg, 10 mg, 20 mg Contraigné® 40 mg	Laboratoires BAILLEUL Information médicale et Pharmacovigilance Tél : 01 56 33 11 11
Curacné® Gé 5 mg, 10 mg, 20 mg Curacné® 40 mg	PIERRE FABRE DERMATOLOGIE Information médicale – Tel (n°vert) : 0 800 326 326 Pharmacovigilance – Tel : 01 49 10 96 18
Procuta® Gé 5 mg, 10 mg, 20 mg Procuta® 40 mg	LABORATOIRES EXPANSCIENCE Information médicale et Pharmacovigilance Tél (n° Vert) : 0 800 10 20 05



TROUBLES PSYCHIATRIQUES INCLUANT DÉPRESSION, SUICIDE, TENTATIVE DE SUICIDE, IDÉES SUICIDAIRES

Le patient souffre d'acné sévère, une maladie pouvant être défigurante et pouvant altérer l'estime de soi ; par conséquent vous devez être vigilant vis-à-vis des troubles de l'humeur.

De plus une dépression, une aggravation de la dépression, une anxiété, des tendances agressives, des changements d'humeur, des symptômes psychotiques et très rarement, des idées suicidaires, des tentatives de suicide et des suicides ont été signalés chez des patients traités par l'isotrétinoïne orale.

Les troubles psychiatriques se traduisent chez l'adolescent et le jeune adulte par des symptômes tels que la tristesse, le désespoir, un sentiment de culpabilité, de dévalorisation ou d'incapacité, une perte de plaisir ou d'intérêt dans les activités, une fatigue, une difficulté à se concentrer, une modification du rythme du sommeil, une modification du poids ou de l'appétit, des idées suicidaires ou des tentatives de suicide, une agitation, une irritabilité, des actions basées sur des impulsions dangereuses et des symptômes physiques persistants ne répondant pas aux traitements.

Dans le cas où votre patient ou un membre de son entourage vous signale des symptômes pouvant évoquer des troubles dépressifs, n'hésitez pas à diriger votre patient vers le médecin prescripteur.

TROUBLES GRAVES DU MÉTABOLISME LIPIDIQUE POUVANT CONDUIRE À UNE PANCRÉATITE AIGÜE, AUGMENTATION DES TRANSAMINASES ET HÉPATITE.

Le traitement par isotrétinoïne orale modifie les taux de lipides sanguins, mais les mécanismes et les effets sur le métabolisme des lipoprotéines riches en triglycérides telles que les chylomicrons et les lipoprotéines de très faible densité ne sont pas élucidés. Le traitement peut également altérer les taux de transaminases, et peut causer une hépatite.

Les dosages de lipides sériques (à jeun) ainsi que les transaminases doivent être effectués avant le traitement, 1 mois après le début du traitement et par la suite tous les 3 mois sauf si une surveillance plus rapprochée est indiquée.

AUTRES PRECAUTIONS D'UTILISATION

Il convient d'informer tous les patients de :

- Ne pas prendre des tétracyclines au cours du traitement par isotrétinoïne orale (en raison du risque de survenue d'hypertension intracrânienne).
- Éviter l'exposition au soleil et, le cas échéant, d'utiliser une protection solaire (SPF > 15).
- Éviter l'application topique de produits kératolytiques ou exfoliants.
- Ne pas prendre des compléments vitaminés contenant de la vitamine A ou des bêta carotènes.



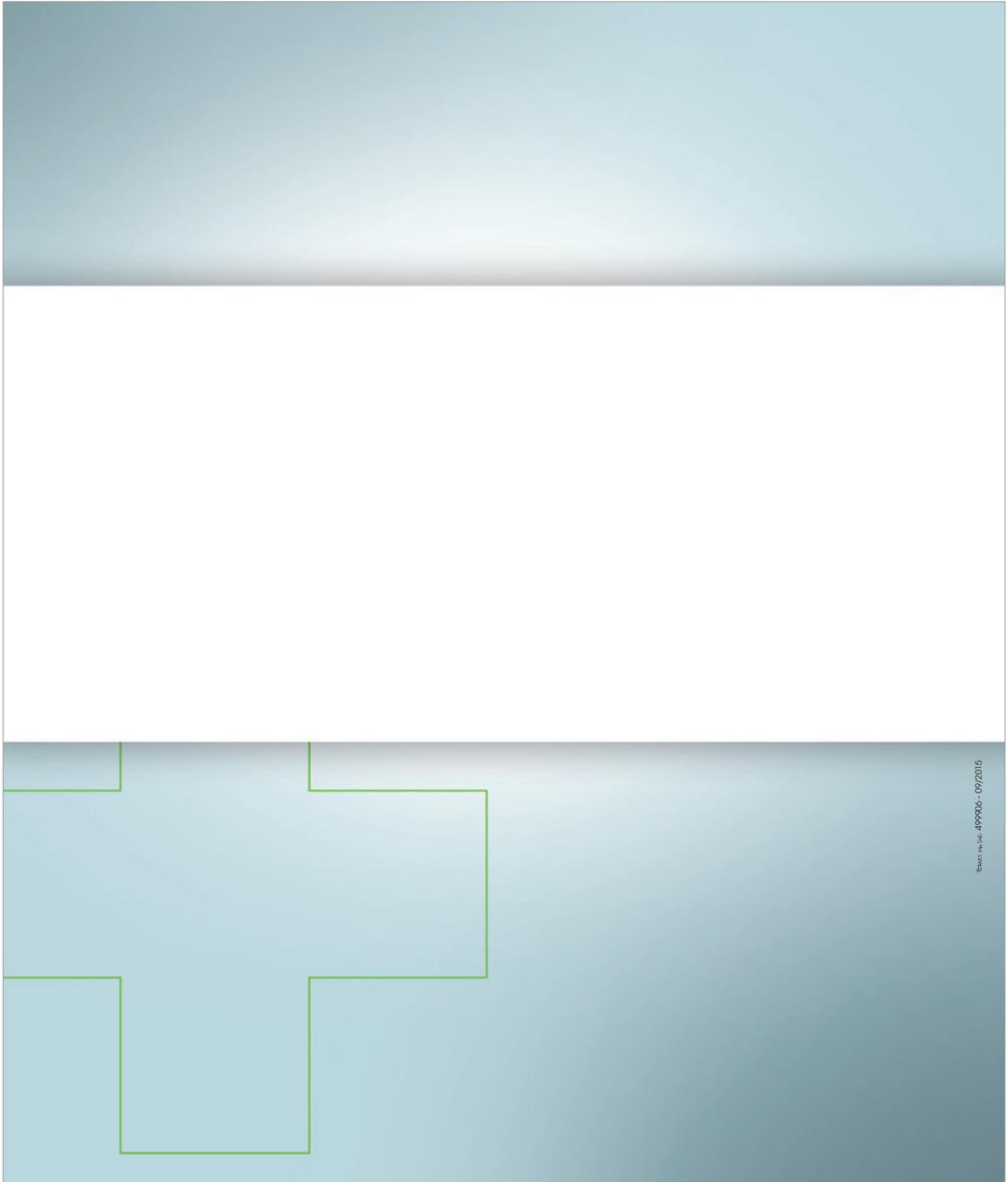
- Conseiller aux porteurs de lentilles de contact d'utiliser des larmes artificielles ou de porter des lunettes pendant le traitement.
- Éviter la pratique d'une activité physique intense pendant le traitement.
- Éviter l'épilation à la cire pendant le traitement et pendant au moins 6 mois après son arrêt. Éviter également la dermabrasion chirurgicale ou au LASER (technique utilisée pour lisser la peau afin de réduire les cicatrices et les signes du vieillissement). Ces pratiques peuvent entraîner des cicatrices, une hypo ou hyperpigmentation (décoloration ou coloration marquée) de la peau ou une desquamation de l'épiderme.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SUSPECTÉS

Nous vous rappelons que tout effet secondaire doit être signalé au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site Internet de l'ANSM www.ansm.sante.fr ou dans le dictionnaire Vidal®).

