



HAL
open science

Le pharmacien d'officine face à l'acné polymorphe

Corinne Georgy

► **To cite this version:**

Corinne Georgy. Le pharmacien d'officine face à l'acné polymorphe. Sciences pharmaceutiques. 1992.
dumas-03177878

HAL Id: dumas-03177878

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03177878v1>

Submitted on 23 Mar 2021

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.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter la page de DUMAS présentant le document. Si l'auteur l'a autorisé, son adresse mail apparaîtra lorsque vous cliquerez sur le bouton « Détails » (à droite du nom).

Dans le cas contraire, vous pouvez consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

1^{er} exemplaire

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
GRENOBLE I - SCIENCES TECHNOLOGIE MEDECINE
U. F. R. DE PHARMACIE - DOMAINE DE LA MERCI - LA TRONCHE

ANNEE 1992

N° D'ORDRE 7014

LE PHARMACIEN D'OFFICINE
FACE A L'ACNE POLYMORPHE

THESE

Pour obtenir le grade de **DOCTEUR EN PHARMACIE**
Présentée à l'Université Joseph Fourier - GRENOBLE I
Et soutenue publiquement le 23 mars 1992

PAR

CORINNE GEORGY

[Données à caractère personnel]



JURY : M. le Professeur JY.CALOP, Président de thèse
Mme M.BOITARD, Maître de conférences, Docteur en Médecine, Directeur de Thèse
M. L. REYMOND, Docteur en Médecine - service Dermatologie au C.H.U. de Grenoble.



115 008343 0

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
GRENOBLE I - SCIENCES TECHNOLOGIE MEDECINE
U. F. R. DE PHARMACIE - DOMAINE DE LA MERCI - LA TRONCHE

ANNEE 1992

N° D'ORDRE

LE PHARMACIEN D'OFFICINE
FACE A L'ACNE POLYMORPHE

THESE

Pour obtenir le grade de **DOCTEUR EN PHARMACIE**
Présentée à l'Université Joseph Fourier - GRENOBLE I
Et soutenue publiquement le 23 mars 1992

PAR

CORINNE GEORGY

[Données à caractère personnel]



JURY : M. le Professeur JY.CALOP, Président de thèse
Mme M.BOITARD, Maître de conférence, Docteur en Médecine, Directeur de Thèse
M. L. REYMOND, Docteur en Médecine - service Dermatologie au C.H.U. de Grenoble.

A **Monsieur J.Y. CALOP**, Professeur de pharmacie clinique, Pharmacien Chef de service à la CAMPS, qui nous a fait l'honneur de présider notre jury et qui a su, tout au long de nos études, par l'étendue de ses connaissances, sa personnalité et son dynamisme développer notre esprit critique et éveiller notre intérêt pour la pharmacie clinique.

A notre Directeur de thèse, **Madame M. BOITARD**, Maître de conférence à la Faculté, Docteur en médecine qui par sa gentillesse, sa disponibilité et ses grandes compétences a été un précieux guide dans l'élaboration de ce travail.

A **Monsieur le Docteur L. REYMOND**, Médecin des Hôpitaux, Dermatologue et Professeur à la faculté qui a aimablement accepté de participer à notre jury et dont nous avons pu apprécier les qualités d'enseignant à la faculté.

A ma Mère ; c'est toi qui m'a aidé et soutenu tout au long de mes études. Tu as toujours su être là, je t'en suis reconnaissante.

A mon Père ; tu m'as entouré de tes conseils et de ton affection, c'est aussi grâce à toi que j'en suis arrivée là.

A mon Frère ; reçois ce travail comme gage de mon affection et de ma reconnaissance pour toute la patience et la gentillesse dont tu as fait preuve pendant ces trop longues périodes de "Silence, je travaille !"

A ma Famille

A mon Grand-Père

A mes Amis

TABLE DES MATIERES

ACNE POLYMORPHE JUVENILE

PHYSIOPATHOLOGIE ET TRAITEMENT

INTRODUCTION

p. 13

CHAPITRE I - L A P E A U

I.1) Histologie des différentes couches

p. 15

I. 1-1 Epiderme

p. 15

I. 1-2 Derme

p. 16

I. 1-3 Hypoderme

p. 16

I.2) Physiologie du follicule sébacé

p. 16

CHAPITRE II

LA MALADIE : L'ACNE

II.1) - Définition	p. 20
II.2) - Cliniques	p. 21
II. 2-1 Lésions rétentionnelles	p. 21
II. 2-2 Lésions inflammatoires	p. 22
II. 2-2/1 - Papules	p. 24
II. 2-2/2 - Pustules	p. 24
II. 2-2/3 - Nodules et nodulokystes	p. 24
II. 2-2/4 - Cicatrices	p. 26

CHAPITRE III - PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ACNE

III.1) - Hyperkératinisation	p. 30
III. 1-1 Troubles de la kératinisation	p. 30
III. 1-2 Les différentes étapes de la comédogénèse	p. 32
 III.2) - Hyperséborrhée	 p. 34
III. 2-1 Sébum	p. 34
III. 2-1/1 Rappel sur sa production et composition	p. 34
III. 2-1/2 Relation acné-séborrhée (modification quantitative et qualitative)	p. 36
 III. 2-2 Contrôle endocrinien de la glande sébacée	 p. 38
 III.3) - Facteurs inflammatoires	 p. 46
III. 3-1 Flore microbienne	p. 46
III. 3-2 Action de cette flore	p. 47
III. 3-3 Rôle de cette flore dans l'acné	p. 49
 III.4) - Autres facteurs	 p. 52
III. 4-1 Héritaires	p. 52
III. 4-2 Climatiques	p. 52
III. 4-3 Exogènes	p. 53
III. 4-4 Alimentaires	p. 55
III. 4-5 Emotionnels	p. 55
 III.5) - Les faux mythes de l'acné.	 p. 56

CHAPITRE IV - TRAITEMENTS

IV.1) - Locaux	p.	59
IV. 1-1 Kératolytiques	p.	59
IV. 1-1/1 - La vitamine A acide	p.	59
a) Formule développée	p.	59
b) Catabolisme et sort du médicament	p.	59
c) Mode d'action et propriétés pharmacologiques	p.	60
d) Effets indésirables	p.	61
e) Indications thérapeutiques	p.	62
f) Mode d'emploi et posologie	p.	62
g) Etude clinique et discussion	p.	63
h) Les différentes spécialités	p.	67
IV. 1-2 Les anti-infectieux	p.	68
IV. 1-2/1 - Peroxyde de Bensoyle	p.	68
a) formule développée	p.	68
b) Catabolisme et sort du médicament	p.	68
c) Mode d'action et propriétés pharmacologiques	p.	69
d) Effets indésirables	p.	69
e) Précautions d'emploi	p.	70
f) Indications thérapeutiques	p.	71
g) Mode d'emploi et posologie	p.	71
h) Etude clinique et discussion	p.	71
i) Les différentes formes galéniques	p.	74
j) Intérêts de l'association avec la trétinoïne	p.	75
k) Etude comparative de l'efficacité du P.O.B. par rapport à la trétinoïne	p.	75

IV. 1-2/2 - Les antibiotiques	p. 76
A - Généralités	p. 76
B - L'érythromycine	p. 77
a) Formule	p. 77
b) Propriétés	p. 78
c) Mécanisme d'action	p. 78
d) Efficacité clinique	p. 79
e) Effets indésirables	p. 82
f) Formes galéniques	p. 82
g) Utilisation	p. 83
h) Conclusion	p. 84
C - La clindamycine	p. 84
a) Formule	p. 84
b) Propriétés	p. 85
c) Mécanisme d'action	p. 85
d) Efficacité clinique	p. 85
e) Effets indésirables	p. 86
f) Formes galéniques	p. 86
D - Comparaison érythromycine / clindamycine	p. 87
E - Tétracyclines	p. 89
IV. 1-2/3 - Antibioabérel	p. 90

IV. 1-3 Les topiques anti-séborrhéïques	p. 90
IV. 1-4 L'acide azélaïque	p. 93
a) Historique	p. 93
b) Formule	p. 94
c) Métabolisme	p. 94
d) Propriétés biochimiques	p. 94
e) Mode d'action dans l'acné	p. 95
f) Effets indésirables	p. 96
g) Précautions d'emploi	p. 96
h) Indications thérapeutiques	p. 97
i) Etudes cliniques	p. 97
j) Galéniques	p. 106

IV.2) - Traitements par voie systémique	p. 108
IV. 2-1 Hormonothérapie	p. 108
IV. 2-1/1 - Les oestrogènes	p. 108
a) Oestrogènes seuls	p. 108
b) Oestrogènes au sein de contraceptif	p. 108
c) Mode d'action	p. 109
d) Indication	p. 110
IV. 2-1/2 - Les antiandrogènes	p. 110
a) Formule	p. 110
b) Mode d'action	p. 111
c) Indication	p. 115
IV. 2-1/3 - Effets indésirables de l'hormonothérapie	p. 116
IV. 2-1/4 - Mode d'emploi des dérivés hormonaux	p. 116
IV. 2-2 Antibiothérapie	p. 117
IV. 2-2/1 - Les tétracyclines	p. 117
a) Structure	p. 117
b) Métabolisme	p. 118
c) Mode d'action	p. 118
d) Indications	p. 119
e) Modalités d'administration	p. 119
f) Effets indésirables	p. 120
g) Précaution d'emploi	p. 123
h) Interaction médicamenteuse	p. 123
i) Exemple de spécialités	p. 124
j) Etude et discussion	p. 125
IV. 2-2/2 - Autres antibiotiques	p. 126
A - Macrolides	p. 126
IV. 2-2/3 - Conclusion	p. 126

IV. 2-3 Isotrétinoïne	p. 127
a) Molécule	p. 127
b) Pharmacocinétique	p. 127
c) Mode d'action et propriétés	p. 131
c/1 Action sur le taux d'excrétion sébacée	p. 131
c/2 Action sur la flore microbienne	p. 133
c/3 Action sur l'hyperkératinisation	p. 136
d) Effets indésirables	p. 136
d/1 Cutanéomuqueux	p. 137
d/2 Généraux	p. 139
d/3 Biologiques	p. 140
d/4 Tératogènes	p. 140
e) Contre-Indications	p. 141
f) Précautions d'emploi	p. 141
g) Indications thérapeutiques	p. 142
h) Formes galéniques	p. 142
i) Mode de prescription	p. 143

IV. 2-4 Le zinc	p. 145
a) Formule	p. 145
b) Pharmacocinétique	p. 145
c) Mode d'action	p. 146
d) Effets secondaires	p. 147
e) Contre-indications	p. 147
f) Mode d'administration	p. 147
g) Forme galénique	p. 147
h) Etude clinique	p. 148
i) Indication	p. 149
V - CONSEILS D'HYGIENE ET DE COSMETOLOGIE	p. 150
VI- SHEMAS THERAPEUTIQUE	p. 153
CONCLUSION	p. 158
BIBLIOGRAPHIE	p. 160



INTRODUCTION

I N T R O D U C T I O N

L'acné n'est pas une affection bénigne car elle a un retentissement sur le comportement social de l'individu et entraîne de fortes dépenses.

C'est un motif fréquent de consultation en dermatologie, la demande y est plus principalement féminine et concerne non seulement les adolescents mais également les jeunes adultes.

Plus du quart des sujets acnéiques ont d'ailleurs une peau difficile à traiter car facilement irritable.

De plus il faut savoir que si la majorité des acnés sont de gravité modérée, certaines peuvent être très sévères et donc très invalidantes.

Au cours de ce travail nous nous attacherons donc, dans un premier temps, à comprendre la physiopathologie de cette affection en détaillant ses diverses étiologies et facteurs aggravants. Nous aborderons ensuite l'ensemble des traitements disponibles à ce jour en distinguant les soins locaux de thérapeutiques par voie générale.

En conclusion nous définirons quelques règles simples d'hygiène qu'il importe de respecter pour obtenir une rémission définitive de la maladie.

CHAPITRE I

LA PEAU

I - L A P E A U .

I. 1) HISTOLOGIE

La peau, solide et élastique, assure une protection efficace contre les variations de température, la pénétration des germes microbiens et des substances toxiques.

Elle peut être le siège d'affections bénignes (lésions inflammatoires, infectieuses) ou malignes (tumeurs).

Elle comprend de la superficie à la profondeur :

- l'épiderme
- le derme
- l'hypoderme.

I. 1-1 L'épiderme :

C'est un épithélium malpighien kératinisé formé d'une assise basale qui assure sa régénération constante. Les cellules basales deviennent les cellules de la couche de Malpighi maintenues entre elles par des ponts intercellulaires. En surface se trouve la couche granuleuse dans laquelle les cellules se remplissent de grains de kératine. Au-dessus se trouve la couche cornée dont les cellules se disloquent, perdent leur noyau et s'éliminent par desquamation.

I. 1-2 Le derme :

C'est un tissu conjonctif richement vascularisé et innervé, il assure à la peau sa nutrition et sa solidité, il contient, entre autres du collagène, des fibres élastiques, le bulbe des poils, les glandes sébacées et sudoripares.

I. 1-3 L'hypoderme :

C'est un tissu graisseux.

I. 2) PHYSIOLOGIE DU FOLLICULE SEBACE (8,11,22,42,50)

Chez l'être humain, trois sortes d'unités pilo-sébacées sont connues : (cf page 18)

. Le follicule terminal comprenant un poil épais et raide (poils de barbe de l'homme adulte)

. Le follicule pileux ou "vellus" qui comporte un petit poil fin (ou duvet) et des glandes sébacées nombreuses et volumineuses.

Malgré leur grand nombre ces deux types de follicules ne jouent aucun rôle dans l'acné.

. Seul le follicule pileux de type "sébacé" est l'unité anatomique de l'acné. Ces follicules n'existent que chez l'être humain où ils sont présents sur le visage et la partie supérieure du thorax et du dos, expliquant les localisations préférentielles de l'acné.

Ce follicule sébacé comprend un petit poil très fin, fragile filament au sein d'un canal rempli de cellules cornées peu adhérentes. Les glandes sébacées, volumineuses et multilobées, débouchent dans la partie basse du canal folliculaire.

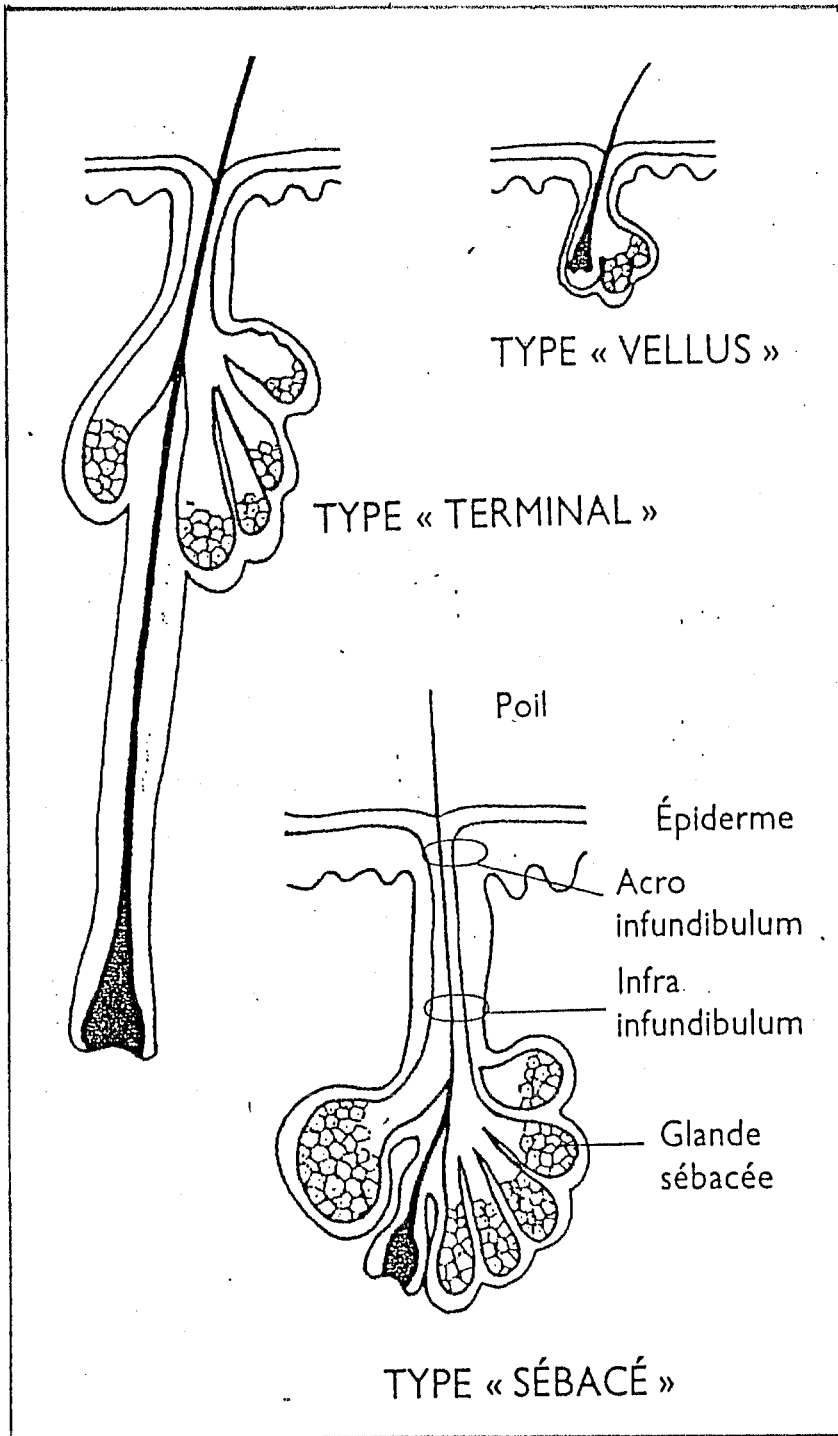
La partie située au-dessus de cette embouchure est appelée infundibulum, lequel est divisé en deux parties.

- L'acro-infundibulum, partie supérieure, (1/5 de la longueur) proche de l'ouverture à la peau et dont la structure est semblable à celle de l'épithélium adjacent. (couche cornée normale)

- L'infra-infundibulum, portion sous épidermique dont la kératinisation est incomplète : Les cellules qui desquament sont minces et peu adhérentes entre elles, elles sont alors facilement éliminées avec le sébum par le canal pilo-sébacé.

La glande sébacée est formée de l'extérieur vers l'intérieur par :

- La membrane basale,
- Les cellules indifférenciées,
- Les cellules en voie de différenciation contenant des gouttelettes lipidiques,
- Les cellules matures dont l'élimination est à l'origine du sébum (constituant du film lubrificateur et protecteur de la peau).



CHAPITRE II

LA MALADIE : L'ACNE

II - LA MALADIE : L'ACNE

II. 1) DEFINITION

L'acné vulgaire est une folliculite péricomédonienne dont les différents facteurs étiologiques, endogènes ou exogènes sont actuellement mieux connus. C'est une affection présente uniquement dans la race humaine et dont les conséquences psychiques et le sentiment d'infériorité qui en découlent sont souvent évidents.

Maladie de l'adolescence, elle est plus précoce chez la jeune fille (14-17 ans) que chez le garçon (16-19 ans), chez lequel les cas les plus graves sont plus fréquents.

Les premières lésions d'acné peuvent être décelées chez des individus plus jeunes, dès l'âge de 8-10 ans sous forme de petits comédons au niveau du nez ou du front.

Chez les sujets plus âgés, les endroits de prédilection sont :

- Le visage (front, joues, menton, parfois le conduit auditif externe) à l'exclusion du cuir chevelu.
- La partie supérieure du thorax, parfois étendue à tout le tronc et au tiers supérieur des bras pour les acnés graves.

La disparition spontanée de l'acné survient à un âge variable selon les individus.

Les raisons en sont totalement inconnues. On envisage une modification de la réponse immune de l'hôte en plus de la disparition des facteurs étiologiques traditionnels.

II. 2) CLINIQUES (2,6,13,21)

L'acné vulgaire est très polymorphe suivant l'âge, le sexe, le terrain, les traitements, elle peut prendre des aspects très différents.

Elle associe des lésions non inflammatoires, comédons ouverts et fermés (microkystes) et des lésions inflammatoires soit superficielles (papules et pustules) soit profondes (pustules, nodules, macrokystes et abcès dermo-hypodermiques).

De plus, la séborrhée est constante, plus ou moins sévère, affectant surtout le visage et la lisière du cuir chevelu.

II. 2-1 Les lésions non inflammatoires ou rétentionnelles.

La lésion essentielle est le comédon fermé "blanc" ou ouvert "noir". Il est toujours présent et, même s'il ne domine pas le tableau clinique, sa présence est indispensable au diagnostic d'acné juvénile.

- Le microkyste ou "point blanc" réalise une petite élevation blanc jaunâtre de 1 à 2 mm de diamètre recouverte d'une peau de couleur normale. Ce comédon fermé peut :

- Durer quelques semaines et régresser spontanément,
- S'ouvrir et produire un point noir,
- Exploder dans le derme en induisant une réaction inflammatoire papulo-pustuleuse justifiant la comparaison de PLEWING et KLIGMAN avec une "bombe à retardement". (cf page 23 n°1)

- Le comédon ouvert ou "point noir" a l'aspect d'un pore dilaté dont le centre est noir. L'expression du comédon (par pression entre deux doigts ou à l'aide d'un tire-comédon) fait apparaître un "ver de peau" blanc jaunâtre correspondant à la colonie de cellules kératinisées engluées dans du sébum (cf page 23 n°2)

II. 2-2 Les lésions inflammatoires.

La formation de lésions inflammatoires dépend de la fragilité du follicule pilo-sébacé et de la facilité avec laquelle son orifice peut se distendre. C'est pourquoi il existe souvent un rapport inverse entre comédons ouverts et lésions inflammatoires.

- Dans les zones où le follicule est résistant les points noirs prédominent.
- Dans les zones où les mycrokistes sont très fragiles, existent des lésions inflammatoires.

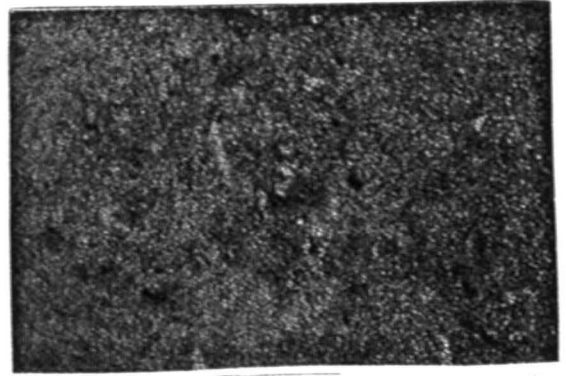
La sévérité de l'acné dépend de trois facteurs :

- Le degré de l'inflammation,
- la profondeur de l'inflammation,
- La réponse de l'hôte à l'inflammation.



Microkystes (= points blancs)

1



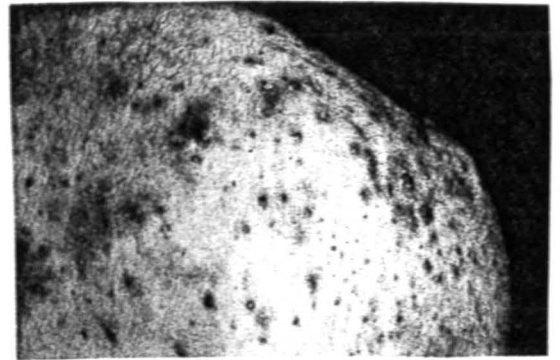
(= points noirs)

2



Papules inflammatoires

3



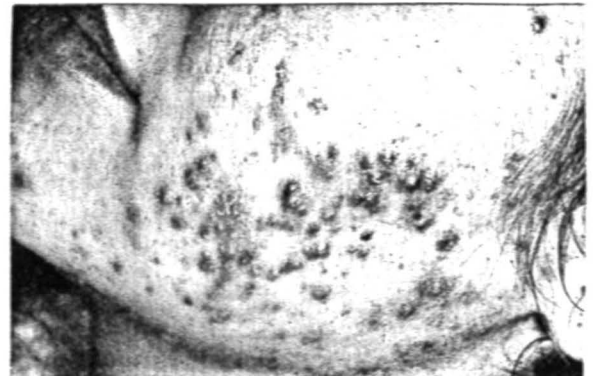
Papulo-pustules profondes

4



Papulo-pustules superficielles

5



Pustules
et nodules

6

II. 2-2/1 Les papules (cf page 25)

Ce sont des lésions en relief de petite taille (1 à 4 mm de diamètre) rouges, parfois entourées d'une auréole inflammatoire et douloureuse.

Elles sont dues à l'inflammation des comédons vraisemblablement sous l'influence des enzymes bactériennes qui y sont emmagasinées et qui irritent directement ou par l'intermédiaire de la formation d'acide gras.

L'évolution d'une papule peut se faire spontanément en 2 à 3 semaines (avec parfois formation d'un comédon secondaire) vers la régression ou vers la formation d'une pustule ou d'un nodule (cf page 23 n°3)

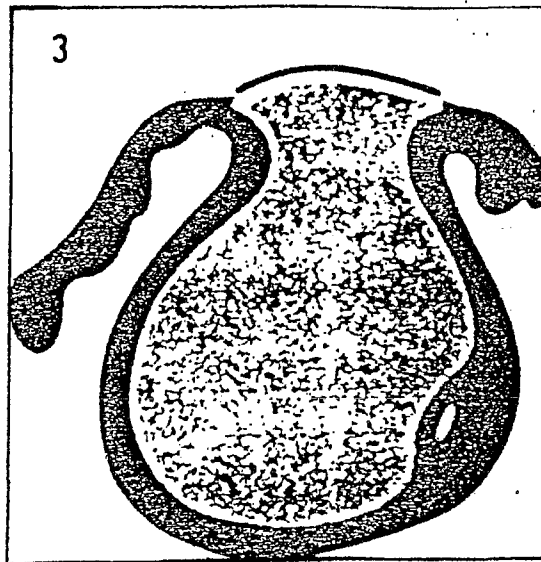
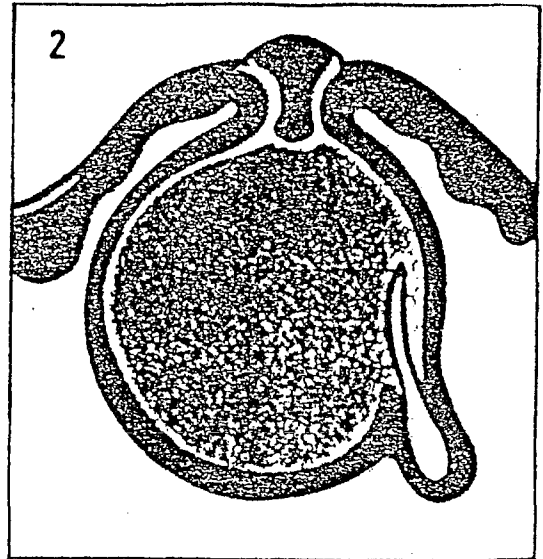
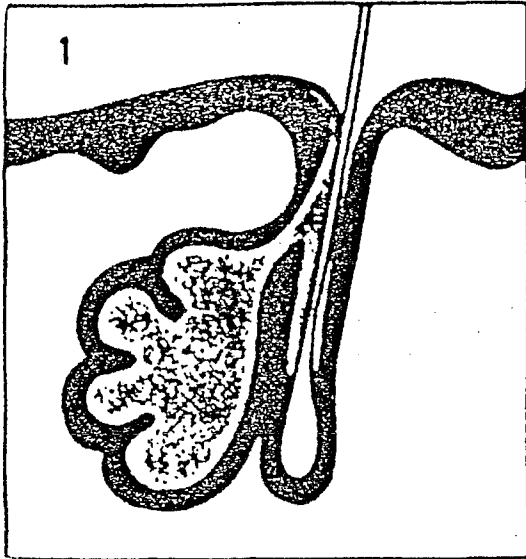
II. 2-2/2 Les pustules

Elles peuvent être superficielles ne durant que quelques jours, ailleurs plus profondes, d'évolution persistante elles peuvent se transformer en nodules. Elles seraient liées à l'arrivée de polynucléaires neutrophiles qui détruisent l'épithélium folliculaire en formant un abcès intrafolliculaire. Une partie du contenu du comédon se répand alors dans le tissu environnant et provoque un abcès périfolliculaire. (cf page 23 n° 4 et 5).

II. 2-2/3 Les nodules

Ce sont des éléments de grosse taille, rouges et douloureux, entourés d'une auréole inflammatoire. Ils peuvent être fluctuants et se fistuliser à la peau laissant ensuite des cicatrices inesthétiques. Ils témoignent d'une inflammation prolongée et profonde du derme (parfois de l'hypoderme).

EVOLUTION DU COMEDON



- 1. Follicule normal et sa glande sébacée annexée.
- 2. Comédon fermé : microkyste formé de cellules cornées
- 3. Comédon ouvert : le cocon séborrhéique apparaît en surface.

Par la destruction totale du comédon subsistent dans le derme du matériel corné, des poils et des lipides que la peau ne peut éliminer. Il se forme un granulome à corps étranger qui peut s'étendre aux follicules voisins les détruire à leur tour et ainsi se propager. (cf page 23 n° 6)

Les lésions plus tardives.

Le kyste : c'est un comédon secondaire formé après rupture d'un follicule et suivi d'une réencapsulation. C'est une masse molle recouverte d'une peau de coloration normale. Il prédomine au niveau du dos où il peut atteindre une grande taille (plusieurs centimètres). Il persiste indéfiniment n'ayant aucune tendance spontanée à la guérison. (cf page 27 n° 1 et 2)

Les comédons polypores : ils réalisent des bouquets de comédons interconnectés entre eux. Ils s'observent au milieu du dos. (cf page 27 n° 3)

II. 2-2/4 Les cicatrices

Elles sont de deux formes.

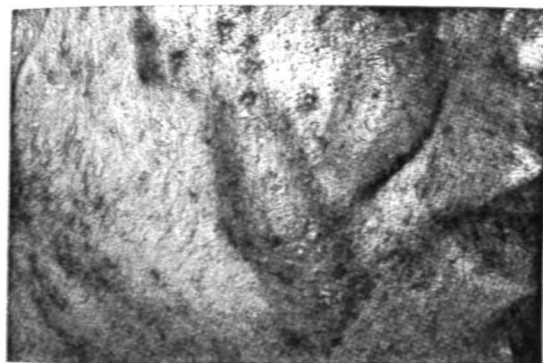
Les cicatrices atrophiques qui sont les plus fréquentes. Elles sont constituées de dépressions cratériformes et sont particulièrement inesthétiques au niveau du visage pouvant donner un aspect "grélé" quand elles sont nombreuses. (cf page 27 n° 4)

Les cicatrices hypertrophiques ou chéloïdiennes sont plus rares et sont les témoins le plus souvent d'une acné sévère.



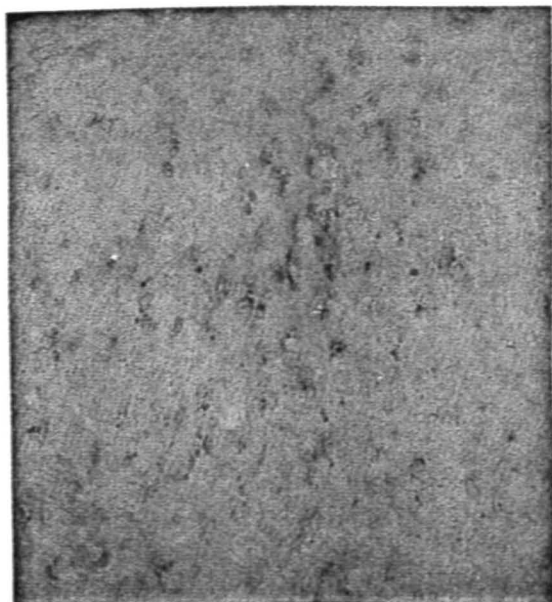
Acné kystique

1



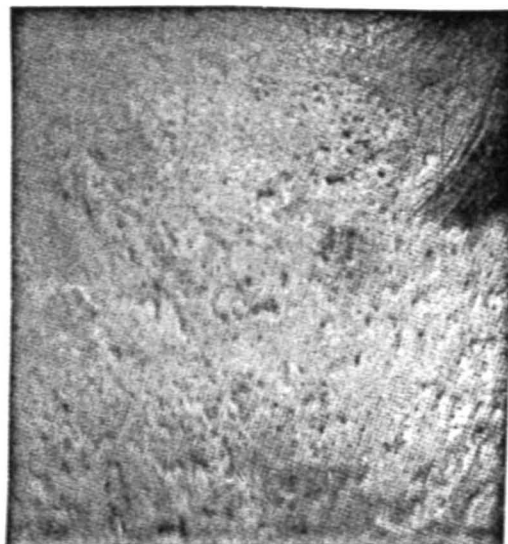
Macrokystes (poches fluctuantes)

2



Comédons polypores (dos)

3



Cicatrices atrophiques

4



Cicatrices cheloidiennes

5

Schématiquement on a noté que :

- Chez le jeune adolescent les lésions sont plutôt rétentionnelles (acné microkystique et comédonienne) prédominant habituellement sur le visage (front, menton).

- Chez l'adolescent les lésions rétentionnelles et inflammatoires sont associées :

Acné superficielle papuleuse et, ou, pustuleuse.

Acné profonde papulo-pustuleuse.

CHAPITRE III

PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ACNE

III - P H Y S I O L O G I E D E L' A C N E

III . 1) L' HYPERKERATINISATION

III. 1-1 Troubles de la kératinisation. (cf page 31)

Le trouble de la kératinisation se produit au niveau de la partie dermique de l'infundibulum pilo-sébacé (infra-infundibulum). A ce niveau, les cellules de la couche cornée normalement minces et lâches deviennent fermes et adhésives de plus on observe une vitesse de multiplication plus rapide pour ces cellules. Il se forme alors un bouchon corné qui obstrue le follicule et diminue la perméabilité du pore chez le sujet acnéique. Ce bouchon corné, est profondément enfoncé dans l'infundibulum folliculaire, au niveau dermique et non, comme on le croit parfois, uniquement superficiel. Cette hyperkératose est un mécanisme mal connu.

Il pourrait s'agir d'une réaction de l'infundibulum à l'irritation produite par les acides gras (C16 et C18) libérés du sébum par action lipolytique de la flore microbienne du follicule en rétention.

Il est possible également que les androgènes soient un stimulus à l'hyperkératinisation.

Cette hyperkératinisation entraîne la formation de la lésion élémentaire de l'acné. Le microkyste ou comédon fermé peut évoluer selon différentes modalités.

HYPERKERATOSE

Flora microbienne++



Libération d'Acides Gras



Irritation de l'infundibulum



Kératinisation anormale



Obstruction du canal excréteur



Micro-kyste

-----> peau

-----> derme

III. 1-2 Les différentes étapes de la comédogénèse (1,3,11,56)

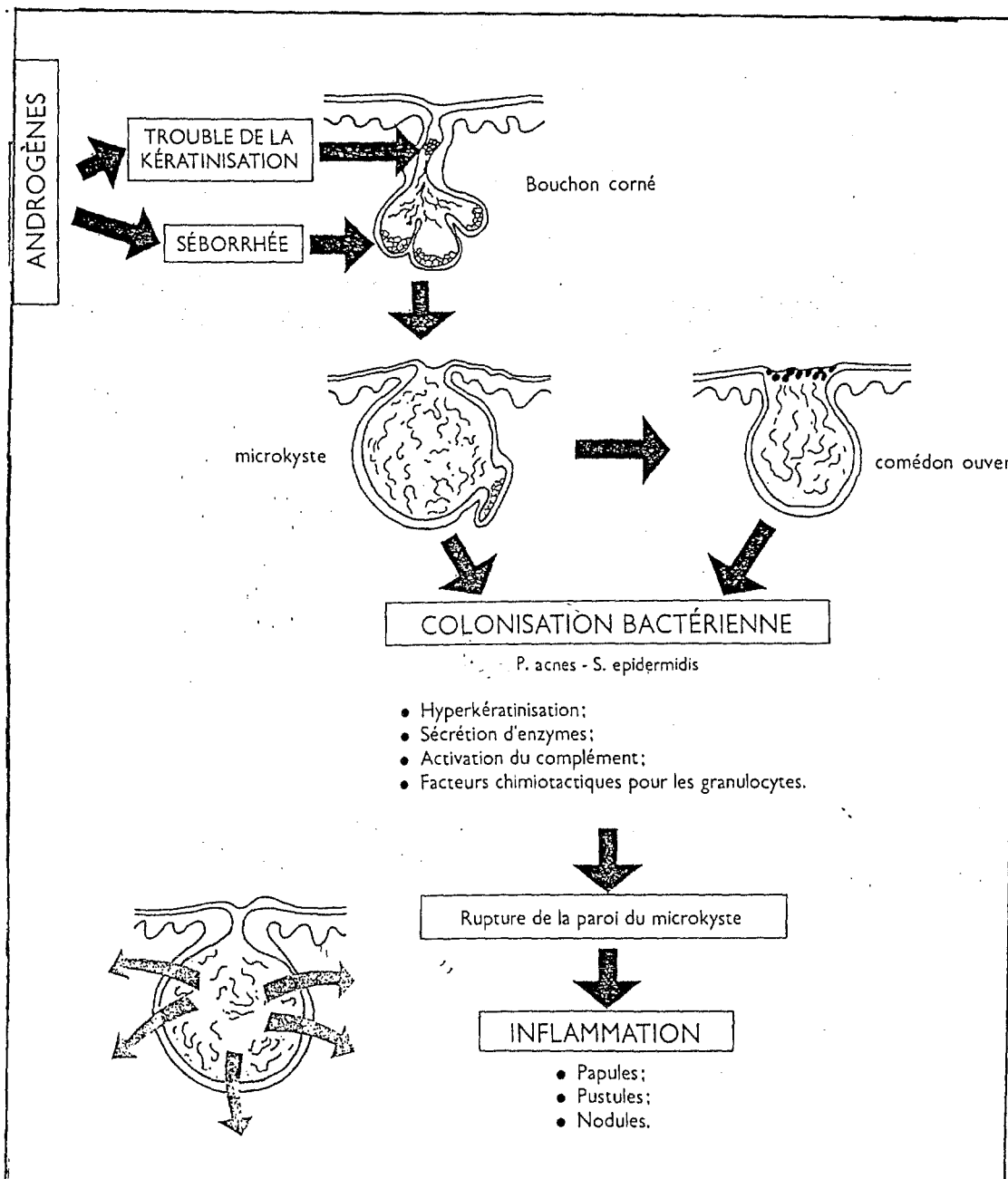
(cf page 33)

A partir de ce microcomédon et sous l'afflux persistant de sébum, le canal pilo-sébacé se dilate et il se forme en 5 ou 6 mois un microkyste ou comédon fermé ou "point blanc" formé de matériel corné (cellules, kératine), de fragments de poils, de sébum et de bactéries.