Liste des points importants à vérifier

Vérifier les points suivants :	1 ^{ère} délivrance	renouvellement
La prescription initiale doit être effectuée uniquement par un dermatologue.	X	
La brochure d'information destinée aux femmes incluant le carnet de suivi doit comprendre l'accord de soins rempli et signé.	X	
Instauration d'au moins une méthode de contraception efficace depuis au moins un mois.	X	
Poursuite d'une contraception efficace.		X
Le test de grossesse doit être effectué dans les 3 jours précédant la prescription et le résultat doit être négatif.	X	X
La délivrance doit avoir lieu au plus tard 7 jours après la prescription d'isotrétinoïne.	X	X
Vous devez remplir la date de délivrance, le nom du médicament prescrit et délivré et apposer votre cachet dans le carnet de suivi.	X	X
Vous devez demander le retour de toute capsule non utilisée à la fin du traitement.		X



Annexe n° 7 : Questionnaire version papier support de notre étude

Hugo, 15 ans se présente avec une ordonnance pour le médicament suivant : Trétinoïne 0,05% crème

1 Hugo vous demande quels facteurs sont susceptibles d'induire ou d'aggraver l'acné ? (Plusieurs réponses possibles)

- Des antécédents familiaux d'acné
- Un dysfonctionnement hormonal
- L'alimentation
- Autre : _____

2 Selon vous, combien de temps après la mise sous rétinoïdes Hugo percevra-t-il une amélioration de son acné ?

- Après une à deux semaines
- À partir de la troisième semaine
- Après 1 à 2 mois

3 Face à un(e) patient(e) comme Hugo, à quelle fréquence conseillez-vous l'utilisation :

↘ d'un produit d'hygiène ?

Jamais	Rarement	Si le patient demande	Souvent	Toujours
<input type="checkbox"/>				

↘ d'une crème hydratante ?

Jamais	Rarement	Si le patient demande	Souvent	Toujours
<input type="checkbox"/>				

4 Hugo vous demande un produit d'hygiène, que pouvez-vous lui conseiller ? (Plusieurs réponses possibles)

- Un syndet
- Un savon liquide ou solide
- Une eau micellaire
- Une lotion alcoolique
- Un antiseptique

Anna se présente avec une ordonnance contenant le produit suivant : Isotrétinoïne 10 mg capsule molle

5 Anna vous demande si elle peut :

	Oui	A éviter	Vous ne savez pas
↘ Utiliser un exfoliant pour le visage	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
↘ Utiliser un exfoliant pour le corps	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
↘ Courir un marathon	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
↘ Courir pour son plaisir	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
↘ Porter ses lentilles de contact	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
↘ S'épiler à la cire pendant le traitement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

6 Avez-vous reçu des informations sur le programme de prévention des grossesses ? Oui Non

7 Quel(s) médecin(s) sont autorisé(s) à prescrire l'isotrétinoïne à une femme : (Plusieurs réponses possibles)

➤ Lors de la première prescription ?

- Médecin généraliste
- Dermatologue
- Gynécologue
- Tout spécialiste

➤ Lors des renouvellements ?

- Médecin généraliste
- Dermatologue
- Gynécologue
- Tout spécialiste

8 Lors de la première délivrance, vérifiez-vous que la patiente a signé l'accord de soin remis par son médecin ? Oui Non

9 Concernant les délais à respecter dans le traitement par isotrétinoïne pouvez-vous préciser :

- Le délai de contraception efficace avant la mise sous isotrétinoïne _____
- Le délai maximum entre la réalisation du test de grossesse et le renouvellement par le dermatologue _____
- Le délai maximum entre la prescription et la délivrance chez une femme _____
- Le délai pendant lequel le patient ne doit pas donner son sang après l'arrêt du traitement. _____

10 Remplissez-vous le carnet de suivi de la patiente lors d'une délivrance ? Oui Non Parfois

11 Saviez-vous que l'isotrétinoïne peut avoir des effets indésirables psychiatriques incluant la dépression, les idées suicidaires, les tentatives de suicide, le suicide ? Oui Non

12 Saviez-vous que les patients sous isotrétinoïne doivent effectuer un dosage des lipides sanguins et des transaminases tous les 3 mois (ou plus si besoin) ? Oui Non

13 Avez-vous reçu le guide du pharmacien pour la délivrance de l'isotrétinoïne à l'officine (émis en 2015 par l'ANSM) ? Oui Non

- L'avez-vous lu ? Oui Non
- L'avez-vous actuellement à votre disposition dans l'officine ? Oui Non

14 Vous souvenez-vous avoir délivré de l'isotrétinoïne au cours des 6 derniers mois ? (Plusieurs réponses possibles)

- Oui à des hommes
- Oui à des femmes
- Non

Merci d'avoir pris le temps de me répondre – Fax pour l'envoi : 03 22 60 93 53

Si vous souhaitez être informés des résultats de cette enquête merci de renseigner votre adresse mail : _____@_____

Annexe n° 8 : Captures d'écran donnant un aperçu de la première et de la troisième page de la version en ligne de notre questionnaire

Conseil associé à une délivrance de rétinoïdes dans l'acné

Hugo, 15 ans se présente avec une ordonnance pour le médicament suivant : Trétinoïne 0,05% crème

1) Hugo vous demande quels facteurs sont susceptibles d'induire ou d'aggraver l'acné ?
(plusieurs réponses possibles)

- Des antécédents familiaux d'acné
- Un dysfonctionnement hormonal
- L'alimentation
- Autre : _____

2) Selon vous, combien de temps après la mise sous rétinoïdes Hugo percevra-t-il une amélioration de son acné ?

Après une à deux semaines

Conseil associé à une délivrance de rétinoïdes dans l'acné

Merci d'avoir pris le temps de me répondre. N'oubliez pas de cliquer sur envoyer en bas de cette page pour valider votre réponse.

Si vous souhaitez recevoir une lettre d'information sur les rétinoïdes et être informé des résultats de cette enquête merci de renseigner votre adresse mail :

Votre réponse _____

Page 3 sur 3

N'envoyez jamais de mots de passe via Google Forms.

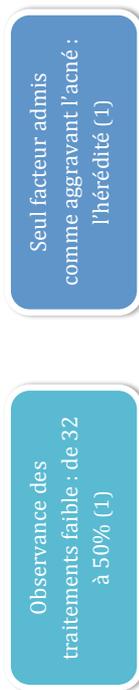
Ce contenu n'est ni rédigé, ni cautionné par Google. Signaler un cas d'utilisation abusive - Conditions d'utilisation -
Clauses additionnelles

Annexe n° 9 : Note d'information à propos des rétinoïdes dans l'acné transmises aux pharmaciens ayant répondu à notre étude le souhaitant

Madame, Monsieur,

Je vous remercie d'avoir pris le temps de répondre à mon questionnaire. Vous trouverez ci-après quelques informations en relation avec les questions qui vous ont été posées.

➔ L'acné :



➔ Rétinoïdes locaux :

- L'utilisation d'un produit d'hygiène doux sans savon (= syndet) est recommandée (1). L'utilisation de produits contenant de l'alcool ou un antiseptique est déconseillée. Ainsi, les syndets et les eaux micellaires peuvent être conseillées dans l'acné.
- L'utilisation d'une crème hydratante au cours d'un traitement par rétinoïdes locaux permet d'augmenter l'adhésion au traitement.
- L'évolution clinique de l'acné au cours du traitement peut être résumée ainsi :



(1) : Recommandations de prise en charge de l'acné, argumentaire de la Société Française de Dermatologie, 2015

➔ Isotrétinoïne orale

Toutes les informations demandées dans le questionnaire que vous avez rempli sont disponibles dans le Guide du Pharmacien pour la délivrance de l'isotrétinoïne disponible sur le site internet de l'ANSM ou bien auprès des laboratoires commercialisant les spécialités à base d'isotrétinoïne orale.

En ce qui concernait les délais :

- Contraception efficace avant la mise sous isotrétinoïne : **1 mois**
- Délai maximum entre la réalisation du test de grossesse et le renouvellement par le dermatologue : **3 jours**
- Délai maximum entre la prescription et la délivrance chez une femme : **7 jours**
- Délai pendant lequel le patient ne doit pas donner son sang après l'arrêt du traitement : **1 mois**.

Pour plus d'informations :

Site internet sur l'acné réalisé par la Société Française de Dermatologie : <http://reco.dermato-sfd.org/fr/acné>

Guide du Pharmacien pour la délivrance de l'isotrétinoïne orale : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/66a221c0ae5d5d2a8cf31490d4f42f97.pdf

Marine SERY,
Étudiante en 6^{ème} année de pharmacie,
Mail : marine.sery1@etu.univ-touen.fr

Annexe n° 10 : Fiche récapitulant les options de réponses pour les pharmaciens auxquels le questionnaire a été remis sous format papier

Bonjour,

Je suis étudiante en pharmacie et je réalise ma thèse sur le thème suivant : « **Rôle du pharmacien d'officine dans le conseil associé à une délivrance de rétinoides dans l'acné** ». Je réalise pour ce travail une enquête auprès des pharmaciens et c'est la raison pour laquelle je vous sollicite aujourd'hui.

Je suis consciente qu'il est difficile de prendre le temps pour répondre à un questionnaire mais je vous serais très reconnaissante de m'accorder un instant et je mets à votre disposition différents moyens pour me retourner le formulaire afin pour que vous puissiez choisir celui qui vous conviendra.

Moyens pour renvoyer le questionnaire :

- ➔ par mail à l'adresse suivante : marine.sery1@etu.univ-rouen.fr
- ➔ par fax au numéro suivant : 03 22 60 93 53
- ➔ en remplissant un document en ligne à l'adresse suivante : <http://tinyurl.com/SeryThese>
- ➔ directement sur votre smartphone en utilisant ce flashcode :



questionnaire SERY M.

Je m'engage à vous faire parvenir suite à votre réponse une lettre d'information sur les rétinoides ainsi que les résultats de mon enquête lorsque je serai en mesure de vous fournir ceux-ci, il vous suffit de m'indiquer une adresse mail à la fin de ce questionnaire. L'exploitation des résultats restera bien entendu totalement anonyme. Je vous remercie d'avance pour le temps que vous me consacrez et je me tiens à votre disposition si vous avez des remarques au sujet de mon enquête.

Cordialement,

Marine SERY,

Étudiante en 6^{ème} année de pharmacie à la faculté de Rouen.

Mail : marine.sery1@etu.univ-rouen.fr

Tel : 06 28 59 47 59

Bonjour,

Je suis étudiante en pharmacie et je réalise ma thèse sur le thème suivant : « **Rôle du pharmacien d'officine dans le conseil associé à une délivrance de rétinoides dans l'acné** ». Je réalise pour ce travail une enquête auprès des pharmaciens et c'est la raison pour laquelle je vous sollicite aujourd'hui.

Je suis consciente qu'il est difficile de prendre le temps pour répondre à un questionnaire mais je vous serais très reconnaissante de m'accorder un instant et je mets à votre disposition différents moyens pour me retourner le formulaire afin pour que vous puissiez choisir celui qui vous conviendra.

Moyens pour renvoyer le questionnaire :

- ➔ par mail à l'adresse suivante : marine.sery1@etu.univ-rouen.fr
- ➔ par fax au numéro suivant : 03 22 60 93 53
- ➔ en remplissant un document en ligne à l'adresse suivante : <http://tinyurl.com/SeryThese>
- ➔ directement sur votre smartphone en utilisant ce flashcode :



questionnaire SERY M.

Je m'engage à vous faire parvenir suite à votre réponse une lettre d'information sur les rétinoides ainsi que les résultats de mon enquête lorsque je serai en mesure de vous fournir ceux-ci, il vous suffit de m'indiquer une adresse mail à la fin de ce questionnaire. L'exploitation des résultats restera bien entendu totalement anonyme. Je vous remercie d'avance pour le temps que vous me consacrez et je me tiens à votre disposition si vous avez des remarques au sujet de mon enquête.

Cordialement,

Marine SERY,

Étudiante en 6^{ème} année de pharmacie à la faculté de Rouen.

Mail : marine.sery1@etu.univ-rouen.fr

Tel : 06 28 59 47 59

Annexe n° 11 : Texte utilisé pour l'envoi par mail aux pharmaciens

Bonjour,

Je suis étudiante en pharmacie et je réalise ma thèse sur le thème suivant : « **Rôle du pharmacien d'officine dans le conseil associé à une délivrance de rétinoïdes dans l'acné** ».

Je réalise pour ce travail une enquête auprès des pharmaciens et c'est la raison pour laquelle je vous sollicite aujourd'hui.

Si vous acceptez de m'aider, il vous suffit pour répondre au questionnaire de cliquer sur le lien suivant :

<http://tinyurl.com/SeryThese>

Ce questionnaire comporte 14 questions réparties sur 2 pages. Si vous le souhaitez, je m'engage à vous faire parvenir une lettre d'information sur les rétinoïdes ainsi que les résultats de mon enquête lorsque je serai en mesure de vous fournir ceux-ci. Il vous suffit pour cela de m'indiquer une adresse mail à la fin du questionnaire (page 3). L'exploitation des résultats restera bien entendu totalement anonyme.