La production de sébum et de cellules kératinisées étant continue, la masse cornée force l'orifice du canal. Elle apparaît noire à la surface car chargée de pigments mélaniques (mélanine produite par l'épithélium de l'acro-infundibulum) et de kératine modifiée. C'est le stade de comédon ouvert ou "point noir" (1 à 5 mm) responsable de la première phase clinique de l'acné : acné microkystique ou comédonienne.

De structure assez résistante, ce comédon ouvert peut avoir une durée de vie relativement longue (moyenne = 18 mois) parfois modifiée par des irritations intempestives, mécaniques (expulsion incomplète d'un comédon, rage de frotter) ou chimique (topique kératolytique mal adapté) qui vont entraîner un remaniement inflammatoire local avec formation de papules et petites pustules. C'est le stade de l'acné papulo-pustuleuse superficielle.

A la suite de la rupture spontanée des kystes et des points noirs dans le derme apparaissent les lésions inflammatoires, éléments les plus visibles de l'acné. Elles s'accompagnent d'irruption de matériel corné, d'acides gras libres de bactéries dans le derme, réalisant une véritable réaction à corps étrangers.



Il ne s'agit probablement pas d'une rupture mécanique mais de la lyse de la paroi sous l'influence d'enzymes protéolytiques d'origine bactérienne.

Il se forme alors un nodule inflammatoire dermique : stade de l'acné papulo-pustuleuse.

La réencapsulation des lésions rompues va former des comédons secondaires qui sont soit des kystes soit des comédons multipores.

L'évolution vers la fibrose cicatricielle laisse des cicatrices déprimées particulièrement inesthétiques.

III. 2) HYPERSEBORRHEE

III. 2-1 Sébum

III. 2-1/1 Rappel sur sa production et composition.

Les glandes sébacées.

Les glandes sébacées, siégeant dans le derme moyen, sont des glandes en grappes pleines, sans lumière centrale, formées de cellules très claires groupées en lobules. Les petits canaux de chaque lobule confluent en un conduit excréteur qui s'abouche dans le canal pilo-sébacé. La sécrétion sébacée est celle d'une glande holocrine qui rejette, par son excréteur, les cellules glandulaires matures, pleines de gouttelettes lipidiques dont la désintégration fournit le sébum. La migration centripète d'une cellule mature et différenciée (centro lobulaire) dure 2 à 3 semaines.

Le transit du sébum depuis ces cellules glandulaires jusqu'à la surface cutanée est d'environ une semaine.

Composition du sébum

C'est un mélange huileux qui est composé de cellules sébacées matures éclatées contenant principalement des lipides:

- Triglycérides (esters de glycérol et d'acides gras) 57%
- Cires (esters d'alcools et d'acides gras à longue chaîne) 26%
- Squalènes (marqueur de la glande sébacée) 12%
- Le cholestérol constituant du film hydrolipidique de surface est synthétisé par l'épiderme 4,5%

Dans la sécrétion sébacée, il n'y a pas d'acide gras libres, composés irritants et comédogènes. Leur présence à l'intérieur du canal folliculaire et à la surface de la peau est liée à l'activité enzymatique lipolytique (lipases) des micro-organismes résidents.

Malgré ce que prétendent de nombreux patients acnéiques, le régime alimentaire (à l'exclusion du jeûne total) n'a pratiquement pas d'influence sur la composition du sébum.

Variation du taux de sébum

La sécrétion sébacée est forte chez le nourrisson (comparable à celle de l'adulte), s'effondre ensuite en quelques jours et réapparaît vers l'âge de 8 à 10 ans pour atteindre son maximum à la puberté. Elle reste élevée chez l'adulte et diminue à la ménopause chez la femme, à la sixième ou septième décennie chez l'homme.

Les modifications de la séborrhée avec l'âge sont liées à des facteurs hormonaux, avant tout une androgénéodépendance

Les facteurs environnementaux influencent l'excrétion sébacée:

- La température cutanée (augmentation de 10% du taux d'excrétion par degré centigrade)
- L'heure de la journée : l'excrétion sébacée suit un rythme circadien, maximale à 10 h 30, minimale la nuit (3 heures)

III. 2-1/2 Relation acné - séborrhée (1,6,11) (cf page 37)

La sécrétion de sébum est facilement mesurable à la surface cutanée par le lipomètre ou le "sébutape" adhésif que l'on applique sur la peau et qui devient transparent lorsqu'il s'imbibe de sébum.

Les rapports séborrhée - acné ne sont pas totalement élucidés. Si l'hyper-séborrhée est une condition nécessaire pour l'apparition de l'acné, ce n'est pas une condition suffisante. Tout sujet porteur d'une peau grasse ou huileuse n'est pas forcément acnéique. La séborrhée n'est pas l'acné ce n'est, comme le dit KLIGMAN, que le fuel qui fait brûler la maladie.

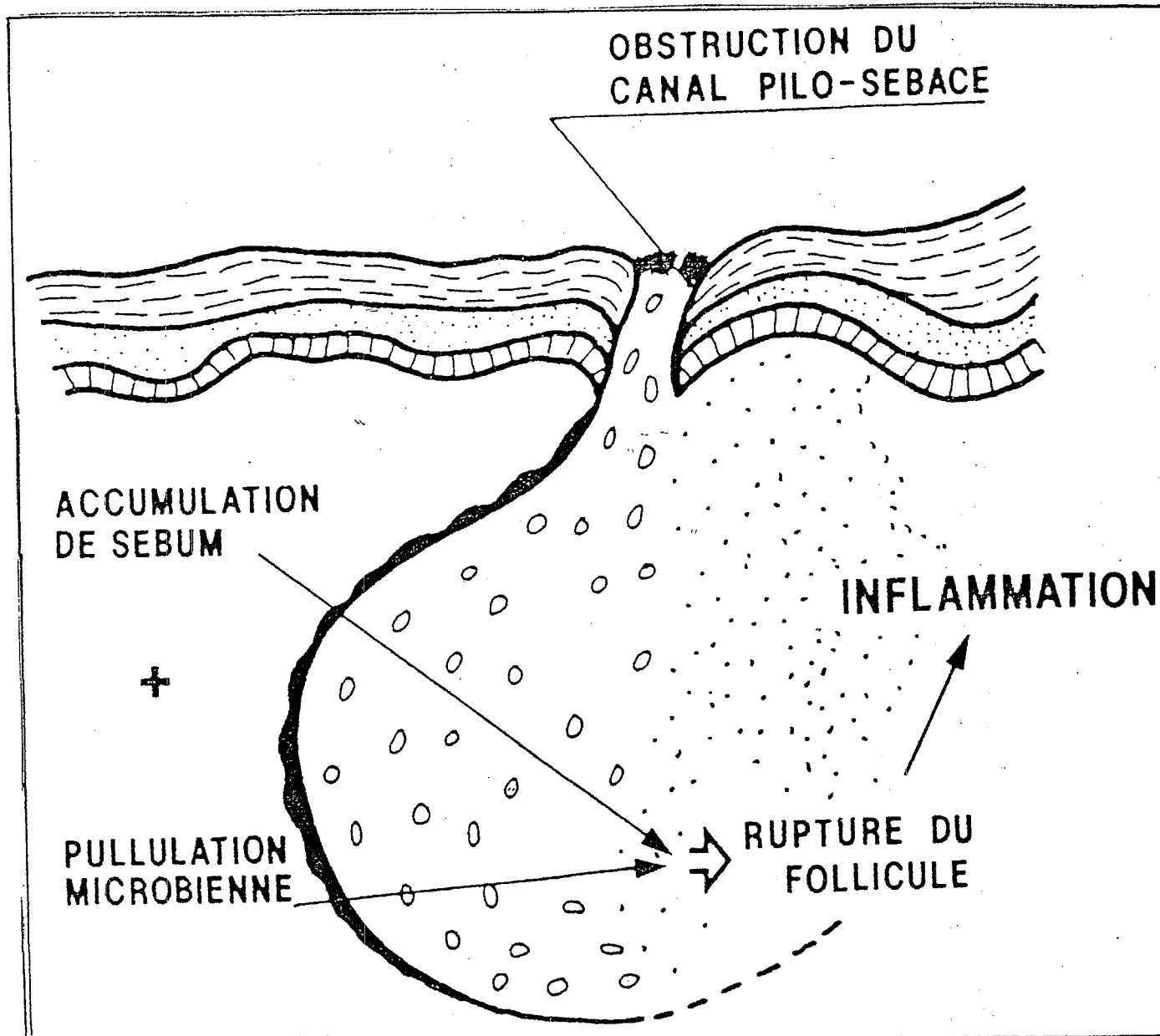
Néanmoins l'acné ne se développe pas si la sécrétion est basse, par exemple chez l'enfant ou le castrat.

L'acné prédomine dans les régions riches en glandes sébacées.

Le taux d'excrétion du sébum est plus élevé chez les acnéiques que dans la population normale.

La gravité de l'acné est proportionnelle à l'importance de l'hyper-séborrhée.

Les thérapeutiques qui diminuent l'excrétion sébacée (acide 13 cis-rétinoïque, anti-androgène) améliorent l'acné .



Relation acné-seborrhée

Chez les acnéiques, la sécrétion de sébum est globalement augmentée, mais sa composition aussi est modifiée. Le taux des cires et des squalènes est très augmenté et le taux des lipides cutané de surface est diminué de façon inversement proportionnelle à l'augmentation de la sécrétion sébacée.

Ce déficit pourrait être seulement la conséquence de la dilution de ces lipides dans le sébum qui, lui, est secrété de façon excessive.

Quoi qu'il en soit, une des hypothèses émises à l'heure actuelle pour expliquer la formation de l'acné est la suivante :

Le déficit en lipides de surface (linoléates) réduit l'incorporation des linoléates dans les lipides spécifiques de l'épithélium folliculaire, de telle façon que l'épithélium folliculaire devient hyperkératosique et plus perméable aux acides gras sébacés, exarcerbant le processus hyperkératinique.

Cette perméabilité excessive de l'épithélium, en particulier à l'eau, pourrait être un des facteurs permettant la prolifération folliculaire des micro-organismes et l'action des substances chimiotactiques.

Il a été récemment démontré que les squalènes du sébum sont des substances irritantes et comédogènes. Leur oxydation donne lieu à l'élaboration de lipides polaires qui pourraient être à l'origine de la formation du comédon.

III. 2-2 Contrôle endocrinien de la glande sébacée.

La sécrétion et l'excrétion sébacées sont dominées par le contrôle hormonal. Il est indépendant de l'innervation ou de la vascularisation.

Le fait que l'acné débute essentiellement à la puberté et que les eunuques n'en sont jamais atteints confirme l'importance des hormones sexuelles dans la physiopathologie.

Les androgènes :

La glande sébacée peut être considérée comme un récepteur hormonal spécifique des androgènes.

Parmi les hormones gonadiques, les androgènes les plus actifs sur la sécrétion sébacée sont :

- La testostérone
- La dihydrotestostérone (DHT)
- Le 5α androstène 3β 17β diol

La testostérone, sécrétée par les glandes à la puberté (testicules et ovaires), existe aussi bien chez l'homme que chez la femme (1/10 de la quantité produite de l'homme).

Les androgènes surrénaliens ont un rôle prédominant essentiellement la déhydroépiandrostérone (DHA) qui peut être transformée par les glandes sébacées en 4α androsténédione et en testostérone. La 4α est le principal androgène féminin. La transformation des androgènes surrénaliens expliquerait que l'acné ne soit pas plus fréquente dans le sexe masculin, pourtant plus riche en testostérone.

La sécrétion de DHA permet d'expliquer le développement prépubertaire des glandes sébacées, l'apparition du sébum sur la peau vers l'âge de 8-10 ans. L'acné du grand enfant impubère. (cf page 41)

L'influence des androgènes sur la séborrhée permet d'expliquer :

- Les acnés du nouveau-né (rôle des androgènes maternels)

- Les acnés observées en cas de tumeurs virilisantes où s'associent souvent un hirsutisme, une alopecie, des troubles des règles et une stérilité.

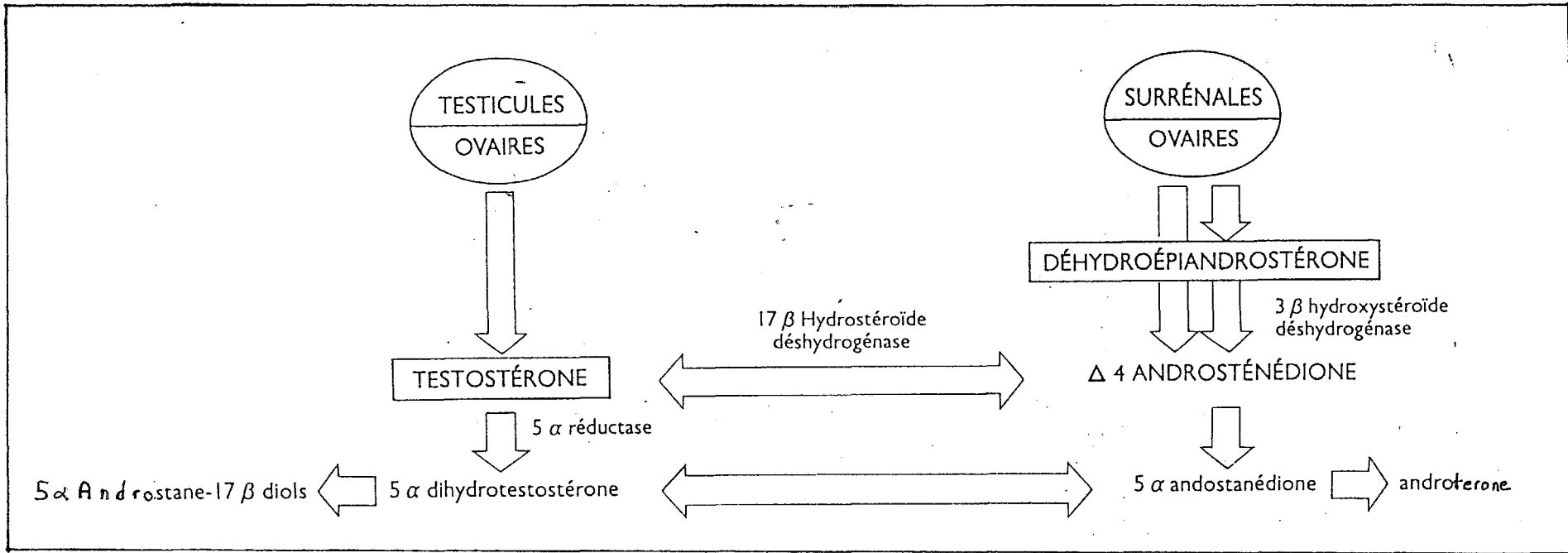
- La recrudescence pré-menstruelle de l'acné où la sécrétion d'androgènes serait liée à la stimulation du stroma ovarien en phase lutéale. Pour d'autres auteurs, les poussées prémenstruelles seraient dues à une rétention de sébum par l'imprégnation oedémateuse réduisant le diamètre du canal sébacé ou à l'influence de la progestérone sur les médiateurs inflammatoires (prostaglandine).

Les métabolites androgéniques les plus actifs sont formés dans la cellule sébacée.

Dans le sang, la 4 androsténédione et la DHA circulent libres et pénètrent facilement dans la cellule réceptrice. Par contre la testostérone est en majeure partie (99%) liée à une protéine porteuse : La Te-B-G (testostérone-estradiol-binding globulin) ou SHBG (sexual hormone binding globulin). Seule, une faible fraction de testostérone (1%) reste dans le sérum sous forme libre ; c'est néanmoins la forme biologiquement active qui pourra être métabolisée dans les organes cibles comme la glande sébacée.

Les facteurs réduisant la Te-B-G (augmentation du poids, élévation des androgènes) augmentent la fraction sérique de testostérone libre et sont ainsi acnéigènes. Les facteurs augmentant la globuline porteuse (élévation des oestrogènes, des hormones thyroïdiennes) ont les effets inverses.

Au niveau de la cellule sébacée réceptrice, les androgènes pénètrent sous forme libre.



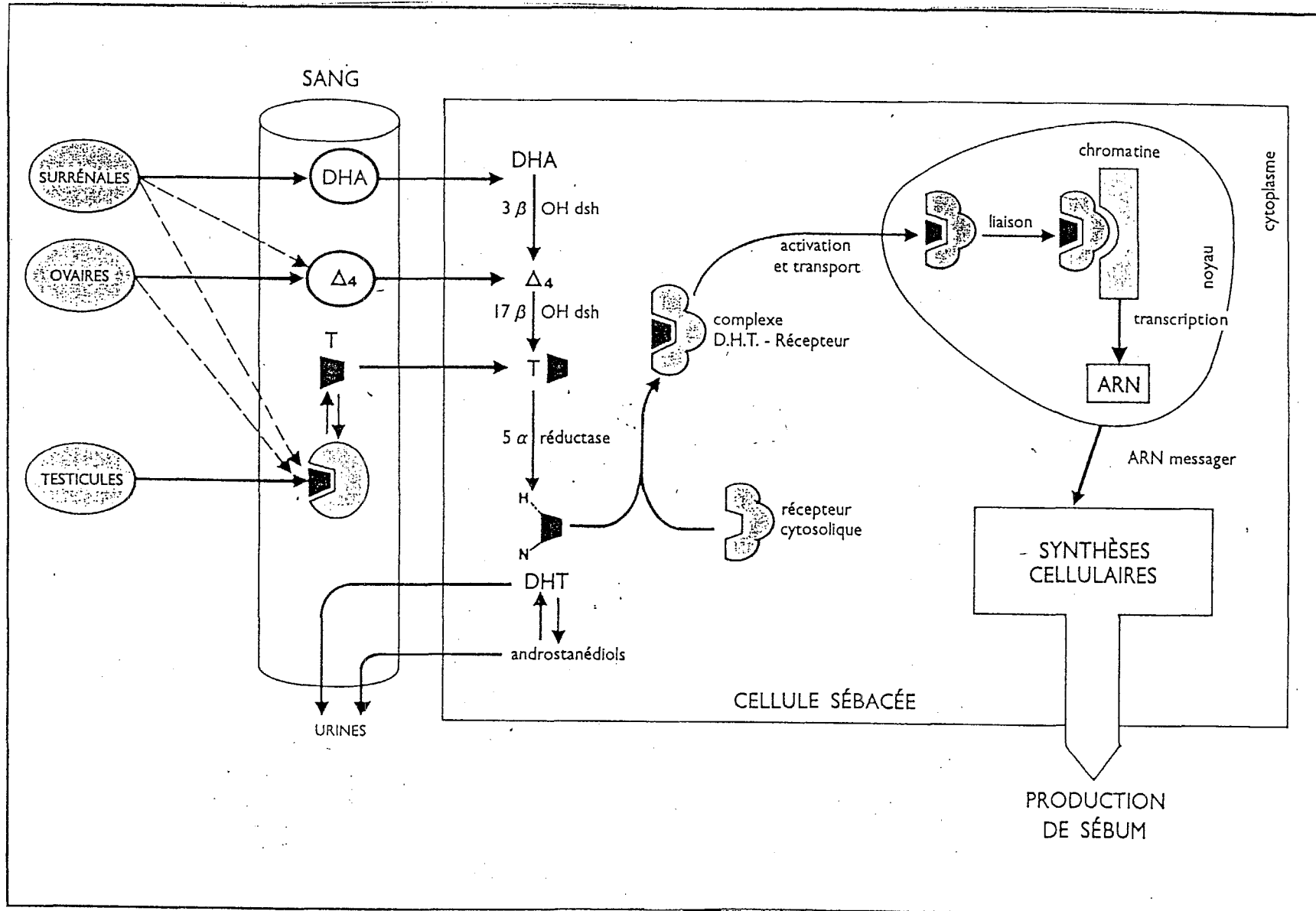
La DHA est transformée en androsténédione qui est elle-même transformée en testostérone. La testostérone est convertie, grâce à un enzyme, la 5α réductase, en dihydrotestostérone (DHT) androgène très actif.