Je vous remercie d'avance pour le temps que vous me consacrerez et je me tiens à votre disposition si vous avez des remarques au sujet de mon enquête.

Si vous avez déjà répondu à mon questionnaire il n'est bien entendu pas nécessaire de le faire à nouveau.

Bien cordialement,
Marine SERY
Étudiante en pharmacie à la faculté de Rouen
Mail : marine.sery1@etu.univ-rouen.fr
Tel : 0628594759

contraception efficace	test de grossesse	délivrance	donner son sang	10)	11)	12)	13)	14)	à disposition
Minimum un mois avant la p	3 jours	1 semaine, soit 7 jours	1 mois, a verifier dans vidal ou a FEFS	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Non
4 semaines	3 jours	7 jours	1 mois	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Non
1mois	8jours	4jours	6mois	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Non
6 semaines	72 heures	7 jours	8 semaines	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Non
3 mois	7 jours	7 jours		Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Non
1 mois	3 jours	5 jours	3 mois	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Non
1 mois	3 jours	7 jours		Oui	Oui	Non	Non	Non	Non
1 mois	3 jours	7 jours après le test	1 mois	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Non
3 mois	3 jours	7 jours	Je ne sais pas	Oui	Non	Oui	Non	Non	Non
1 mois	3 jours	7 jours	2 semaines	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Non
1 mois	3 jours	7 jours	1 an	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
3 mois	24h	3 jours		Oui	Non	Oui	Non	Non	Non
1 mois	3 jours	7 jours	5 semaines	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Non
1 MOIS	3 JOURS	7 JOURS	3 MOIS	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
un mois	cinq jours	trois jours	un an	Oui	Oui	Non	Non	Non	Non
3 mois	3 jours	7 jours	6 mois	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Non
1 mois	3j	3j	1 an (???)	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
1 mois	3 jours	7 jours	6 mois	Oui	Non	Non	Non	Non	Non
4 semaines	3 jours	7 jours	4 semaines	Oui	Non	Non	Non	Non	Non
1 mois	3 jours	7 jours	Je ne sais pas 1	Oui	Oui	Non	Oui	Oui	Oui
1 mois	3 jours	1 semaine	Ne sais pas	Oui	Non	Non	Non	Non	Oui
3 semaines	3 jours	7 jours		Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Oui
1 mois	3 jours	1 semaine	1 mois	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Non
1 mois	4 jours	7 jours	Je ne sais pas	Oui	Oui	Non	Non	Non	Non
1 mois	3 jours	7 jours	1 mois	Oui	Oui	Non	Non	Non	Non
3 mois	1 semaine	3 mois		Parfois	Non	Non	Non	Non	Non
1 mois	3 jours	1 semaine	1 mois	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Non
3 mois	3 jours	5 jours	3 mois	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Non
1mois	1semaine	1semaine	1mois	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Oui
2 mois	3 jours	3 mois	6 mois	Oui	Oui	Non	Non	Non	Non
1 mois avant (?) et un mois	3 jours ?	J'aurait dit 3 jours du test de G... dans le doute y'a meddispar	1 mois ?	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Non
1 mois	48h	7 jours	1 mois	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Non
3 mois	1 mois	3 jours	4 mois	Oui	Oui	Non	Non	Non	Non
3 MOIS	3 JOURS	3 JOURS		Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Oui
1 mois avant	72h	7 jours	1 mois après	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Non
1 mois	3 jours	7 jours	1 mois apres arret du traitement	Oui	Oui	Non	Oui	Oui	Oui
2 mois	7 jours	1 mois	6 mois	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Non
1 mois	7 jours	7 jours	3 mois	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Non
1 mois	3 jours	7 jours	3 mois	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Non
1 MOIS	3 JOURS	3 JOURS	3 MOIS	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Non
1 mois	3 jours	1 semaine	ne sait pas, 3 mois ?	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
1 mois	3 jours	7 jours	1 mois	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
1 mois	7j	7j	Ne sais pas	Oui	Non	Non	Non	Non	Non
1 MOIS	3 JOURS	7 JOURS	3 MOIS	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Oui
1 mois	3 jours	7 jours	?	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Non
4 semaines	3 jours	7 jours	?	Oui	Non	Non	Non	Non	Non
nsp	3 jours	7 jours	nsp	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Non
1 mois	3 jours	7 jou	6 mois	Oui	Oui	Non	Oui	Non	Non
1mois	3 jours	3jours		Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Non
1 mois	5 jours	3 jours	6 mois ?????	Oui	Non	Oui	Oui	Non	Oui
3mos	7 jours	7 jours	3 mpos	Oui	Oui	Non	Oui	Non	Non
1 mois	3jours	7jours	2mois	Oui	Oui	Non	Non	Non	Non
1 mois	3 jours	7 jours	6 mois	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Non
4 semaines	4 semaines	5 semaines		Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Non
15 jours	7 jours	7 jours	2 ans	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
1 mois	3 jours	3 jours	3 mois	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Non
1 mois	3 jours	une semaine	3 mois	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Non
7 jours	3 jours	3 jours		Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
4 semaines	3 jours	7 jours	1 an	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Non
Le délai necessaire à son eff	3 jours	3 jours	Je ne sais pas	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
1 mois	3 jours	7 jours	3 mois	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
1 mois	1 sem	3 jours	3 mois	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
1 mois	3 jours	1 semaine	1 mois	Oui	Non	Non	Oui	Oui	Oui
1 mois	3 jours	7 jours	Ne sais pas	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Non
1 mois	3 jours	7 jours	1 mois	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
1 mois	3 jours	3 jours	inconnu	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Oui
1 mois	2 jours	2 jours	3 mois	Non	Non	Non	Non	Non	Non
10 jours	3 jours	un mois		Oui	Non	Oui	Non	Non	Non
4 sem	3jours	7jours	plusieurs mois	Oui	Oui	Non	Oui	Non	Non
1 mois	3 jours	3 jours	?	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Non
30 jrs	8jrs	8jrs	toujours	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
1 MOIS	3 JOURS	7 JOURS	3 MOIS	Oui	Oui	Non	Non	Non	Non
1 mois	6 jours	3 mois	3 mois	Oui	Oui	Non	Non	Non	Non
1 MOIS	3 JOURS	1 SEMAINE	1 AN	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Non
30j	3j	7j	0j	Oui	Non	Non	Oui	Non	Non
1 mois	1 jour	3 jours	3 mois	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Non
6 mois	3 jours	3 jours	6 mois	Parfois	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
1jour	1jour	7 jours	1 mois	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Non
1 cycle	3j	7		Parfois	Oui	Non	Non	Non	Non
3 mois	7 jours	3 jours	6 mois	Oui	Non	Oui	Non	Non	Non
7 jours	15jours	15 jours	3 mois	Oui	Oui	Non	Oui	Non	Non
6 mois	1 mois	1 mois	3 mois	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
2 mois	48h	1 mois	6 mois	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Non
1 MOIS	3 JOURS AVANT LA PRES	7 JOURS	1 MOIS	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
7 JRS	0		2 NE SAIT PAS	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Non
4 semaines	3 jours	6 jours		Parfois	Non	Oui	Oui	Oui	Oui
1 mois	3 jours	3 jours	ne sait pas	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Non
4 semaines	3 jours	7 jours	Je ne sais pas	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Non
1 mois	3 jours	7 jours	1 mois	Oui	Oui	Non	Oui	Oui	Oui
1 mois	3 jours	2 jours	3 mois	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Non
1 mois	3 jours	7 jours	28 jours	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Non
1 mois	3 jours	7 jours	1mois	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Non
1 mois	3 jours	7 jours		Oui	Oui	Oui	Non	Non	Non
3 MOIS	7 JOURS	3 JOURS	UN AN?	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Oui
1 mois	3 jours	7 jours		Oui	Oui	Oui	Non	Non	Non
15 JOURS	48H	48H	3 MOIS	Non	Non	Non	Non	Non	Non
1 mois	3 jours	7 jours	ne sais pas	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
1 MOIS	3JOURS	3JOURS	JE NE SAIS PAS	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Non
3 mois	3 jours	7 jours	1 mois	Oui	Oui	Non	Oui	Oui	Oui
1 mois	3 jours	7 jours	6 mois	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
1 mois	3 jours	7 jours		Oui	Oui	Oui	Non	Non	Non
8 jours	3 jours	3 jours		Oui	Oui	Oui	Non	Non	Non
1 mois	3 jours	7 jours	2 ans	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
NSP	3 jours	7 jours	NSP	Oui	Non	Non	Non	Non	Non
1 mois	3 jours	1 semaine	3 mois	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Non
1 mois	3 jours	7 jours	1 ou 3 mois ?	Oui	Oui	Non	Non	Non	Non
1 mois	3 jours	7 jours	1 mois	Oui	Oui	Non	Non	Non	Non
1 mois	3 jours	7 jours	6 mois	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Oui
3 mois	1 jour	7 jours	30 jours	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
1 mois	3 jours	3 jours	3 mois	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Non
4 semaines	3 jours	3 jours	4 semaines	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
1 mois	3j	7j	?	Oui	Oui	Non	Oui	Non	Non
3 mois	3 jours	3 jours	1 an	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
3 mois	24 heures	3 jours	3 mois	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Non
1 mois	3 jours	7 jours	3 mois ?	Oui	Non	Non	Non	Non	Non
1 mois	7 jours	3 jours	14 jours	Oui	Non	Non	Non	Non	Non
un mois	trois jours	sept jours	deux mois	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Non
1 mois	3 jours	7 jours	1 an	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
minimum 1 mois	3 jours	1 semaine	?	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
1 mois	3 jours	1 jour	1 an ?	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui

Annexe n° 13 : Texte pour l'envoi par mail de notre fiche de résultats

Madame, Monsieur,

Je suis étudiante en sixième année de pharmacie et je me permets de revenir vers vous à propos de l'enquête sur le conseil associé à une délivrance de rétinoïdes dans l'acné que j'ai mené cet été dans le cadre de ma thèse d'exercice.

En effet, vous aviez, et je vous en remercie à nouveau, accepté de participer à mon enquête et stipulé qu'il vous intéressait de recevoir les résultats de cette enquête. C'est la raison pour laquelle je reviens aujourd'hui vers vous, afin de vous faire parvenir en pièce jointe un document résumant les résultats de mon enquête. Bien entendu, si vous souhaitez obtenir plus de détails au sujet de mon enquête je suis à votre entière disposition.

Je vous remercie encore pour votre collaboration à mon travail et j'espère qu'il vous aura semblé utile.

Je vous souhaite une très bonne lecture,

Bien cordialement,

Marine SERY

Etudiante en sixième année de pharmacie à la faculté de Rouen,

Annexe n° 14 : Fiche destinée à l'envoi aux pharmaciens et résumant les résultats de notre étude

Fait à Rouen, le 21/11/17

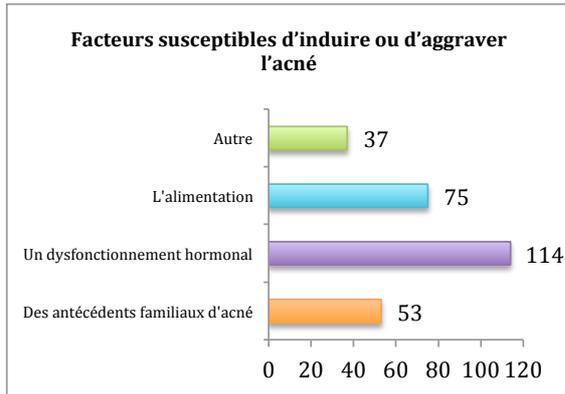
Par Marine SERY

Conseil associé à une délivrance de rétinoïdes dans l'acné

Résultats d'une enquête menée auprès des pharmaciens de juillet à septembre 2017 (Thèse de Doctorat d'exercice)

Étendue de l'enquête : 122 réponses ont été obtenues sur une durée totale de 66 jours.

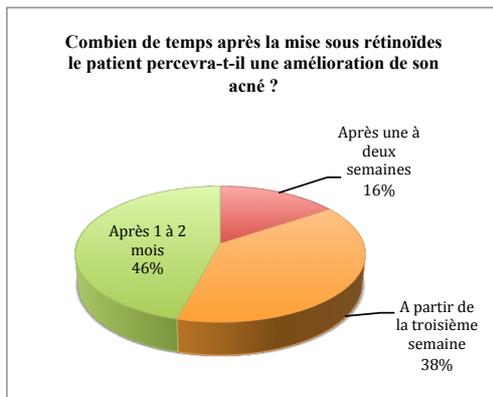
1. Questions relatives à l'acné en général et à la délivrance des rétinoïdes locaux



La seule réponse actuellement validée par la société française de dermatologie est : « des antécédents familiaux d'acné ».

- Parmi les 122 pharmaciens, 53 ont indiqué que des antécédents familiaux d'acné étaient susceptibles d'induire ou d'aggraver l'acné.
- Les réponses « Autre » étaient : soleil, mauvaise hygiène, stress, soins inadaptés, pollution, tabac, surpoids, fatigue, mauvaise hydratation.

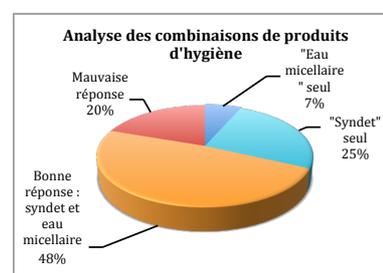
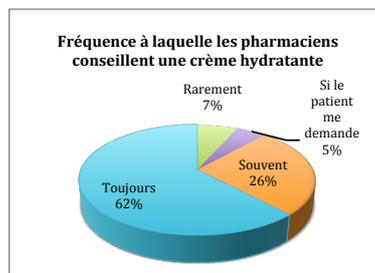
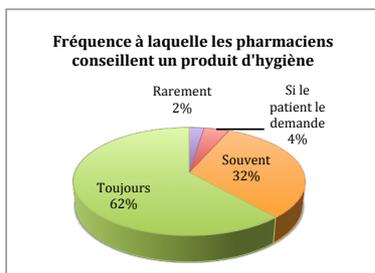
Pour aller plus loin : Dans une étude s'intéressant à l'avis des médecins généralistes sur l'acné, 86% des médecins pensaient que l'acné est due à un dysfonctionnement hormonal, 84% à l'alimentation et seulement 8% pensaient qu'elle est due à l'hérédité. (Brajac et al. 2004)



L'amélioration de l'acné sera perceptible à partir de la 4^{ème} semaine et fera suite à une phase d'irritation primaire puis d'exacerbation transitoire (3^{ème} semaine).

Pour aller plus loin : Focus sur deux études menées auprès d'adolescents

- 71% des adolescents étaient d'accord pour dire que l'acné doit être traitée (Poli et al. 2011),
- 37% estimaient que le traitement devrait être efficace en moins d'un mois (Poli et al. 2011),
- 66% des adolescents attendaient de l'acné qu'elle s'améliore aussitôt après le premier traitement (Brajac et al. 2004).



- 52% des répondants ont dit conseiller « toujours » à la fois l'utilisation d'un produit d'hygiène et d'une crème hydratante.
- seuls 20% des pharmaciens interrogés ont cité des produits ne devant pas être conseillés chez un patient acnéique (c'est à dire : « un savon liquide ou solide », « un antiseptique », « un produit alcoolique »).

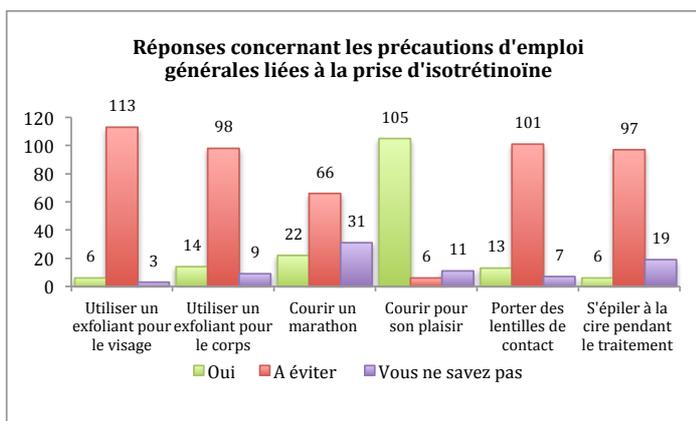
Pour aller plus loin : L'adhésion au traitement de l'acné est faible, allant de 32 à 50% (SFD). Un essai randomisé, est en faveur d'une augmentation de l'observance de l'adapalène lors de l'ajout d'une crème hydratante au traitement par adapalène. (Hayashi et Kawashima 2014)

2. Questions relatives à l'isotrétinoïne orale

Il faut éviter :

- l'utilisation d'exfoliants (visage et corps),
- les activités physiques intenses,
- le port de lentilles de contact,
- l'épilation à la cire pendant le traitement et les 6 mois suivant son arrêt.

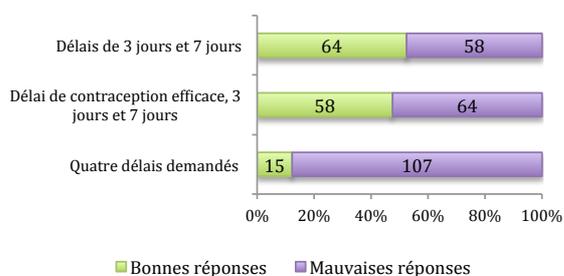
31% des pharmaciens connaissaient toutes les précautions d'emploi liées à l'isotrétinoïne.



Le programme de prévention des grossesses en chiffres :

- 22% des pharmaciens n'ont jamais reçu d'informations à propos de ce programme.
- 92% des pharmaciens savaient que seul le dermatologue est autorisé à prescrire l'isotrétinoïne lors de la première prescription.
- 33% des pharmaciens savaient que tous les médecins (généralistes ou spécialistes) sont autorisés à prescrire l'isotrétinoïne lors des renouvellements mensuels.
- 89% des pharmaciens ont dit qu'ils vérifiaient que la patiente a signé l'accord de soin lors de la première délivrance.
- 94% des pharmaciens ont dit remplir le carnet de suivi lors de la délivrance, 3% le remplissent parfois et 3% ne le remplissent pas.

Analyse de la justesse des réponses concernant les combinaisons de délais



Taux de bonnes réponses concernant les délais :

- 71% pour la contraception efficace un mois avant la mise sous isotrétinoïne,
- 74% pour le délai de trois jours entre le test de grossesse et la prescription par le médecin,
- 62% pour le délai de sept jours entre la prescription et la délivrance,
- 21% pour l'interdiction de donner son sang pendant 1 mois après l'arrêt du traitement.

- 84% des pharmaciens interrogés savaient que l'isotrétinoïne peut avoir des effets indésirables psychiatriques.
- 70% des pharmaciens interrogés savaient que les patients traités par isotrétinoïne doivent effectuer un dosage des lipides sanguins et des transaminases tous les trois mois (ou plus si besoin).

- 50% des pharmaciens interrogés ont dit avoir reçu le Guide du pharmacien pour la délivrance de l'isotrétinoïne orale,
- 40% l'ont lu et 33% l'ont à leur disposition dans l'officine,
- 25% l'ont à la fois eu, lu et à leur disposition dans l'officine.

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/66a221c0ae5d5d2a8cf31490d4f42f97.pdf



Bibliographie

Adebamowo, Clement A., Donna Spiegelman, Catherine S. Berkey, F. William Danby, Helaine H. Rockett, Graham A. Colditz, Walter C. Willett, et Michelle D. Holmes. 2006. « Milk Consumption and Acne in Adolescent Girls ». *Dermatology Online Journal*

Adebamowo, Clement A., Donna Spiegelman, F. William Danby, A. Lindsay Frazier, Walter C. Willett, et Michelle D. Holmes. 2005. « High School Dietary Dairy Intake and Teenage Acne ». *Journal of the American Academy of Dermatology*

Afssaps. 2008. « COMMISSION NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE Compte rendu de la réunion du mardi 30 septembre 2008 ». http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/44c88f6d7ce134fc2c4f0a337ce33109.pdf.

Afssaps. 2009. « Lettre aux professionnels de santé, isotrétinoïne orale, renforcement du programme de prévention des grossesses et rappel sur la survenue éventuelle de troubles psychiatriques ». <http://www.sfdermato.org/media/pdf/institutions/afssaps-isot-mai-2009.pdf>.

ANSM. 2015. « Etude sur le respect des recommandations relatives aux tests de grossesse du programme de prévention des grossesses de l'isotrétinoïne orale en France ». ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/.../7bf2b95ea048e3da0843d14187bb8019.pdf.

Atlan, Noémie-Laureen, et Marie-Alexandrine Bolzinger. 2016. *Place des produits dermocosmétiques dans la prise en charge de l'acné à l'officine*. Lyon, France: Université Claude Bernard Lyon 1.