Dans le cytoplasme, la DHT se lie, avec un récepteur cytosolique de haute affinité et pénètre avec lui dans le noyau où le complexe DHT récepteur se fixe sur un accepteur nucléaire. Là, le message hormonal est décodé, ses influences sur l'ADN (transcription, réplication de l'ADN, stimulation des messagers) induisent l'augmentation des synthèses cellulaires spécifiques et, ainsi, une production accrue de sébum.

Secondairement la DHT est catabolisé en 3α ou 3β androsténédiol dont le taux d'excrétion urinaire serait un assez bon reflet de l'utilisation périphérique de la testostérone, c'est-à-dire de l'activité de la 5α -réductase. (cf page 43)

Cependant si l'existence d'un parallélisme entre sécrétion sébacée et niveau d'androgènes circulant est clairement établi, force est de constater que les dosages d'androgènes plasmatiques ne rendent pas toujours compte de l'acné de l'adolescent.

L'analyse de la littérature fait apparaître des données souvent contradictoires pour les deux sexes : la testostérone totale plasmatique est normale ou élevée, la testostérone libre est normale ou élevée, la SHBG est le plus souvent normale, la DHT est parfois augmentée, seule l'élévation du DHA-S est fréquemment rapportée chez les patients jeunes, porteurs d'acné sévère résistant aux traitements conventionnels.



Lors d'une expérience (tableau 1) il n'a pas été retrouvé, chez 48 patients (34 garçons, 14 filles) moyenne d'âge : 19,5 ans de modifications de la testostérone libre plasmatique.

	Tt	PTL	TL
	(n mol/l)	%	(n mol/l)
GARÇONS (n=34):	22,98 +/- 10,16	1,58 +/- 0,22	0,36 +/- 0,12
TEMOINS (n=12):	22,66 +/- 8,60	1,39 +/- 0,14	0,31 +/- 0,11
P	P>0,05	P>0,005	P>0,05
Filles (n=14):	1,66 +/- 0,42	1,59 +/- 0,53	0,022 +/- 0,01
TEMOINS (n=10):	2,14 +/- 0,49	0,85 +/- 0,18	0,018 +/- 0,005
P	P>0,1	P>0,005	P>0,1

Tableau 1

Tt = Testostérone plasmatique totale

PTL = % de T. libre

TL = T. Libre

Par contre dans une autre étude évaluant les androgènes plasmatiques chez 15 adultes jeunes (moyenne d'âge = 20,2 ans) avec acné sévère, il a été observé une hyperandrogénie surrénalienne avec élévation franche du DHA et du DHA-S

Voir tableau 2 page suivante.

	DHAS	DHA	T	DHT	A2	TBG
	ng/ml	ng/ML	ng/dl	ng/dl	ng/ml	g/dl
PATIENTS	5,40	5,30	7,80	44	201	0,60
	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
N = 15	1,39	1,63	2,38	19	116	0,28
TEMOINS	250	3,03	7,11	59	249	0,38
	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
N = 11	0,81	0,88	2,08	26	64	0,11
P	P>0,001	P>0,001	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P<0,01

Tableau 2

Si l'on exclut cette situation peu fréquente, il apparait que l'hypersérorrhée relève d'une amplification locale du message androgène. Le métabolisme intracellulaire des androgènes est donc déterminant pour l'activité sébacée : le follicule pilo-sébacé contient en effet toutes les enzymes nécessaires à la transformation d'androgènes surrénaliens faibles en androgènes plus actifs. Il a été clairement démontré qu'il existe chez l'homme acnéique une relation étroite entre l'une de ces activités enzymatiques et l'index séborrhéique.

La DHT est l'androgène déterminant pour l'activité sébacée où elle interagit avec un récepteur qui permet l'activation de la synthèse protéique spécifique.

Il n'existe pas de preuves irréfutables d'une hyper réceptivité périphérique aux androgènes. C'est-à-dire une augmentation du nombre de sites récepteurs au cours de l'acné. Par contre, l'exacerbation de l'activité 5 α réductase cutanée a été

suspectée depuis quelques années. Cette hypothèse a été récemment étayée par l'analyse de 3α 5α androstanédiol considéré comme un excellent marqueur de l'utilisation de la DHT par la cellule. Il a été démontré que chez l'homme, l'acné relève effectivement d'une élévation de l'activité 5α réductase des zones cutanées à forte concentration en glandes sébacées.

Ces données permettent de penser que l'acné est une affection intrinsèque de la glande sébacée androgéno-dépendante. Cette dermatose procède donc d'une hyper consommation par la glande sébacée d'androgènes circulants en concentration normale par ailleurs.

Toutefois, il faut rappeler que l'hyper-séborrhée est une condition nécessaire mais non suffisante au développement de l'acné ; certes la séborrhée est plus importante dans les formes d'acné sévère mais à l'inverse certains acnéiques présentent une sécrétion sébacée normale.

III. 3) FACTEURS INFLAMMATOIRES

III. 3-1 La flore microbienne

Trois types de micro-organismes sont toujours présents dans les follicules pilo-sébacés.

- Le pityrosporum ovale, levure lipophile saprophyte cutanée dont le rôle pathogène parait nul.
- Des staphylocoques blancs, (staphylococcus épidermis) et des

microcoques, non pathogènes mais pouvant jouer un rôle dans la pathogénie de l'acné.

- Des propionibactéries, corynebactéries diphtéroïdes anaérobies strictes, vivant en saprophytes dans la partie basse des follicules pilo-sébacés.

La présence du sébum est indispensable à leur prolifération. Les bactéries sont retrouvées en plus grand nombre chez les sujets acnéiques que chez les sujets normaux.

Leur croissance est inhibée par une élévation de pression partielle en O₂ et par les acides gras de C₈ à C₁₆, accélérée par les acides gras à longue chaîne (> C₁₆).

Trois types distincts (biochimiquement et sérologiquement) sont individualisés :

- Propionibactérium acnés (ex = Corynebactérium acnés type I) se développant à partir de 12 ans pour atteindre son taux maximum entre 15 et 25 ans. Il est présent dans 75% des comédons.

- Propionibactérium granulosum (ex = Corynebactérium acnés type II) dix fois moins abondant que P. acnés sur la peau normale mais qui serait plus fréquent dans les acnés graves (comédons et pustules).

- Propionibactérium avidum.

III. 3-2 Action de cette flore microbienne.

Propionibactérium acnés et P. granulosum sont

les plus agressifs. Ils n'agissent cependant pas par leur pouvoir pathogène direct qui est inexistant. Ils sécrètent des lipases capables de scinder les triglycérides du sébum en acides gras libres, composés ayant été démontrés expérimentalement comédogènes et irritants. Des lipases sont également sécrétées par *S. épidermis* et *P. ovale*.

Ils produisent également de nombreuses autres substances :

- Des protéases (qui vont dégrader la kératine)
- Des hyaluronidases (qui altèrent le ciment intercellulaire)
- Des neuramidases (qui provoquent la rupture du glycocalyx)
- Des substances prostaglandines-like (qui ont un rôle de médiateurs des réactions inflammatoires)
- Des produits pro-inflammatoires (à activité proche de celle de l'histamine)
- Des facteurs chimiotactiques (appelés cytotoxine) capables de diffuser à travers le follicule pileux (même sain), activant les polynucléaires neutrophiles. Ces derniers, en déversant leurs enzymes lysosomiales, participent à la transformation inflammatoire des lésions.

De plus ces bactéries entraînent des réactions immunologiques, témoignant de la réponse de l'hôte. Durant les phases inflammatoires, les patients acnéiques ont un nombre plus élevé de polynucléaires neutrophiles, de lymphocytes (T. HELPER) et de complément sérique. Les manifestations de l'acné fulminans font soupçonner un conflit immunologique.

Les phénomènes inflammatoires de l'acné sont en partie déterminés par *propionibactérium acnés*, comme permettent de l'envisager :

- La formation d'un granulome inflammatoire après rupture du follicule pilo-sébacé.
- L'activation par les propionibactéries de facteurs sériques chimiotactiques.
- La puissante activation des voies classiques et alternes du complément par P. acnés in vitro.
- L'élévation de la transformation lymphoblastique en présence de P. acnés dans les acnés nodulokystiques.
- La positivité des intradermo-réaction à P. acnés, d'autant plus intense que l'acné est inflammatoire.
- Le taux élevé d'anticorps anti-P. acnés dans acnés sévères nodulo-kystiques.

Dans l'acné, l'activité des lymphocytes parait peu impliquée, alors que l'activité des granulocytes (polynucléaires et monocytes) joue un rôle important. Le chimiotactisme des granulocytes est assuré par les lipides du sébum et surtout par P. acnés car il sécrète des cytotoxines, active le complément et libère alors des facteurs chimiotactiques.

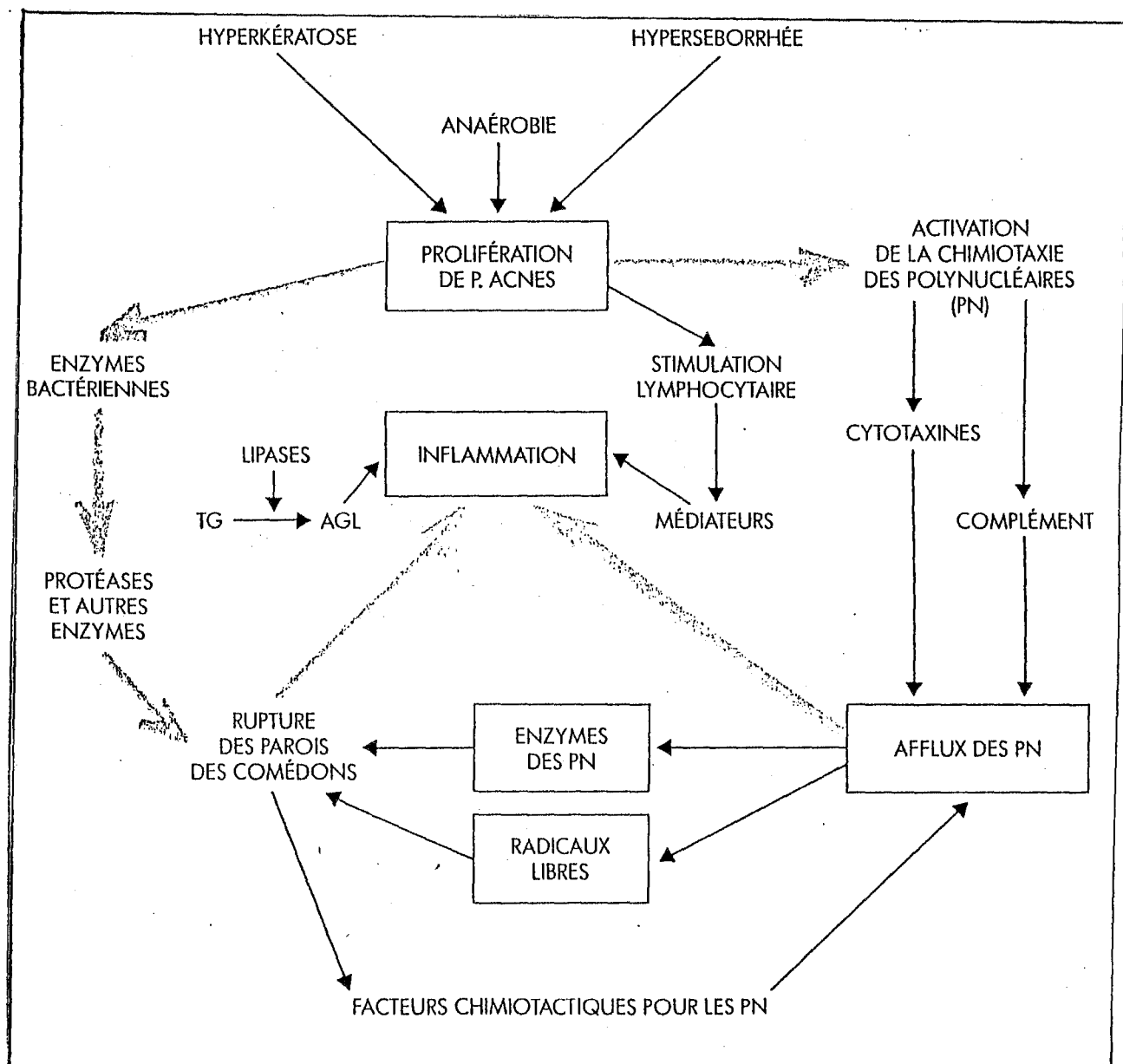
III. 3-3 Rôle de l'infection bactérienne dans l'acné

Les bactéries ne sont pas indispensables à la formation du comédon. Pendant de nombreuses années, il a été admis que les acides gras libres scindés par les lipases bactériennes étaient comédogènes. Cette notion est réfutée par les auteurs modernes qui ont constaté que les bactéries (P. acnés, S. épidermis) ne colonisent que secondairement le comédon. La formation de celui-ci serait déterminée par la conjonction d'un trouble de la kératinisation du canal pilo-sébacé et d'une

hyper-séborrhée, tous deux sous stimuli androgéniques.

Les bactéries sont à l'origine du granulome inflammatoire.

Les staphylocoques pourraient intervenir dans la création de lésions très inflammatoires (notamment les pustules). Ce qui expliquerait que les pénicillines et les céphalosporines soient efficaces au début du traitement, mais cessent de l'être quand les staphylocoques ont disparu. Le rôle majeur revient aux propionibactéries (*acnés* et *granulosum*) mais le mécanisme est loin d'être clair, l'inflammation serait liée aux substances sécrétées par ces germes. Non pas tant des lipases (la quantité d'acides gras libres formée chez les acnéiques est en effet peu importante) que surtout des molécules pro-inflammatoires, des cytotoxines attirant les polynucléaires, des antigènes solubles qui vont activer le complément quand ils entrent en contact avec *P. acnés*. L'arrivée des granulocytes permet la phagocytose des germes et la libération d'enzymes lysosomiales (hydrolases) qui détérioreraient l'épithélium folliculaire. Les différentes substances libérées au cours de ces réactions provoquent une attaque "chimique" de la paroi du follicule dans les tissus avoisinants. L'inflammation dermique correspond à une réaction à corps étrangers (infiltration de mononucléaires, macrophages et cellules géantes) induite certainement par les lipides, les cellules cornées et les petits poils du follicule sébacé extrudés dans le derme environnant. (cf page 51)



P. ACNES ET INFLAMMATION DANS L'ACNE

L'acné relève donc de trois facteurs principaux souvent associés :

- L'hyperkératinisation infra-infundibulaire
- L'hyperséborrhée
- L'inflammation (infection locale)

Cependant il existe d'autres facteurs, plus mineurs mais qui jouent également un rôle dans cette pathologie.

III. 4) AUTRES FACTEURS

III. 4-1 Facteurs héréditaires

Le terrain héréditaire est évident, mais le mode de transmission est inconnu, vraisemblablement multifactoriel. Le rôle de l'hérédité est attesté par la concordance de l'acné chez 98 % des jumeaux homozygotes.

L'association d'acné sévère (conglobata) et du génotype XYY (hyper mâle) a été signalée.

Les acnés, sévères, nodulo-kystiques sont plus fréquentes chez les blancs que chez les noirs ou les asiatiques.

III. 4-2 Facteurs climatiques

Les climats humides et les températures tropicales sont responsables de poussées ou de graves récives, peut-être par l'influence de l'hydratation du canal pilo-sébacé, de la température, sur la séborrhée.

Les rayons ultra-violetts sont un élément

aggravant d'acné. La plupart des acnés inflammatoires s'améliorent l'été, sous l'effet anti-inflammatoire des radiations solaires, par contre l'épaississement de la couche cornée secondaire à l'irradiation ultra-violette (UVB), crée une hyperkératinisation du canal pilo-sébacé, ce qui favorise la formation de nouveaux comédons et se traduira par une rechute de l'acné en automne.

III. 4-3 Facteurs exogènes

Des facteurs professionnels, cosmétiques et physiques sont des agents favorisants indiscutables. En effet des poussées d'acné peuvent être déclenchées ou aggravées par le contact externe avec certains produits chimiques. Nombreuses sont les substances qui peuvent être à l'origine d'éruptions folliculaires dues aux propriétés comédogènes du produit.

- Les acnés professionnelles

Des éruptions acnéiques peuvent être déclenchées par le contact direct de la peau avec des substances chimiques (huiles minérales) ou par l'inhalation de produits chlorés. En effet les huiles minérales (dont on peut rapprocher le pétrole brut, les dérivés du goudron, les insecticides, les huiles grasses de cuisine) entraînent la formation de comédons par hyperkératose réactionnelle de l'épiderme et de l'infundibulum. Les phénomènes inflammatoires n'interviennent que secondairement. On le constate chez des adolescents en apprentissage dans un atelier ou en garage chez les apprentis cuisiniers. De même chez les travailleurs de l'industrie exposés aux vapeurs de chlore, ou entrant en contact avec des hydrocarbures chlorés, on a constaté des poussées d'acné.

Ces lésions apparaissent rapidement après quelques semaines d'exposition et diffèrent de l'acné banale par :

- La multiplicité et la grande taille des points noirs,
- La discrétion des lésions inflammatoires,
- La topographie (lésions au-delà des zones séborrhiques),
- Le caractère tenace.

- Les acnés cosmétiques

De nombreux produits cosmétiques ont des propriétés comédogéniques faibles, très nettement inférieures à celles des huiles minérales. Ces principales substances responsables seraient le myristate d'isopropyle et analogues, des huiles végétales (de lin, d'amande, d'olive, de beurre de cacao) l'acide oléique, le squalène, certains colorants utilisés dans les fonds de teint.

Les cosmétiques appliqués sur le visage :

L'acné cosmétique touche essentiellement la femme et est habituellement responsable de la persistance ou de l'apparition d'une acné modérée du visage chez la femme entre 30 et 50 ans. Les lésions, essentiellement comédoniennes, prédominent au niveau du menton et des joues. Cette acné ne laisse pas de cicatrices et disparaît en 6-8 mois après arrêt de l'application du produit concerné.

Autres cosmétiques acnéigènes :

- Brillantines qui donnent de nombreux comédons fermés sur le front et les tempes.
- Les produits fixateurs des cheveux, utilisés par les sujets noirs.
- les savons à barbes qui forment des comédons et des kystes rétro-auriculaires provoqués par un mauvais rinçage de la mousse.

III. 4-4 Les facteurs alimentaires

Ils sont souvent invoqués, surtout par les parents. Le rôle de l'alimentation n'ayant jamais été prouvé, aucun régime d'exclusion n'est justifié dans l'acné.