Auffret, N. 2003. « [What's new concerning the pathophysiology of acne?] ». *Annales De Dermatologie Et De Venereologie* 130

Ballanger, F., P. Baudry, J. M. N'Guyen, A. Khammari, et B. Dréno. 2006. « Heredity: A Prognostic Factor for Acne ». *Dermatology (Basel, Switzerland)* 212 (2): 145-49.

Bhate, K., et H. C. Williams. 2013. « Epidemiology of Acne Vulgaris ». *The British Journal of Dermatology* 168 (3): 474-85.

Brajac, Ines, Lidija Bilić-Zulle, Mladenka Tkalcíć, Karmen Loncarek, et Franjo Gruber. 2004. « Acne Vulgaris: Myths and Misconceptions among Patients and Family Physicians ». *Patient Education and Counseling* 54 (1): 21-25. doi:10.1016/S0738-3991(03)00168-X.

Caulin, Charles. 2016. *Vidal recos, recommandations en pratique: 185 stratégies thérapeutiques*. Vidal.

Choi, Joanna Mimi, Vincent K. Lew, et Alexa B. Kimball. 2006. « A Single-Blinded, Randomized, Controlled Clinical Trial Evaluating the Effect of Face Washing on Acne Vulgaris ». *Pediatric Dermatology* 23 (5): 421-27.

Cunliffe, W. J., et D. J. Gould. 1979. « Prevalence of Facial Acne Vulgaris in Late Adolescence and in Adults ». *British Medical Journal* 1 (6171): 1109-10.

Daniel, F., B. Dreno, F. Poli, N. Auffret, C. Beylot, I. Bodokh, M. Chivot, et al. 2000. « [Descriptive epidemiological study of acne on scholar pupils in France during autumn 1996] ». *Annales De Dermatologie Et De Venereologie* 127 (3): 273-78.

Dejean, Marianne, et Lise Lefèvre. 2016. *Principaux risques liés à l'utilisation des traitements anti-acnéiques délivrés à l'officine: prévention et conseils*. Toulouse, France: Université Paul Sabatier, Toulouse 3.

Di Landro, Anna, Simone Cazzaniga, Fabio Parazzini, Vito Ingordo, Francesco Cusano, Laura Atzori, Francesco Tripodi Cutri, et al. 2012. « Family History, Body Mass Index, Selected Dietary Factors, Menstrual History, and Risk of Moderate to Severe Acne in Adolescents and Young Adults ». *Journal of the American Academy of Dermatology* 67 (6): 1129-35.

Dreno B, Alirezai M, Amblard P, Auffret N, Brebis P, BEYLOT C, et al. 2002. *L'acné*. Doin.

Dréno, Brigitte, Diane Thiboutot, Harald Gollnick, Andrew Y. Finlay, Alison Layton, James J. Leyden, Eric Leutenegger, Montserrat Perez, et Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. 2010. « Large-Scale Worldwide Observational Study of Adherence with Acne Therapy ». *International Journal of Dermatology* 49 (4): 448-56.

doi:10.1111/j.1365-4632.2010.04416.x.

Ghods, S. Zahra, Helmut Orawa, et Christos C. Zouboulis. 2009. « Prevalence, Severity, and Severity Risk Factors of Acne in High School Pupils: A Community-Based Study ». *The Journal of Investigative Dermatology* 129 (9): 2136-41.

Goodman, Greg. 2006. « Acne--Natural History, Facts and Myths ». *Australian Family Physician* 35 (8): 613-16.

Goulden, V., G. I. Stables, et W. J. Cunliffe. 1999. « Prevalence of Facial Acne in Adults ». *Journal of the American Academy of Dermatology* 41 (4): 577-80.

Halvorsen, Jon A., Florence Dalgard, Magne Thoresen, Espen Bjertness, et Lars Lien. 2009. « Is the Association between Acne and Mental Distress Influenced by Diet? Results from a Cross-Sectional Population Study among 3775 Late Adolescents in Oslo, Norway ». *BMC Public Health* 9 (septembre): 340.

Hayashi, Nobukazu, et Makoto Kawashima. 2014. « Study of the Usefulness of Moisturizers on Adherence of Acne Patients Treated with Adapalene ». *The Journal of Dermatology* 41 (7): 592-97. doi:10.1111/1346-8138.12520.

Hill-Sylvestre, Marie-Pierre. 2013. *La peau La dermatologie au service de la beauté*. Ellipses.

Ismail, Noor Hasnani, Zahara Abdul Manaf, et Noor Zalmy Azizan. 2012. « High Glycemic Load Diet, Milk and Ice Cream Consumption Are Related to Acne Vulgaris in Malaysian Young Adults: A Case Control Study ». *BMC Dermatology* 12 (août): 13.

Kaymak, Yesim, Esra Adisen, Nilser Ilter, Aysun Bideci, Demet Gurler, et Bulent Celik. 2007. « Dietary Glycemic Index and Glucose, Insulin, Insulin-like Growth Factor-I, Insulin-like Growth Factor Binding Protein 3, and Leptin Levels in Patients with Acne ». *Journal of the American Academy of Dermatology* 57 (5): 819-23.

Kaymak, Yesim, et Nilser Ilter. 2006. « The Results and Side Effects of Systemic Isotretinoin Treatment in 100 Patients with Acne Vulgaris ». *Dermatology Nursing* 18 (6): 576-80.

Kilkenny, M., K. Merlin, A. Plunkett, et R. Marks. 1998. « The Prevalence of Common

Skin Conditions in Australian School Students: 3. Acne Vulgaris ». *The British Journal of Dermatology* 139 (5): 840-45.

Kwon, Hyuck Hoon, Ji Young Yoon, Jong Soo Hong, Jae Yoon Jung, Mi Sun Park, et Dae Hun Suh. 2012. « Clinical and Histological Effect of a Low Glycaemic Load Diet in Treatment of Acne Vulgaris in Korean Patients: A Randomized, Controlled Trial ». *Acta Dermato-Venereologica* 92 (3): 241-46.

Lasek, R. J., et M. M. Chren. 1998. « Acne Vulgaris and the Quality of Life of Adult Dermatology Patients ». *Archives of Dermatology* 134 (4): 454-58.

Lauermann, Fernanda Tcatch, Hiram Larangeira de Almeida Jr., Rodrigo Pereira Duquia, Paulo Ricardo Martins de Souza, et Juliano de Avelar Breunig. 2016. « Acne scars in 18-year-old male adolescents: a population-based study of prevalence and associated factors ». *Anais Brasileiros de Dermatologia* 91 (3): 291-95.

Lorette, Vaillant, Abimelec, Bazex, Bechaux-Perron, Berbis, et Besnier. 1995. *Traitements locaux en dermatologie*. Doin.

Magin, Parker, Dimity Pond, Wayne Smith, et Alan Watson. 2005. « A Systematic Review of the Evidence for “Myths and Misconceptions” in Acne Management: Diet, Face-Washing and Sunlight ». *Family Practice* 22 (1): 62-70.