III. 4-5 Les facteurs émotionnels

L'acné n'est pas primitivement psychogène, néanmoins le stress peut jouer un rôle dans la mesure où il entraîne une décharge d'hormones surrénaliennes donc d'androgènes. Par contre, les conséquences émotionnelles secondaires à l'acné ne doivent pas être sous-estimées (anxiété, dépression, complexe d'infériorité, culpabilité, isolement, hostilité). La maladie acnéique, en perturbant le processus de la personnalité de l'adolescent, constitue une blessure narcissique profonde dans l'idéal corporel que l'adolescent essaie de mettre en place. Les difficultés psychologiques qui en découlent ne doivent pas être négligées.

III. 5) LES FAUX MYTHES PATHOGENIQUES DE L'ACNE

- L'acné doit durer dix ans ! et ça passe tout seul

- C'est une maladie des gens sales, des adolescents qui ne se lavent pas.

- Ca passera avec le mariage ou avec le service militaire.

- L'acné est améliorée par les rapports sexuels

- L'acné punit les pensées ou les habitudes obscènes !

- L'anxiété excessive crée l'acné

- L'acné est due à une consommation excessive de pain, charcuterie, féculents et chocolat.

- L'acné est une maladie infectieuse et contagieuse

- Le soleil guérit l'acné

- Il faut attendre de sortir de l'âge bête.

CHAPITRE IV

LES TRAITEMENTS

IV.1 TRAITEMENTS LOCAUX

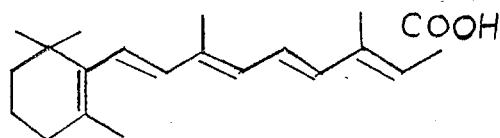
IV - TRAITEMENTS

IV. 1) LOCAUX

IV. 1-1 Kératolytiques

Vitamine A acide (10.24)

a) - Formule développée



Acide rétinoïque all-trans = trétinoïne. C'est un métabolite normal de la vitamine A.

b) - Catabolisme : sort du médicament

Appliqué localement, le taux de passage percutané de la trétinoïne reste faible aux concentrations utilisées habituellement dans le traitement de l'acné. Il est néanmoins fonction de :

- La concentration en P.A.
- La nature de l'excipient
- La surface traitée
- Le rythme des applications
- La durée globale du traitement.

La trétinoïne n'est peu ou pas stockée dans l'organisme et est rapidement éliminée, principalement dans la bile. Le rapport élimination urinaire/bilaire est de 1/3.

c) - Mode d'action et propriétés pharmacologiques

La trétinoïne agit sur le facteur "kératinisation" de l'acné. En effet :

- Elle agit sur la formation des comédons (action comédolytique) sans effet anti-infectieux ou anti-séborrhéique.

- Elle stimule la prolifération cellulaire et accélère le turnover des cellules du corps muqueux, la migration des kératinocytes (de la couche basale vers la couche cornée), ce qui peut se traduire, au début du traitement par un épaissement de la peau. Par contre le fonctionnement de la glande sébacée n'est pas modifié.

- Elle inhibe et modifie la différenciation et la kératinisation normale. On peut ainsi constater :

. Une diminution de la synthèse de la kératine par les cellules du corps muqueux,

. Une réduction du nombre des desmosomes et des tonofilaments qui contribuent à la cohésion des cellules cornées.

. La cohésion des cellules du corps muqueux est diminuée par la fragilisation des lysosomes et le déversement de leurs enzymes dans les espaces intercellulaires.

Tout se passe comme s'il y avait une anomalie de la maturation des kératinocytes avec blocage de la formation de kératine et redifférenciation des cellules du corps muqueux vers la synthèse d'autres substances.

Au niveau des lésions acnéiques la trétinoïne :

- Provoque l'expulsion des éléments rétentionnels existants.

La desquamation superficielle, liée à la stimulation de la prolifération de cellules kératinisées libres, aboutit à l'expulsion du bouchon corné et du comédon.

- Préviend la formation de nouveaux éléments.

Les cellules kératinisées formées dans le canal pilo-sébacé en plus grand nombre et non cohérentes sont facilement évacuées avec le sébum vers la surface. Le bouchon corné a plus de mal à se constituer.

- Accélère l'évolution des éléments inflammatoires

Il se produit une augmentation de la perméabilité de la paroi folliculaire aux agents irritants (fragments de kératine, acides gras libres). Celle-ci accélère d'autant l'évolution et l'élimination des papules et pustules, la conversion en nodules kystiques est ainsi évitée.

La tétrinoïne agit donc sur un des facteurs étiologiques essentiels de l'acné : l'hyperkératose.

Elle traite les éléments acnéiques existant, prévient la formation de nouvelles lésions, accélère l'évolution et l'élimination des papules et pustules.

d) - Les effets indésirables

- L'épithélium folliculaire étant plus fragile, sa paroi peut se fissurer, entraînant alors des réactions inflammatoires papulo pustuleuses à la phase précoce du traitement. A ce stade un soutien psychologique et de bonnes explications sont nécessaires pour soutenir le patient, le convaincre de persévérer et éviter l'arrêt du traitement.

- Desquamation, érythème, sensation de cuisson, surtout au niveau des zones fragiles. Ils sont variables en intensité et apparaissent au cours des quinze premiers jours de traitement. Ils cèdent spontanément ou lors d'une réduction de posologie.

e) - Indications thérapeutiques

La principale indication thérapeutique de la trétinoïne concerne l'acné polymorphe à prédominance comédonienne et nodulaire.

f) - Mode d'emploi et posologie

Il importe tout d'abord de respecter certaines précautions d'emploi qui sont identiques à tout produit à base de trétinoïne.

Il faudra en effet recommander au patient qui utilise ce médicament pour la première fois de :

- Réaliser une touche d'essai sur une zone de peau saine afin d'écartier tout risque d'allergie de contact.
- D'éviter d'appliquer le produit au niveau des muqueuses (dans le cas contraire il conviendra d'effectuer un lavage soigneux à l'eau).
- D'éviter d'appliquer simultanément un autre traitement exfoliant.
- D'éviter les ultra violets (naturels ou non) qui provoqueraient une irritation supplémentaire avec risque de photosensibilisation.
- D'éviter l'utilisation de produits alcoolisés ou parfumés qui risquent d'entraîner une irritation supplémentaire.
- De s'abstenir de lavages trop fréquents, de bien sécher la peau.
- De se laver les mains après emploi.

Du point de vue de l'utilisation on conseillera en général une application quotidienne, le soir de préférence une demi heure avant le coucher, sur une peau propre et sèche (quinze minutes après la toilette).

Pour un traitement d'attaque on recommandera une application par jour ou tous les deux ou trois jours en fonction des réactions d'irritations susceptibles d'apparaître pendant deux ou trois mois.

Il faudra alors bien prévenir le malade que lors de la troisième semaine de traitement il risque de voir apparaître une phase d'exacerbation de l'acné qui ne sera que passagère et qui ne justifie pas l'arrêt du traitement.

Pour un traitement d'entretien : pendant plusieurs mois, deux à trois fois par semaine.

L'arrêt du traitement doit être progressif.

g) - Etude clinique et discussion (10)(Hopital St Louis - Paris)

- Matériel : Dans cette étude on a utilisé la trétinoïne sous 3 formes :

. Tampons imbibés d'une solution à 0,05 % de trétinoïne (excipient polyoxyéthylène - glycol et alcool à 95°)

. Solution à 0,1% (même excipient)

. Crème à 0,05% (excipient = émulsion huile dans l'eau)

- Méthode : 52 patients suivis (14 hommes et 38 femmes de 16 à 26 ans) étaient porteurs d'acnés vulgaires comédoniennes, papulo-pustuleuses et nodulaires.

L'application de la trétinoïne devait se faire une fois par jour, après la toilette, faite avec un savon surgras, le plus couramment le soir.

Aucun autre traitement local ou général n'a été administré pour l'acné.

Il n'a été procédé à aucune extraction mécanique des microkystes et comédons, afin de juger de l'action de la trétinoïne seule.

Les patients ont été revus régulièrement au bout de 1,2,6,8 et 12 semaines.

Les résultats ont été appréciés d'après le taux de diminution des éléments au bout de trois mois.

Au dessus de 75 %	=	Résultats excellents
De 50 à 75 %	=	Résultats bons
De 25 à 50 %	=	Résultats moyens
Moins de 25 %	=	Résultats non satisfaisants

- Résultats : Dès huit jours d'application le malade devient rouge et desquame, il se produit souvent une poussée pustuleuse au bout de la deuxième semaine mais ces réactions s'estompent avec la poursuite du traitement. (cf page 65)

- Discussion : Dans cette étude la préférence a été donnée aux tampons imbibés en raison de leur facilité d'emploi et leur efficacité. La solution est également efficace mais d'utilisation moins aisée, le flacon compte-gouttes ne permet pas en effet une posologie bien précise. La crème, quant à elle paraît plus justifiée pour les traitements d'entretien ou les acnés très légères. La supériorité des tampons et de la solution peut être liée à l'excipient qui favorise la pénétration de la trétinoïne et en potentialise l'action.

9 malades ont été traités avec la crème à 0,05 %	Taux de diminution des éléments	> 75 %	75 % >> 50 %	50 % >> 25 %	< 25 %
	Nombre de malades	2	4	2	1
	Résultats	Excellent	Bon	Moyen	Non satisfaisant
12 malades ont été traités avec la solution à 0,1 %	Taux de diminution des éléments	> 75 %	75 % >> 50 %	50 % >> 25 %	< 25 %
	Nombre de malades	9	3	0	0
	Résultats	Excellent	Bon	Moyen	Non satisfaisant
31 malades ont été traités avec les tampons imbibés à 0,05 %	Taux de diminution des éléments	> 75 %	75 % >> 50 %	50 % >> 25 %	< 25 %
	Nombre de malades	26	3	1	1
	Résultats	Excellent	Bon	Moyen	Non satisfaisant

Référence n° 10.

Au vu des résultats du tableau 1 il est indiscutable que la trétinoïne est un traitement efficace de l'acné. Mais même dans le meilleur des cas où les lésions ont totalement disparu on ne peut dire que le malade est guéri. Chez certains il ne persiste aucune trace de l'acné mais chez d'autres la peau est souvent séborrhéique, érythémateuse. Il existe des lésions excoriées ou des cicatrices. De plus les applications doivent être continuées à un rythme régulier sous peine de récurrence. Avec moins d'une application tous les deux jours on risque de voir apparaître une rechute.

Il semble donc que la trétinoïne doit être plutôt réservée aux acnés sévères étant donné ses effets secondaires apparaissant dans les premières semaines de traitement (brûlure, érythème, desquamation, poussée pustuleuse). En effet, le malade supporte d'autant plus ces inconvénients qu'il souffre d'une acné grave et invalidante. De plus les sujets à phototype clair et peau sensible, ne semble pas être ceux pour qui l'indication de la trétinoïne est la plus justifiée.

Malgré son efficacité la trétinoïne n'en demeure pas moins une thérapeutique suspensive. L'adjonction de tétracycline en début de traitement semble pouvoir éviter la poussée pustuleuse.

FORMES GALÉNIQUES DE LA TRÉTINOÏNE UTILISÉES DANS L'ACNÉ

	GEL	TAMPON	CRÈME	SOLUTION
ABEREL®	0,025 % Tube de 30 g	0,05 % boîte de 30		0,10 % Flacon de 15 ml
ANTIBIO- ABEREL®	0,025 % + 4 % érythromycine Tube de 20 g, 40 g	0,05 % + 4 % érythromycine Boîte de 15, de 30		
EFFEDERM®			0,05 % Tube de 30 g (RSS)	0,05 % Flacon de 50 ml
LOCACID®			0,05 % Tube de 30 g	0,10 % Flacon de 15 ml
TRETINOÏNE KEFRANE®	0,05 % Tube de 30 g			

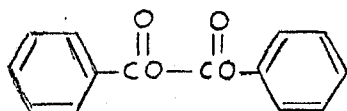
h) - Les différentes spécialités existantes.
Elles appartiennent toutes à la liste I

IV. 1-2 Les anti-infectieux

IV. 1-2-1 Péroxyde de benzoyle (POB) (12,16,18,19,33,37,47,

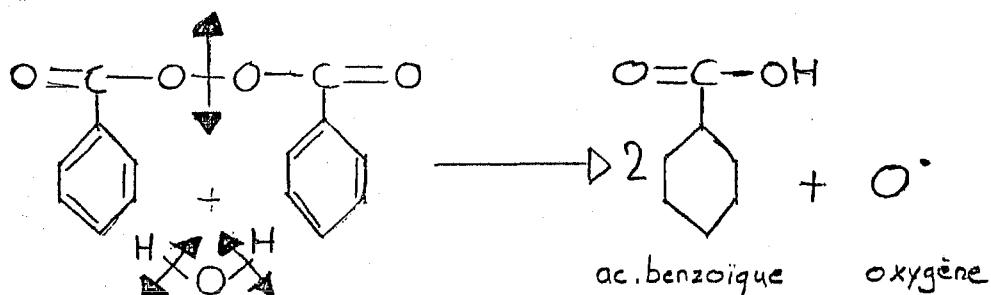
62)

a) - Formule développée



b) - Catabolisme et sort du médicament.

La dégradation du peroxyde de benzoyle par des réducteurs tels que la cystéine et la méthionine, acides aminés présents dans la peau, conduit à la formation d'oxygène radicalaire et d'acide benzoïque.



Lors de l'étude de la résorption percutanée du POB à l'aide de C14 radiactif on s'aperçoit que 17 % seulement de la radioactivité totale est retrouvée dans la peau. Ce n'est qu'au bout du 3ème jour que l'on trouve des concentrations mesurables dans le sérum. Il y aurait donc accumulation dans le derme. 7 % de la radioactivité est retrouvée au niveau du sébum et est

pratiquement exclusivement sous forme d'acide benzoïque.

Le POB est donc catabolisé in situ, principalement dans le derme où il est actif par ses métabolites : acide benzoïque et oxygène. Cet acide benzoïque est ensuite très rapidement éliminé par voie urinaire sous forme d'acide hippurique après conjugaison avec la glycine.

c) - Mode d'action et propriétés pharmacologiques.

Le POB, agent oxydant puissant possède des propriétés intéressantes dans le traitement de l'acné.

. Il a avant tout un rôle prépondérant au niveau des facteurs inflammatoires de l'acné. En effet, c'est un agent anti-bactérien. Le POB est un bactériostatique puissant et, à ce titre, il agit dans l'acné en réduisant dans le follicule pilo-sébacé et le sébum, la quantité d'acides gras libres irritants et comédogènes induits par la lipase de propionibactérium acnés. Le POB entraîne une diminution significative de la flore totale aérobie et anaérobie ainsi que des germes spécifiques : S. épidermis et P. acnés. Il a donc un excellent effet anti-inflammatoire.

. Il possède également une faible activité kératolytique qui serait due à l'oxydation des ponts dissulfures qui unissent étroitement les kératinocytes.

. Par contre son activité antiseborrhéique n'est pas clairement démontrée. Certains auteurs attribueraient au POB une activité sébo-suppressive (par chute de l'activité mitotique des glandes sébacées), mais ceci reste encore bien incertain.

d) - Effets indésirables.

Avant tout le POB est irritant et desséchant mais moins que

la vitamine A acide. Il provoque en effet certaines réactions locales du type rougeur, desquamation de la peau, sécheresse, sensation de cuisson, mais qui restent modérées.

Le POB est plus rarement allergisant, pouvant déterminer une urticaire ou des eczémas de contact particuliers par leur aspect oedémateux rouge et cuisant et leur apparition retardée.

Il possède également une certaine phototoxicité qui concerne les rayons ultra-violets A et B.

De plus, il faut savoir qu'à la suite d'un contact prolongé avec une zone traitée certains vêtements à fibres colorées peuvent être blanchis par le POB.

e) - Précautions d'emploi.

On pourra conseiller au patient utilisant une thérapeutique à base de POB de respecter les quelques règles d'utilisation suivantes :

- On lui recommandera de conserver le produit à l'abri de la chaleur afin qu'il garde toutes ses propriétés.
- De plus il effectuera une touche d'essai sur une zone de peau saine pour vérifier qu'il ne présente pas de réaction d'hypersensibilité individuelle au produit.
- Lorsqu'il s'agit d'un sujet blond ou à peau clair on insistera encore davantage sur la nécessité d'agir avec prudence et d'éviter les muqueuses, le contour des yeux, de la bouche, des narines.
- De plus on déconseillera au patient l'utilisation concomitante d'autres thérapeutiques exfoliantes (type trétinoïne).
- On sensibilisera le patient au fait que sous traitement au POB

l'éviction solaire est la règle, ou du moins, qu'il est indispensable d'utiliser une crème écran total efficace en cas d'exposition solaire. En effet les ultra-violets présentent des risques de photosensibilisation.

- Le patient sera donc averti qu'il peut ressentir une légère irritation en début de traitement mais que si la sensation de brûlure et les rougeurs deviennent intolérables il faudra arrêter le traitement car on peut alors soupçonner une réaction allergique.

- Enfin on lui recommandera de se laver soigneusement les mains après application.

f) - Indications thérapeutiques

Etant donné son mode d'action le POB sera indiqué dans les cas d'acné à prédominance inflammatoire où la rétention sébacée est minime.

g) - Mode d'emploi et posologie

Le produit ne sera pas utilisé chez les malades sensibles aux peroxydes (eau oxygénée). L'application se fera une fois par jour, le soir.

En traitement curatif on conseillera donc une à deux applications par jour sur les lésions, puis en cure d'entretien une application tous les deux ou trois jours.

h) - Etude clinique et discussion (37)

Une étude clinique multicentrique a été réalisée en Angleterre pour étudier l'efficacité et la tolérance du POB.

. Méthode utilisée :

Les patients appliquent chaque soir, sur une peau nettoyée à l'eau chaude et sèche depuis au moins deux heures, le POB à 5 % en gel sur les lésions. Ceci pendant 1 mois en l'absence de toute autre médication par voie locale ou systémique

L'étude concerne 120 patients (65 hommes et 55 femmes) de 15 à 29 ans)

Les résultats ont été ici déterminés d'après l'opinion subjective des patients et l'observation objective des médecins.

Résultat : Il ressort de cette étude que 71,1 % des hommes et 80 % des femmes ont jugé ce traitement satisfaisant. Ainsi que pour les médecins un résultat objectivement bon a été obtenu pour 82,2% des hommes et 77,3 % des femmes. (diminution de plus de 70 % du nombre des lésions)

Il apparaît donc évident que le POB a une action certaine sur l'acné et particulièrement sur les acnés inflammatoires. Au cours de cette étude il faut préciser que la tolérance du produit a été relativement bonne puisque la majorité des patients l'ont trouvé d'un emploi agréable car il pénètre vite dans la peau. Environ 60% des patients ont développé durant la première semaine du traitement une légère irritation cutanée qui disparaît par la suite et qui n'a justifié l'espacement des applications que dans 4,9% des cas. La sensibilisation particulière au POB reste exceptionnelle puisqu'elle représente seulement 1 à 1,5% des cas.

Etude de la tolérance et de l'efficacité du POB selon le dosage employé : 2,5% - 5% - 10% (44)

Cette étude réalisée aux Etats-Unis fait apparaître l'efficacité plus grande du POB à 2,5% par rapport à son excipient simple. De plus l'efficacité du gel à 2,5% semble comparable avec celui du gel à 5 et 10%.

Cependant les effets indésirables tels l'irritation et la desquamation s'ils sont pratiquement identiques avec les préparations à 2,5% et à 5% semblent être majorés par l'emploi de préparations à 10%.

En tenant compte du facteur risque/bénéfice il est donc généralement admis que les plus faibles concentrations de produits sont réservées aux sujets à peau sensible, fragile, aux acnés modérés de la face. Pour les sujets plus gravement atteints à peau mate, plus résistante ou pour les acnés du dos on préférera l'emploi des préparations plus concentrées comme celles à 10 %.

IL existe actuellement de nombreuses spécialités contenant du POB (cf page 74) mais il semble que leur tolérance soit conditionnée par l'excipient qu'elles contiennent. Il semble en effet que les gels aqueux soient moins irritants que les gels alcooliques.

De plus il faut signaler qu'il existe une préparation à base de POB mais contenant un filtre solaire UVB (UVACNYL) qui diminue la phototoxicité théorique (acide phényl-benzimidazole-sulfonique) l'incorporation d'un tel filtre est théoriquement intéressante dans les préparations de POB. (Sa phototoxicité étant due essentiellement aux UVB) mais son efficacité dans la prévention d'une réaction phototoxique après une exposition solaire importante demande à être confirmée.

Tableau I — Spécialités à base de peroxyde de benzoyle utilisées dans l'acné

<i>Nom</i>	<i>Laboratoire</i>	<i>Forme</i>	<i>Concentration (%)</i>	<i>Contenance</i>	<i>Prix</i>
Benzagel	Rorer	Gel alcoolique	10	Tube de 40 g	24,30 ^F
Cutacnyl	Galderma	Lotion aqueuse	2,5-5 et 10	Flacon de 40 ml	18,00 ^F
Cutacnyl	Galderma	Gel aqueux	5 et 10	Tube de 40 g	18,10 ^F
Eclaran	P. Fabre	Gel aqueux	5 et 10	Tube de 40 g	20,70 ^F
Effacné	R. Posay	Gel aqueux	5	Tube de 30 g	13,90 ^F
Pannogel	Schering	Gel aqueux	5	Tube de 30 g	26,00 ^F
Pannogel	Schering	Gel aqueux	10	Tube de 30 g	26,50 ^F
Panoxyl	Stiefel	Gel alcoolique	5 et 10	Tube de 40 g	18,00 ^F
Uvacnyl	Galderma	Gel aqueux	5 et 10	Tube de 40 g	27,15 ^F

POB.

1) - Les différentes formes galéniques et spécialités contenant du

j) Intérêt de l'association du POB avec un traitement à la trétinoïne.

Le POB ayant une action plutôt anti-infectieuse et la trétinoïne une action plutôt kératolytique le traitement conjoint avec ces deux principes actifs peut présenter un intérêt lorsque l'emploi d'un seul ne donne pas de résultat vraiment satisfaisant ou dans les cas d'acné très polymorphe. Cependant, les applications de ces deux produits ne devront pas se faire simultanément ou au sein d'un mélange mais en alternance, un soir sur deux, par exemple, ou le POB le matin et la trétinoïne le soir. On veillera alors tout particulièrement à la bonne tolérance des produits.

k) Comparaison de l'efficacité du POB et de la trétinoïne (38).

Selon une étude publiée dans " International journal of dermatology 1978 " il apparait que ces deux produits ont bien une efficacité significative dans le traitement de l'acné. Cependant il existe une réelle différence d'activité entre les deux. Le POB considéré comme ayant un spectre thérapeutique plus large. Celui-ci est en effet plus actif que la trétinoïne sur la réduction du nombre de papules et pustules, tout en possédant une certaine activité comédolytique. Cependant sur les comédons seuls, la trétinoïne semble posséder une activité supérieure.

De plus, il semble que le POB produise des effets plus précoces et plus rapides que la trétinoïne, sans entraîner une recrudescence de papules et pustules en début de thérapie.

Il semble également que les effets indésirables irritants imposant parfois l'arrêt du traitement soient plus fréquents avec la

trétinoïne.

Il faut enfin préciser qu'un certain nombre de patients (38% avec la trétinoïne et 35% avec le POB) présente après deux mois de traitement une réponse insuffisante (réduction de moins de 50% des lésions). Dans ces cas là, la combinaison thérapeutique de trétinoïne et de POB en alternance peut, peut-être, représenter une solution thérapeutique efficace.

IV. 1-2-2 Les antibiotiques

A - Généralités :

L'utilisation d'antibiotiques locaux efficaces est souvent justifiée dans l'acné.

Ceux-ci doivent répondre à certains critères :

- Excellente tolérance locale (ne peuvent être prescrits, que les antibiotiques ne risquant pas d'induire une sensibilisation cutanée).
- Absence de réactions de photosensibilisation.
- Utilisation prolongée possible sans retentissement systémique.

Leurs inconvénients sont minimes et se limitent à une sécheresse cutanée, une desquamation dues le plus souvent à la nature de l'excipient.

Cependant il faut être conscient :

- Qu'ils n'ont pas d'action comédolytique,
- Qu'ils peuvent provoquer, à long terme, la survenue de

folliculites à germe gram négatif, l'apparition d'une flore résistante aux antibiotiques, dont les souches disparaissent néanmoins deux mois après l'arrêt du traitement.

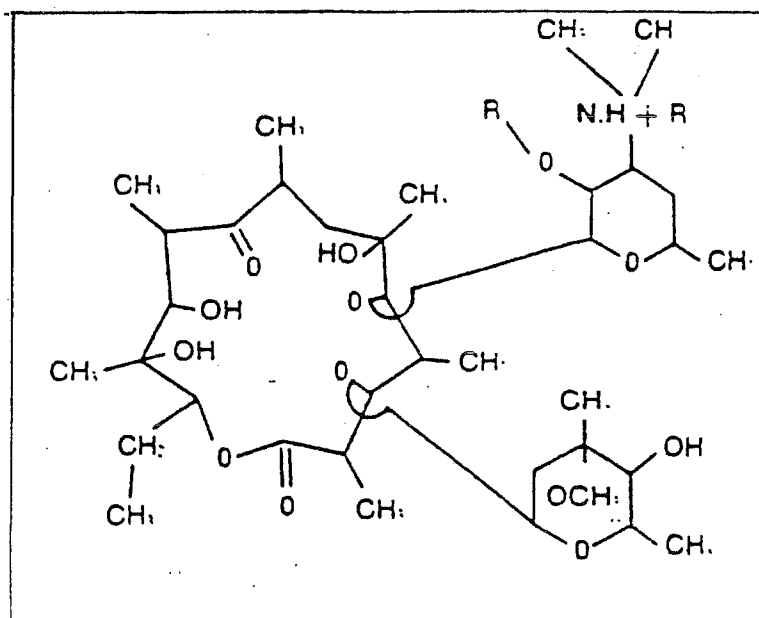
Ces antibiotiques sont particulièrement indiqués dans les acnés à prédominance inflammatoire, de type papulo-pustuleuse.

Parmi les antibiotiques utilisés de façon locale on remarquera plus particulièrement :

B - L'érythromycine

Elle appartient à la classe des macrolides. C'est l'antibiotique qui semble posséder une efficacité maximum pour un minimum d'effets indésirables.

a) - Formule générale des macrolides.



b) - Propriétés

Il faut savoir que beaucoup d'inconnues persistent encore quant aux propriétés physico-chimiques des préparations à base de cet antibiotique : l'absorption cutanée, la demi-vie, l'activité, la stabilité.

L'érythromycine peut se trouver sous différentes formes, certaines étant plus liposolubles (base, stearate, propionate) que d'autres (gluceptate, estolate, succinate). Cette liposolubilité expliquerait leur meilleure pénétration dans le canal pilo-sébacé et donc leur plus grande efficacité.

Le rôle de l'excipient semble également primordial pour la pénétration de l'érythromycine dans la peau, comme l'ont montré plusieurs auteurs. En effet il semble, là encore, qu'un excipient avec un plus fort pourcentage de phase lipophile entraîne une meilleure pénétration de l'érythromycine et donc une meilleure efficacité de ce produit (32)

De plus la stabilité de l'érythromycine en solution est fonction, non pas tant de la forme d'érythromycine choisie que de la composition de l'excipient et des conditions de conservation.

L'érythromycine étant détruite par les acides, les alcalins, la chaleur et la lumière, il est souhaitable de la garder au réfrigérateur dans un flacon de verre coloré.

Ces différents points posent d'ailleurs en pratique le problème de la fiabilité des préparations magistrales à base d'érythromycine.

c) - Mécanisme d'action

Bien que le mécanisme d'action de l'érythromycine par voie topique dans l'acné soit imparfaitement élucidé, le seul fait

constamment retrouvé par tous les auteurs est la diminution du rapport acides gras libres/triglycérides du sébum. Cette réduction semble en rapport avec la pénétration de l'antibiotique dans la peau d'une part et la concentration d'érythromycine utilisée d'autre part.

Quant à l'origine de cette réduction du rapport acides gras libres/triglycérides du sébum, il reste toujours discuté et discutable.

Pour certains il s'agit d'une action anti-bactérienne directe sur le propionibactérium acnés. Pour d'autres, l'érythromycine locale n'a aucune action directe sur le PA dans les comédons ouverts et fermés. Il s'agirait donc, non pas d'une action anti-bactérienne, mais d'une action anti-lipasique. Ceci pourrait être confirmé par une étude in vitro qui montre que l'érythromycine base, à concentration inhibitrice minimale, inhibe la production de lipases par le PA.

Enfin il n'est pas exclu que cet antibiotique ait une action anti-inflammatoire en entraînant une diminution du chimiotactisme des leucocytes.

d) - Efficacité clinique

L'érythromycine en usage topique semble trouver sa meilleure indication dans les acnés comédoniennes inflammatoires. L'efficacité apparaît dans un délai de deux à huit semaines.

Une étude a été réalisée en double aveugle sur 123 patients porteurs d'acné polymorphe juvénile ayant interrompu, au minimum deux semaines avant le début de l'essai, tout autre traitement topique. Ce délai était porté à 4 semaines en cas de traitement systémique.

La solution a été appliquée avec les doigts, matin et soir, sur la peau sèche, lavée à l'eau claire, pendant 12 semaines. Les patients étaient examinés après 15 jours, 4, 8, 12 semaines. (cf tableau page 81)

L'analyse des résultats montre l'intérêt thérapeutique de l'érythromycine dans l'acné polymorphe (réduction de 48,7% des lésions) et plus particulièrement sur les lésions inflammatoires (réduction de 65,6%). L'action de l'érythromycine est donc bien plus évidente sur les formes inflammatoires papulo-pustuleuses de l'acné vulgaire.

Résultats sur chaque type d'élément acnéique.

éléments acnéiques	pourcentage d'évolution (étude intra-groupe)		comparaisons inter-groupes
	sous AM 393	sous excipient	
comédons ouverts	√ 1,59 (32,9 %) H.S.	√ 0,48 (9,3 %) N.S.	significatif limite en faveur de AM 393
comédons fermés ou microkystes	√ 0,59 (21,7 %) significatif limite	√ 0,46 (18 %) significatif limite	non significatif
papules	√ 3,62 (59,4 %) H.S.	√ 2,22 (36,9 %) H.S.	significatif en faveur de AM 393
pustules	√ 2,75 (75,8 %) H.S.	√ 0,88 (27,7 %) S.	hautement signi- ficatif en faveur de AM 393
macrokystes	non analysés : trop peu de cas		
total des éléments acné- iques	√ 8,56 (48,7 %) H.S.	√ 3,95 (22,8 %) H.S.	hautement signi- ficatif en faveur de A M 393
total des éléments inflammatoires	√ 6,38 (65,6 %) H.S.	√ 3,11 (33,8 %) H.S.	hautement signi- ficatif en faveur de AM 393

L'AM 393 est une préparation à base d'érytromycine.

e) - Les effets indésirables.

La plupart des auteurs s'accordent pour reconnaître que l'érythromycine base utilisée par voie topique ne comporte pas ou peu d'effets indésirables. Quand ils existent ces effets sont en rapport avec l'excipient. Ils sont toujours minimes et limités à une sécheresse de la peau avec ou sans desquamation, quelques sensations de cuisson et parfois un léger érythème, contrôlés spontanément ou par la diminution de fréquence des applications, sans traitement complémentaire. Ils n'imposent l'arrêt du traitement qu'exceptionnellement. Si des allergies de contact ont été décrites avec le stéarate d'érythromycine, ceci n'a jamais été le cas avec l'érythromycine base.

De plus il n'a jamais été décrit de résistance de propionibactérium acnés à l'érythromycine base.

f) - Les formes galéniques (appartenant à la liste I)

- ERYFLUID = érythromycine base (4 gr pour 100 ml)
excipients : Alcool éthylique à 95° (40ml)
Polyoxyéthylène glycol
Propylène glycol

Dans un flacon en verre brun de 100 ml ou 30 ml avec une capsule d'aluminium inviolable.

Prix : 37,30 F. (100ml)

16,20 F. (30ml)

- ERYTHROGEL = Gel alcoolique à 4% d'erythromycine base

Prix : 17,80 F.

- STIMYCINE = Solution alcoolique à 2% d'érythromycine base
prix : 38,40 F.

g) - Utilisation :

On recommandera au patient sous thérapeutique à base d'érythromycine d'éviter lors des applications les contacts du produit avec les muqueuses et les zones fragiles. De plus il devra garder le flacon au frais, à l'abri de la lumière et bien le refermer après usage afin d'éviter toute altération des propriétés thérapeutiques du produit.

Il faudra évidemment lui préciser qu'il ne doit en aucun cas avaler ce produit.

Pour son utilisation courante il l'appliquera 1 à 2 fois par jour (matin et soir) après nettoyage de la peau à l'eau claire et séchage soigneux.

L'érythromycine base présente l'avantage d'être plus liposoluble que d'autres sels (donc pénètre plus et est plus efficace) tout en évitant les risques de sensibilisation connus avec d'autres dérivés.

De plus il semble que la concentration de 4% d'érythromycine soit nécessaire à une efficacité optimale. L'emploi de l'alcool à 95% se justifie par le fait qu'il est un des meilleurs solvants de l'érythromycine base et qu'il a de plus l'avantage de posséder une action antiseptique.

Le propylène glycol est un solvant qui stabilise la préparation et facilite la bonne pénétration du produit.

h) - Conclusion :

L'érythromycine base est indiquée dans des acnés papulo-pustuleuse de grade modéré où elle peut être équivalente aux tétracyclines orales sans en avoir les inconvénients. Dans les formes plus sévères d'acnés, elle peut être associée à d'autres traitements et prendre le relais de ces antibiotiques par voie orale.

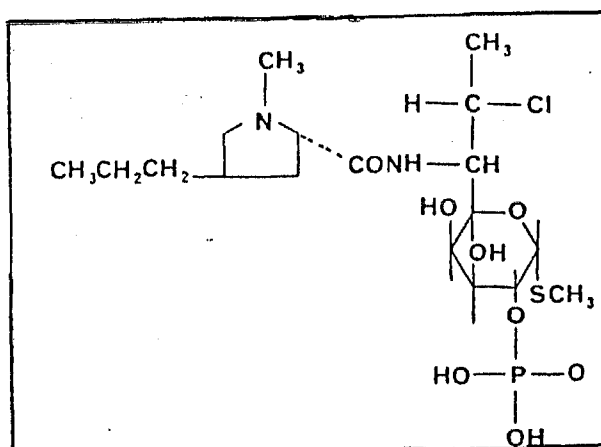
Il reste à noter que la formulation galénique du produit reste une condition essentielle à son efficacité.

C - La clindamycine

C'est un antibiotique de la famille des lincosamides dont le spectre anti-bactérien, s'étend à de nombreux germes anaérobies et aérobies. Elle exerce en particulier une activité anti-bactérienne sur propionibactérium acnés.

En spécialité il est utilisé sous forme de phosphate de clindamycine.

a) - Formule de DALACINE T.



b) - Propriétés

La clindamycine base possède une activité bactériostatique et bactéricide sur un grand nombre de germes anaérobies ou aérobies. Le phosphate de clindamycine, peu actif en lui même, est hydrolysé in-vivo par des phosphatases ce qui libère alors son activité antibiotique. Cette hydrolyse est plus lente que celle du chlorhydrate ce qui permet de maintenir une plus forte concentration locale.

c) - Mécanisme d'action

Le phosphate de clindamycine possède, après hydrolyse par les phosphatases de la peau, une activité bactériolytique au niveau de propionibactérium acnés. En effet des applications de ce produit permettent une stérilisation complète des comédons. Cette sensibilité des bactéries persistent d'ailleurs chez les patients traités à long terme par le phosphate de clindamycine.

De plus, il semble que cet antibiotique ait également une action au niveau des lipides cutanés de surface en diminuant le taux d'acides gras libres irritants et comédogènes.

d) - Efficacité clinique

De même qu'avec l'érythromycine, la clindamycine manifeste une efficacité clinique sur l'acné polymorphe juvénile avec surtout une diminution des lésions inflammatoires; l'action sur les éléments rétentionnels semble plus incertaine ou du moins plus lente à apparaitre.

De nombreuses études ont confirmé ces faits, accordant au phosphate de clindamycine sa meilleure indication dans les acnés à prédominance inflammatoire.

e) - Les effets indésirables.

L'utilisation topique du phosphate de clindamycine peut entraîner des irritations cutanées, une desquamation, une sensation de brûlures. Ces phénomènes sont généralement de faible intensité, ne nécessitent pas l'arrêt du traitement et disparaissent rapidement. L'emploi de ce produit devra donc être évité sur la peau érodée.

Aucune photosensibilisation n'a été observée. On évitera le contact avec les muqueuses. De plus il a été rapporté quelques troubles digestifs mineurs et de rares cas de colites pseudo-membraneuses (avec hydrochlorhydrate de clindamycine) qui ont été recensés dans la littérature. Il convient donc, par mesure de prudence de ne pas négliger l'apparition de diarrhées qui pourraient être symptomatiques de colite pseudo-membraneuse. On évitera de même l'utilisation de ce produit chez des patients aux antécédents de colites.

f) - Les formes galéniques

En France on trouve uniquement en solution de 30 ml avec tampon applicateur.

DALACINE T-TOPIQUE = Phosphate de clindamycine 10,0 mg/ml
excipients : alcool isopropylique 392,5 mg/ml
propylène glycol.... 50,0 mg/ml
eau purifiée.....qsp 928,0 mg/ml

Le flacon est à conserver fermé à l'abri de la chaleur.

En conclusion : DALACINE est réservé au traitement de l'acné à prédominance inflammatoire en application 2 fois par jour sur une peau bien nettoyée.

D - Comparaison de l'efficacité et de la tolérance d'une solution d'érythromycine à 2% avec une solution de phosphate de clindamycine à 1%.

Contrairement au traitement systémique par antibiotique, l'utilisation topique offre l'avantage d'être appliquée directement sur les zones affectées sans entraîner un passage systémique important.

L'étude en double aveugle portait sur 102 patients qui furent évalués après 4, 8, 12 semaines de traitement bi-quotidien d'après l'aspect et le nombre de lésions acnéiques.

Les résultats obtenus peuvent être appréciés sur les deux courbes de la page suivante.

Leur référence : LEYDEN. J. " ERYTHROMYCIN 2% GEL IN COMPARAISON WITH CLINDAMYCIN PHOSPHATE 1% SOLUTION IN ACNE VULGARIS" journal of the academy of dermatology 1987-16:822-827.