Mallon, E., J. N. Newton, A. Klassen, S. L. Stewart-Brown, T. J. Ryan, et A. Y. Finlay. 1999. « The Quality of Life in Acne: A Comparison with General Medical Conditions Using Generic Questionnaires ». *The British Journal of Dermatology* 140 (4): 672-76.

McElwee, Newell E., Mary Catherine Schumacher, Sylvia C. Johnson, Thomas W. Weir, Steven L. Greene, Marvin J. Scotvold, Judith R. Hunter, Barbara J. Dinan, et Hershel Jick. 1991. « An observational study of isotretinoin recipients treated for acne in a health maintenance organization ». *Archives of dermatology* 127 (3): 341–346.

McLane, J. 2001. « Analysis of Common Side Effects of Isotretinoin ». *Journal of the American Academy of Dermatology* 45 (5): S188-194.

Mestari, Shaneze, et Cendrine Cabou di Baradat. 2016. *Alimentation et acné*. Toulouse, France: Université Paul Sabatier, Toulouse 3.

MIDOUN-MOUACI, Naïma. 2008. *L'acné de la clinique au traitement*. MED'COM. MED'COM.

Nijsten, T., S. Rombouts, et J. Lambert. 2007. « Acne Is Prevalent but Use of Its Treatments Is Infrequent among Adolescents from the General Population ». *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV* 21

Peset, Fabrice. 2014. « Acné et délivrance de l'isotrétinoïne à l'officine ». Thèse d'exercice, Lille, France: Université du droit et de la santé.

Poli, Florence, Nicole Auffret, Claire Beylot, Martine Chivot, Michel Faure, Dominique Moyses, Henri Pawin, Jean Revuz, et Brigitte Dréno. 2011. « Acne as Seen by Adolescents: Results of Questionnaire Study in 852 French Individuals ». *Acta Dermato-Venereologica* 91 (5): 531-36. doi:10.2340/00015555-1125.

RENAUD, Clément. 2014. « L'ACNE : UNE PATHOLOGIE MULTIFACTORIELLE - FACTEURS DE RISQUES ET TRAITEMENTS ».

Revuz, Jean, Nicole Auffret, Claire Beylot, Martine Chivot, Brigitte Dreno, et Michel Faure. 2010. *Acné Données nouvelles et prise en charge*. Springer.

SAINTE-MARIE, Yannis. 2015. « PATHOLOGIES DERMATOLOGIQUES ET DÉRIVÉS RÉTINOÏDES SYSTÉMIQUES: FOCUS SUR LEURS EFFETS INDÉSIRABLES TÉRATOGENES ET PSYCHIATRIQUES ». Thèse d'exercice.

Singh, Sanjay, Baldeep Kaur Mann, et Narendra K. Tiwary. 2013. « Acne Cosmetica Revisited: A Case-Control Study Shows a Dose-Dependent Inverse Association between Overall Cosmetic Use and Post-Adolescent Acne ». *Dermatology (Basel, Switzerland)* 226 (4): 337-41.

Smith, Robyn N., Neil J. Mann, Anna Braue, Henna Mäkeläinen, et George A. Varigos. 2007. « A Low-Glycemic-Load Diet Improves Symptoms in Acne Vulgaris Patients: A Randomized Controlled Trial ». *The American Journal of Clinical Nutrition* 86 (1): 107-15.

Stern, Robert S. 2004. « Dermatologists and Office-Based Care of Dermatologic Disease in the 21st Century ». *The Journal of Investigative Dermatology. Symposium Proceedings* 9 (2): 126-30.

Tan, J. K. L. 2004. « Psychosocial Impact of Acne Vulgaris: Evaluating the Evidence ». *Skin Therapy Letter* 9 (7): 1-3, 9.

Wei, B., Y. Pang, H. Zhu, L. Qu, T. Xiao, H.-C. Wei, H.-D. Chen, et C.-D. He. 2010. « The Epidemiology of Adolescent Acne in North East China ». *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV* 24 (8): 953-57.

Windhorst, D. B., et T. Nigra. 1982. « General Clinical Toxicology of Oral Retinoids ». *Journal of the American Academy of Dermatology* 6 (4 Pt 2 Suppl): 675-82.

Yahya, Husain. 2009. « Acne Vulgaris in Nigerian Adolescents--Prevalence, Severity, Beliefs, Perceptions, and Practices ». *International Journal of Dermatology* 48 (5): 498-505.

SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer 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.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

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

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



SERY Marine

Connaissance du conseil associé à la délivrance de rétinoïdes dans le traitement de l'acné juvénile : étude auprès des pharmaciens d'officine.

Th. D. Pharm., Rouen, 180 pages.

RESUME

L'acné est la première cause de consultation en dermatologie dans les pays occidentaux. Cette pathologie a un retentissement psychologique et sur la qualité de vie important. Il est donc primordial d'instaurer un traitement d'attaque rapidement et de le faire suivre par un traitement d'entretien bien mené. Différents facteurs sont suspectés d'induire ou d'aggraver l'acné. Les idées que se font les adolescents et les médecins généralistes à ce sujet sont différentes des conclusions données par la Société Française de Dermatologie. Or, une bonne connaissance de l'acné, est une aide précieuse dans l'acceptation de la pathologie et de sa prise en charge.

L'observance des traitements par rétinoïdes locaux est estimée entre 32 et 50%, mais une prise en charge optimale, notamment en ce qui concerne la gestion des effets secondaires, peut permettre de fidéliser le patient à son traitement. L'isotrétinoïne orale présente un pouvoir tératogène et le but actuellement est donc de ne plus voir survenir de grossesses sous isotrétinoïne. Le pharmacien d'officine doit donc connaître au mieux les règles de dispensation de l'isotrétinoïne notamment en ce qui concerne le suivi de la contraception et de l'absence de grossesse chez les femmes en âge de procréer. L'isotrétinoïne possède de nombreux autres effets secondaires et le pharmacien peut dispenser des conseils pour y pallier.

Il nous a semblé opportun de nous intéresser à la connaissance du pharmacien d'officine sur le conseil associé à la délivrance des rétinoïdes dans l'acné. Nous avons ainsi réalisé une enquête et réuni les réponses de 122 pharmaciens à 14 questions concernant les facteurs favorisant l'acné ainsi que le conseil associé à une délivrance de rétinoïdes locaux et d'isotrétinoïne orale. Nous avons également transmis aux pharmaciens répondants une fiche d'information et une fiche des résultats concernant notre travail. Notre travail aura permis de sensibiliser les pharmaciens à la délivrance des rétinoïdes dans l'acné, et de soulever les axes d'amélioration possibles concernant la délivrance des traitements de l'acné ainsi que le suivi des patients acnéiques.

MOTS CLES : acné juvénile, rétinoïdes locaux, isotrétinoïne, pharmacien d'officine, conseil associé

JURY

Président : Mr Gargala, MCU-PH

Membres : Mme Tharasse, Maître de conférence en chimie thérapeutique

Mme Detuncq, Pharmacienne d'officine et professeur associé

Mme Aroux Pavard, Pharmacienne d'officine

Mme Commin, Dermatologue

DATE DE SOUTENANCE : Vendredi 6 avril 2018