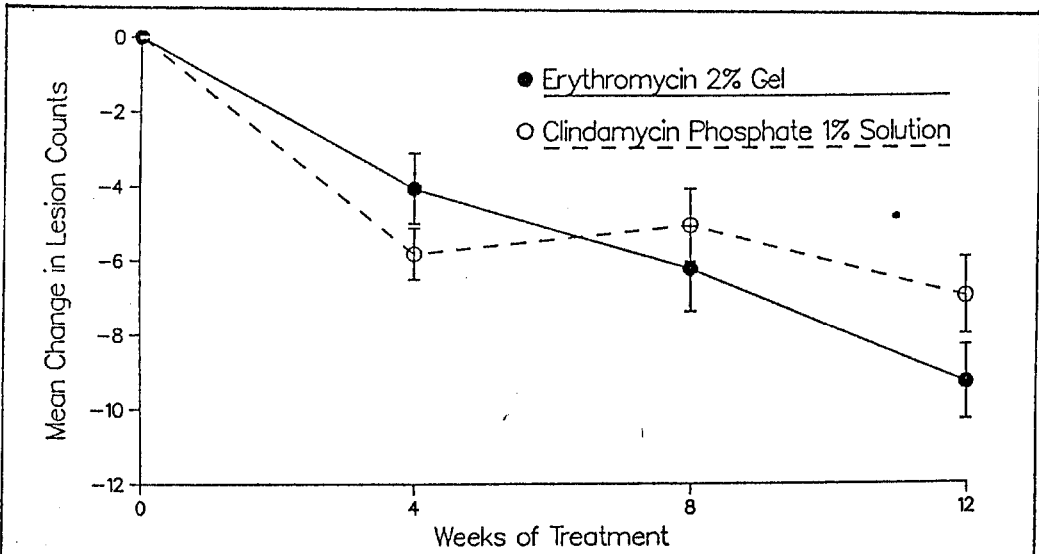


Fig. 1. Effect of treatment on total inflammatory lesion counts. (Error bars represent standard error of the mean.)

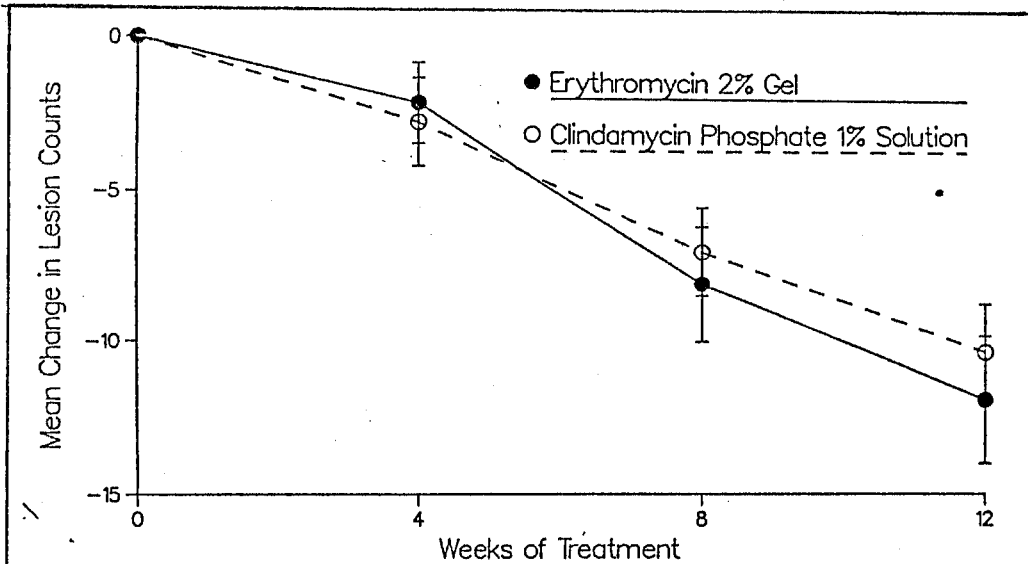
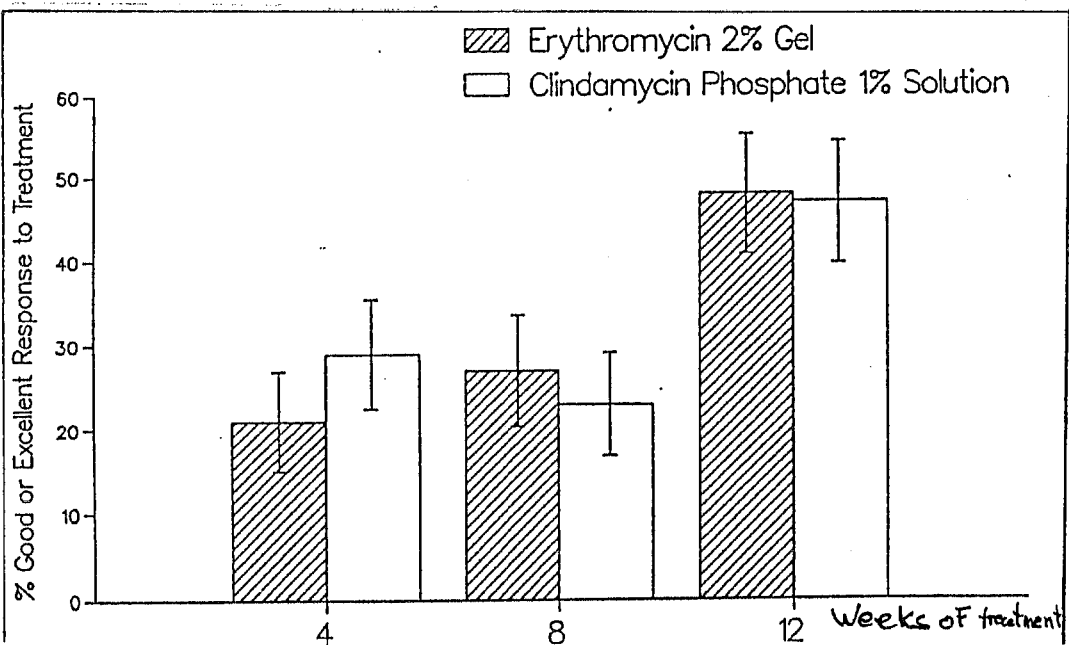


Fig. 2. Effect of treatment on total noninflammatory lesion counts. (Error bars represent standard error of the mean.)



Il ressort de cette étude divers résultats :

- Les 2 produits réduisent significativement le nombre de papules et de comédons ouverts ou fermés. Ils ont donc bien une efficacité dans le traitement de l'acné.
- Après 12 semaines de traitement on ne notait pas de différences significatives au niveau de la réduction du nombre des lésions entre le groupe traité par l'érythromycine et celui traité par la clindamicine. 48% des patients du groupe érythromycine et 47% du groupe clindamicine présentaient de bonnes ou d'excellentes réponses au traitement.
- Aucun patient n'avait abandonné le traitement à cause d'effets Indésirables.
- Dans les deux groupes, la majorité des patients se déclaraient (66%) satisfaite du traitement.

E - Les Tétracyclines

Elles semblent beaucoup moins utilisées que les deux autres classes d'antibiotiques précédentes (érythromycine et phosphate de clindamicine). En effet, pour de nombreux auteurs la tétracycline ne possède pas d'aussi bonne capacité à diminuer le taux d'acide gras libre et de propionibactérium. De plus, d'un point de vue cosmétologique, cette molécule n'est pas d'utilisation idéale : FRANK & BLANEY ont noté l'apparition d'une coloration jaune de la peau lors d'application de tétracycline dans 25% des cas. Cet effet peu esthétique gênant la bonne observance du traitement.

IV. 1-2-3 Antibioabérel

Cette spécialité associe la trétinoïne (kératolytique) à un antibiotique (érythromycine 4%).

Elle existe sous deux formes galéniques différentes

- En gel à 0,025% de trétinoïne
- En tampons imbibés à 0,05% de trétinoïne

L'association de ces deux principes actifs permet à la fois d'agir sur la rétention du sébum (action kératolytique de la trétinoïne) et aussi sur l'aspect inflammatoire de l'acné (érythromycine).

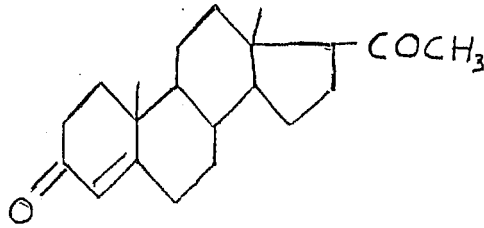
De plus l'ajout de l'antibiotique paraît limiter l'intensité de la poussée pustuleuse traditionnellement observée dans les premières semaines de traitement avec la trétinoïne seule.

Les indications de l'ANTIBIOABEREL s'étendent donc à toutes les acnés polyporphes juvéniles (qu'elles soient à composantes plus inflammatoires ou plus rétentionnelles). En ce qui concerne son utilisation, les mêmes précautions qu'avec la trétinoïne devront être observées, protection solaire, application loin des muqueuses... En traitement d'attaque il sera appliqué sur une peau propre de façon quotidienne. En traitement d'entretien on se contentera d'une application tous les 2 ou 3 jours.

IV. 1-3 LES TOPIQUES ANTI-SEBORRHEIQUES (15,51,61)

IV. 1-3-1 La Progestérone percutanée

a) - Formule



b) - Propriétés :

La progestérone possède une action anti-androgénique naturelle en inhibant de façon compétitive la 5 α réductase des androgènes au niveau de la glande sébacée, régularisant ainsi la sécrétion sébacée. Cette diminution de la sécrétion sébacée, lorsqu'elle existe, se constate uniquement chez la femme. L'absence d'effets chez l'homme pourrait être due au fort taux de testostérone circulante qui réaliserait un blocage compétitif avec la progestérone.

c) - Efficacité clinique :

Les effets du traitement ne sont pas immédiats et nécessitent d'être entretenus. Dans l'acné l'efficacité se manifeste à partir de la 6^{ème} semaine de traitement.

d) - Précautions d'emploi :

En raison du mode d'action du produit : inhibition compétitive il est primordial de respecter les impératifs suivants pour obtenir un bon résultat thérapeutique.

- Respecter la posologie recommandée par le médecin,

. Poursuivre le traitement pendant la durée prévue même si les signes d'améliorations ne se manifestent pas immédiatement (il faut parfois 6 semaines pour percevoir les premiers signes d'amélioration)

e) - Forme galénique

PROGESTOSOL : flacon de 90 ml à 0,45g de progestérone

prix = 14,30 F.

- Conseils d'utilisation

Après la toilette on appliquera le produit sur les régions séborrhéiques du visage, le soir de préférence.

f) - Conclusion :

Il faut cependant préciser que si, PROGESTOSOL possède une certaine efficacité sur la séborrhée de l'acné, il parait actuellement un peu dépassé devant l'apparition d'autres molécules à visées anti-acnéiques. Le PROGESTOSOL ne garde en fait un intérêt que dans la prévention des acnés prémenstruelles qui sont en relation avec une carence progestative endogène.

IV. 1-4 L'ACIDE AZELAIQUE (AA)

a) - Historique de la découverte de l'AA

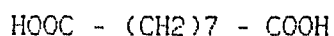
La découverte et la reconnaissance des propriétés biologiques et du potentiel thérapeutique de l'AA est à mettre au crédit d'une équipe de chercheurs de Rome qui s'intéressaient aux lipides cutanés et à la pathogénie de l'hypopigmentation observée dans le pityriasis versicolor. Administré sous forme de crème à 15% l'AA s'est révélé efficace dans le traitement de cette affection mais on a également remarqué une amélioration de l'acné chez les patients qui en étaient atteints. On a en effet observé une diminution des points noirs et autres comédons.

C'est à la suite de cette observation fortuite que des recherches plus poussées et des essais cliniques ont été élaborés afin de mieux cerner cette molécule et de découvrir les propriétés et actions pharmacologiques de son produit dans l'acné. Ces travaux ont en effet attiré l'attention sur une possible influence de L'AA sur des facteurs étiologiques jouant un rôle important dans l'acné :

- La microflore cutanée
- La kératinisation de l'unité pilosébacée
- Le contrôle de la sécrétion sébacée

b) - Formule de la molécule

L'acide azélaïque est un acide dicarboxylique de formule générale :



c) - Métabolisme (46)

Après application cutanée l'acide azélaïque pénètre toutes les couches de la peau mais n'est que faiblement absorbé. De même le passage dans le lait maternel est négligeable.

Au niveau cutané l'AA est capté de façon passive par les cellules et s'accumule dans les mitochondries. Il est métabolisé par les systèmes enzymatiques β oxydatifs des mitochondries ce qui aboutit à la formation d'acétyl CO-A et de malonyl CO-A qui entrent dans la synthèse des acides gras.

Il est à noter que le captage de L'AA par les propionibactérium acnés résulterait lui d'un transport actif. L'AA est éliminé dans les urines.

d) - Propriétés biochimiques (48,59)

L'acide azélaïque est inhibiteur compétitif et réversible de plusieurs enzymes : la tyrosinase (l'enzyme de la mélanogénèse), la thiorédoxine réductase (enzyme intervenant dans la biosynthèse des désoxyribonucléotides), d'autres oxydoréductases telles que la NADPH cytochrome P450 réductase microsomiale et des enzymes mitochondriales de la chaîne respiratoire, telles que la NADPH déshydrogénase, l'acide succinique déshydrogénase et l'ubiquinone réduite cytochrome C. oxydo-réductase.

On a démontré récemment que l'acide azélaïque est un puissant inhibiteur in vitro de la 5α réductase microsomiale.

Comme les autres acides dicarboxyliques jusqu'à C13, il exerce un effet inhibiteur sur la synthèse de l'ADN des kératinocytes humains en culture. Cet effet est réversible et proportionnel à la dose et à la durée de l'exposition ; il peut être dû à l'inhibition des ADN polymérases, enzymes indispensables à la synthèse de l'ADN, ainsi qu'à celle de la thioredoxine réductase.

e) - Mode d'action dans l'acné (26,28)

L'AA ne paraît pas modifier le taux d'excrétion sébacée chez les patients acnéiques ou hyperséborrhéiques. De plus L'AA ne modifie pas la composition du sébum d'après l'analyse chromatographique sur des extraits de sébum avant et après traitement. L'AA n'exerce pas non plus d'influence directe sur la dimension et le nombre des lobules des glandes sébacées humaines.

L'AA module la différenciation épidermique. En effet, il influence la kératinisation épidermique: Il agit sur les kératinocytes en exerçant une action cytostatique inhibant spécifiquement la synthèse des protéines cytoplasmiques liées au processus de différenciation terminale de l'épiderme (grains de kératohyaline, filaggrine). La filaggrine est une phosphoprotéine basique constituant majeur des grains de kératohyaline et permet l'agrégation et la stabilisation des tonofilaments au sein des cellules cornées. Elle est le témoin de la maturation des kératinocytes. A l'état normal on la trouve juste dans la couche cornée, lors de l'acné on en trouve dans les couches plus profondes.

L'AA exerce une action bactériostatique sur diverses souches dont propionibactérium acnés, staphylococcus

aureus et staphylococcus-épidermis. Des études ont montré que le mode d'action intracellulaire de l'AA repose sur une inhibition de la protéosynthèse, plutôt que sur celle de l'ADN et de l'ARN. L'efficacité à long terme d'un antibactérien dépend largement de la constance de la sensibilité des souches cibles. Actuellement, aucune information n'est connue au sujet d'une éventuelle adaptation des bactéries cutanées à l'AA ou d'une sélection, par le produit de mutants spontanés.

Un des facteurs pathogéniques de l'acné est la stimulation de la production de sébum par les androgènes et notamment par la dihydrotestostérone produite dans la peau par dégradation enzymatique de la testostérone sous l'effet de la 5α réductase. Toutefois, la production du sébum n'étant pas affectée par l'AA, le rôle joué par une quelconque inhibition d'une réductase n'est pas clair.

f) - Effets indésirables

Aucune sensibilisation allergique ou réaction cutanée de photosensibilisation n'ont été constatées chez les patients traités par l'AA. Les effets indésirables les plus significatifs du point de vue clinique sont un érythème discret régressant rapidement, une légère desquamation, des sensations de brûlures et de picotements. Dans l'ensemble ces effets semblent moins importants (en intensité et en fréquence) qu'avec d'autres thérapeutiques locales telles que l'acide benzoïque ou la trétinoïne.

g) - Précautions d'emploi

Il convient d'éviter le contact avec les yeux. Si le produit pénètre dans l'oeil, rincer immédiatement avec une

grande quantité d'eau. En ce qui concerne l'utilisation durant la grossesse et l'allaitement, il ne semble pas y avoir de risques particuliers.

h) - Indications thérapeutiques

La principale indication anti-acnéique de l'AA est l'acné comédionienne et les acnés inflammatoires de gravité faible ou modérée. Les formes plus sévères peuvent également être traitées mais en association avec une thérapeutique générale afin de raccourcir la durée de traitement.

i) - Etudes cliniques (64)

Méthode : Une étude a été réalisée sur 622 sujets non sélectionnés, 368 femmes et 254 hommes âgés de 19 à 30 ans, atteints d'acnés modérées et sévères rebelles aux traitements précédents. Le protocole exigeait une période minimale de sevrage thérapeutique de 15 jours pour les traitements locaux et d'un mois pour les traitements systémiques.

La répartition clinique des acnés était la suivante : (cf tableau A page 98)

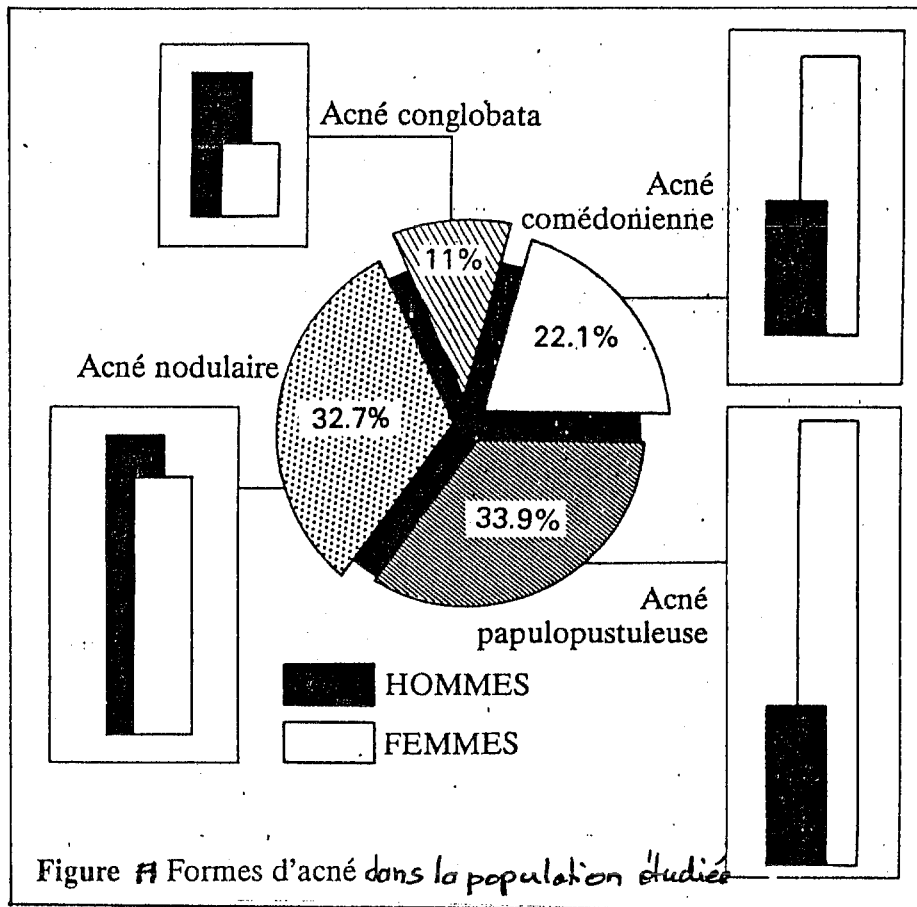
L'AA dans une préparation à 20% était appliqué sur une peau nettoyée, 2 fois par jour pendant les 15 premiers jours puis 1 seule fois par jour durant les 6 mois suivants.

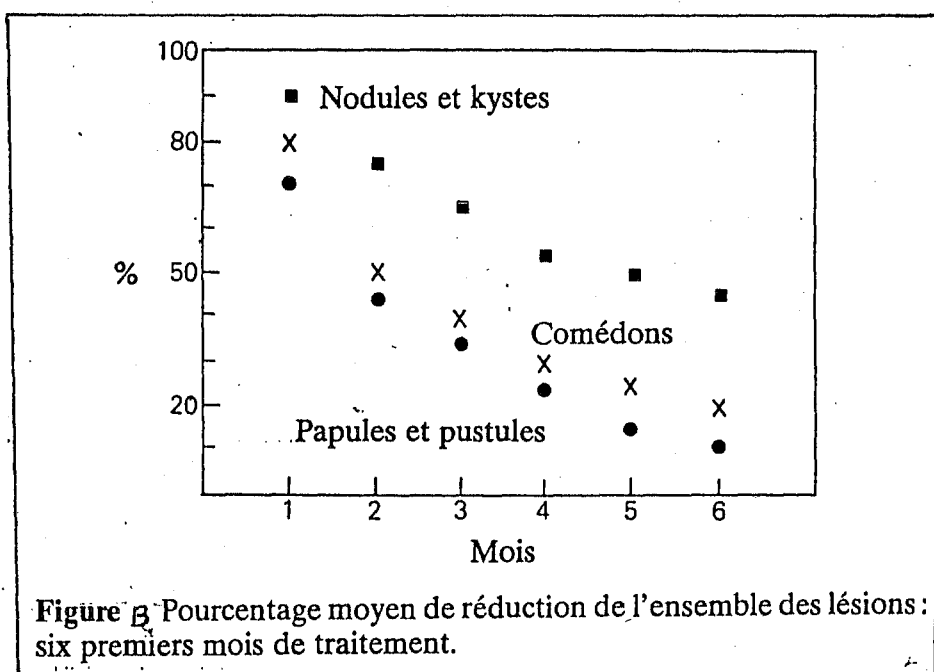
Résultats : La figure (cf B page 99) présente les modifications du nombre total des lésions au cours des six premiers mois de traitement.

Au second mois : Les comédons ont diminué de 50%.

Les lésions papulo-pustuleuses de 35%.

Les lésions kystiques et nodulaires ont elles, régressé plus lentement.





Référence = 64



En ce qui concerne les localisations corporelles, comme c'est le cas avec d'autres types de traitement, les lésions du visage répondent mieux que celles du tronc puisque sur le visage au bout de 6 mois les lésions papulo-pustuleuses ont pratiquement disparu, les comédons ont diminué de 80% et les lésions kystiques de 65 à 75%.

Sur le tronc, au bout de 6 mois les lésions papulo-pustuleuses ont régressé de 75%, les comédons de 60% et les kystes de 45% (cf tableau C et D page 101)

A six mois, sur les 662 sujets initiaux, 382 (61,4%) étaient exempts d'acné, 163 (26,2%) avaient bénéficié d'une amélioration mais nécessitaient une prolongation du traitement et 32 (5,1%) n'avaient pas répondu de façon satisfaisante et avaient reçu un traitement supplémentaire. 45 patients (7,2%) avaient été perdus de vue.

La fréquence de la réponse en fonction des formes cliniques d'acné est la suivante :

acné comédonienne	76,8%
papulo-pustuleuse	82,9%
nodulo-kystique	48,0%
conglobata	4,5%

Cette étude confirme l'efficacité de l'AA dans le traitement de l'acné, surtout à lésions papulo-pustuleuses. Les acnés comédoniennes répondent un peu plus lentement. La réponse des lésions kystiques est encore plus lente.

Quelques exemples de patients traités par AA : pages suivantes.

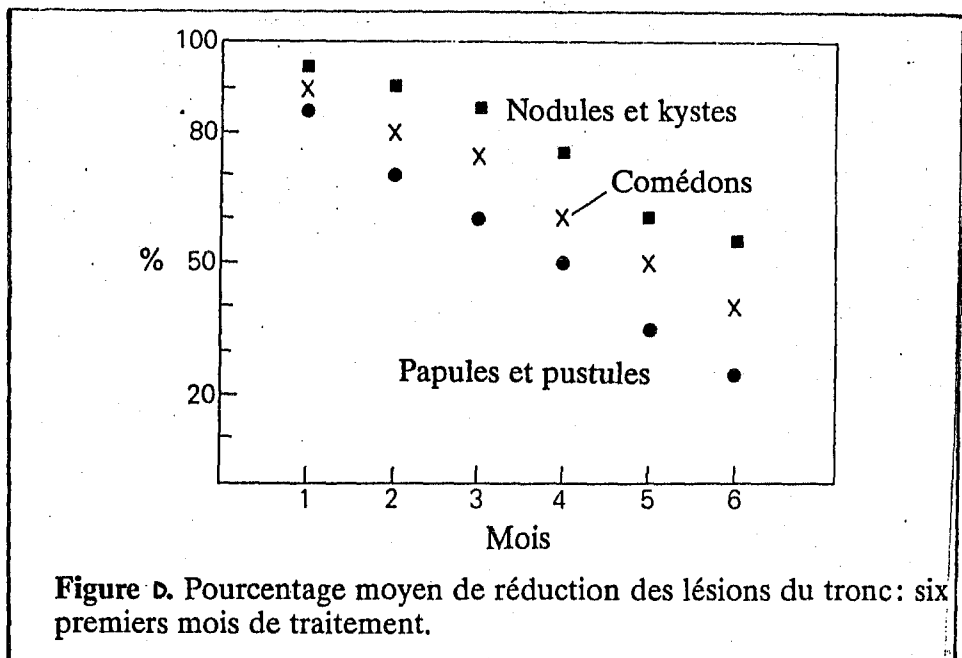
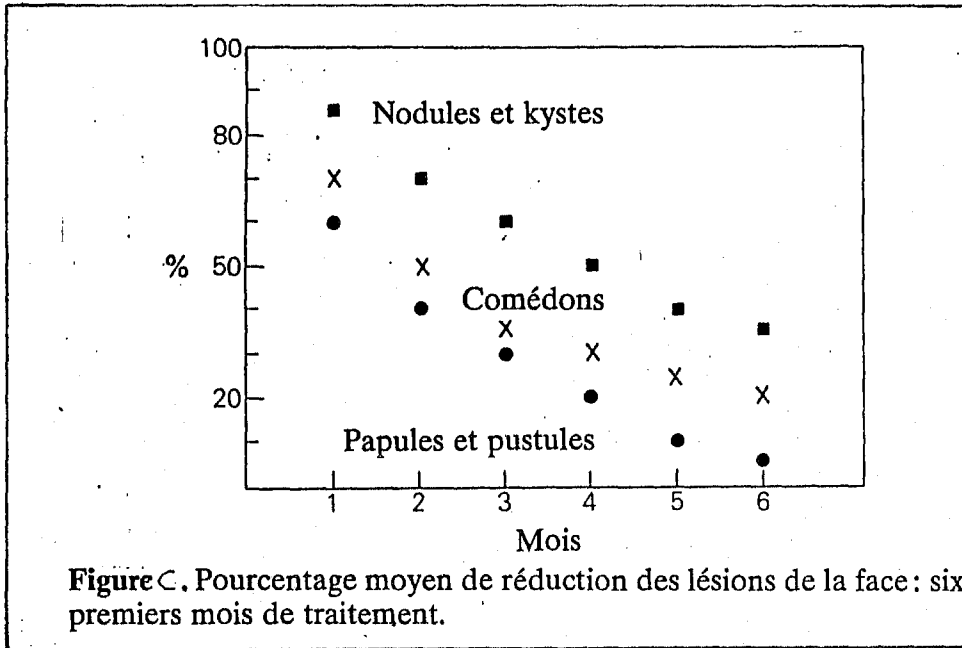
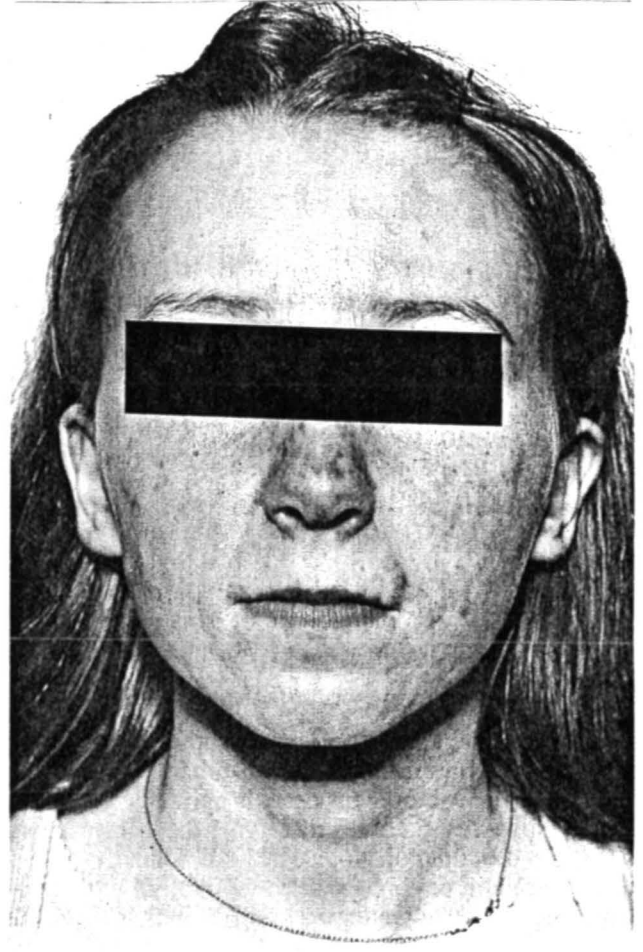




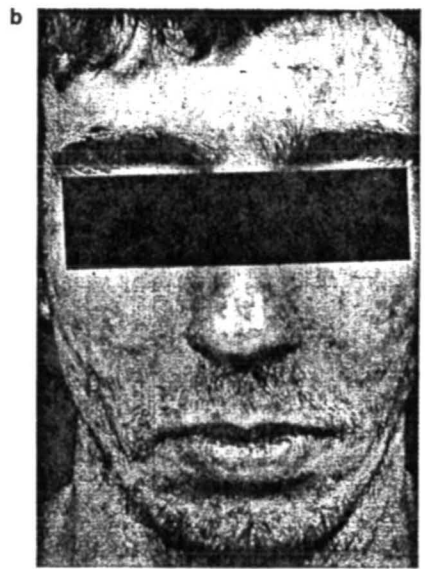
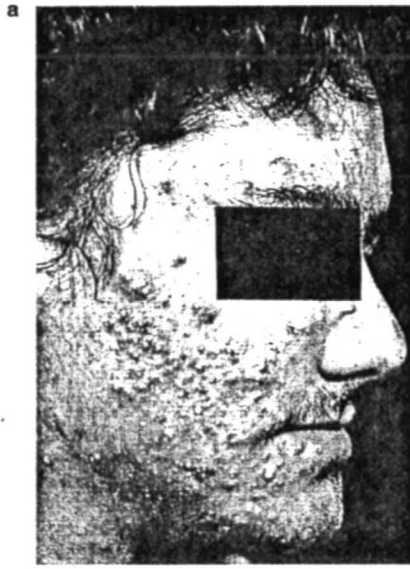
Figure 1 (a) Acné rebelle au traitement antérieur.



b) Même cas après quatre mois d'applications biquotidiennes locales d'une crème d'AA à 15%.

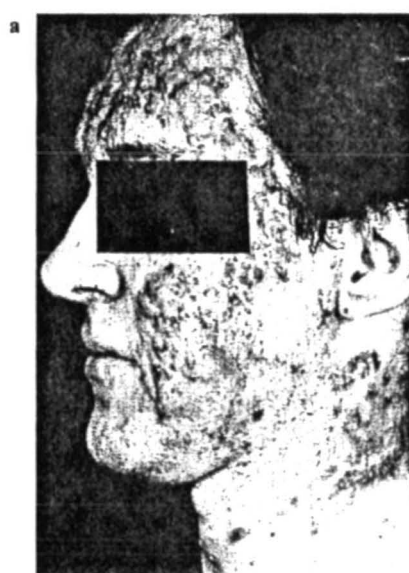
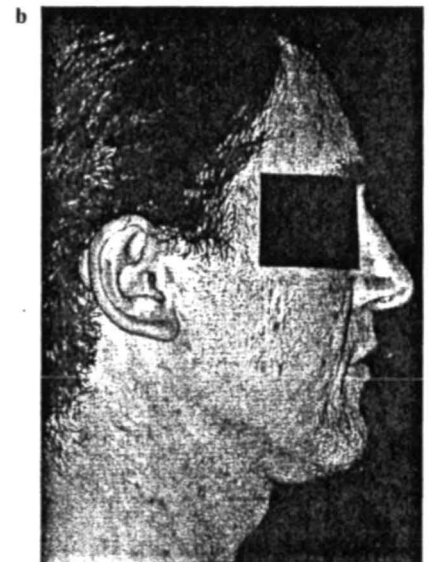
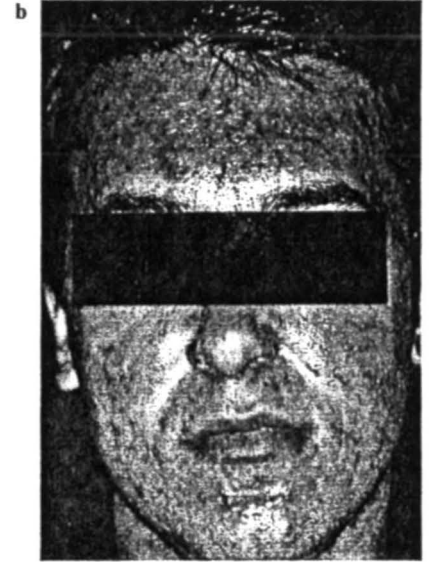
Avant et après traitement

a = avant traitement ; b = après 6 mois de traitement par l'acide azélaïque.



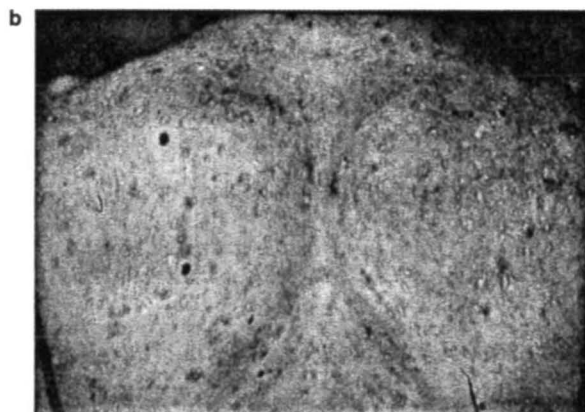
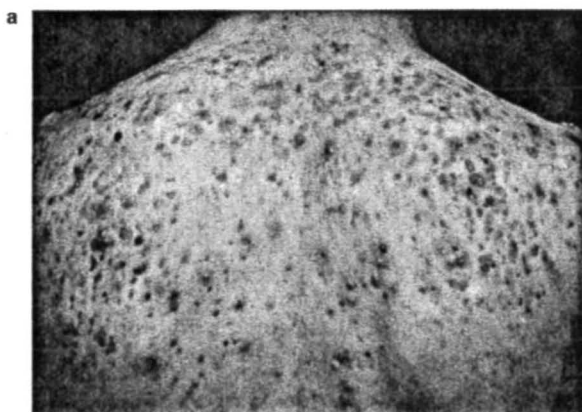
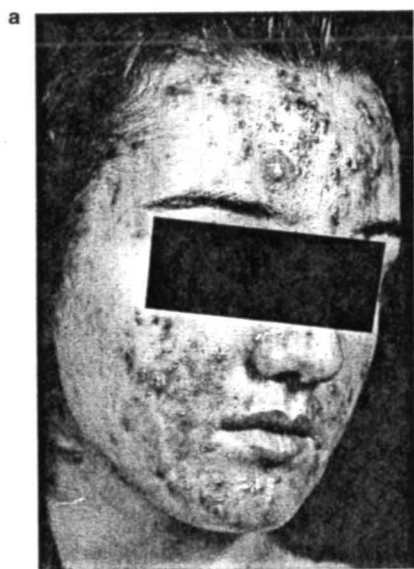
Avant et après traitement

a = avant traitement ; b = après 6 mois de traitement par l'acide azélaïque.



Avant et après traitement

a = avant traitement ; b = après 6 mois de traitement par l'acide azélaïque.



j) - La galénique

L'acide azélaïque existe en France sur le marché depuis 1990 (AMM en 89) sous le nom de spécialité :

SKINOREN à 20% d'AA

Prix = 72,70 F.

Ce produit n'appartient à aucun tableau et peut donc être délivré sans ordonnance.

IV.2 TRAITEMENTS SYSTEMIQUES

IV. 2 TRAITEMENTS PAR VOIE SYSTEMIQUE

IV. 2-1 Hormonothérapie (29,40,43)

Les différents dérivés hormonaux utilisés dans l'acné ont une action sébo-suppressive; ce sont essentiellement les oestrogènes et les antiandrogènes. Ils sont bien entendu exclusivement réservés aux femmes et ne sont actifs que par voie orale ce qui entraîne des effets indésirables. Il n'existe pas, à l'heure actuelle, d'anti-séborrhéique local satisfaisant, ce qui souligne déjà une des limites du traitement antiacnéique puisque l'on sait que la séborrhée est un des facteurs étiologiques de l'acné.

Chez la femme, les androgènes sont d'origine surrénalienne. L'acné peut, on l'a vu, être due à une hypersécrétion androgénique mais dans ce cas il existe très souvent des signes de cette hyperandrogénie autres que l'acné. (alopécie, hirsutisme, troubles des règles). Mais, la plupart du temps l'hyperandrogénie est en fait une hypersensibilité des récepteurs cutanés aux androgènes sans augmentation des taux d'androgènes circulants.

IV. 2-1/1 Les oestrogènes

a) - Les oestrogènes utilisés seuls ont été abandonnés car ils devaient être employés à de fortes doses pour obtenir une activité ce qui entraînait des troubles du cycle.

b) - Les oestrogènes au sein de contraceptifs oraux : L'oestrogène le plus utilisé est l'éthinyl estradiol, il est couplé dans les contraceptifs oraux à un progestatif pour

éviter le retentissement mammaire et endométrial de l'hyperoestrogénie seule.

Pour être efficace dans l'acné, les associations oestroprogestatives doivent répondre à deux conditions :

- Etre dosées au moins à 50 μ g d'oestrogènes de synthèse. Les formules de types "mini-pilule" sont donc inadéquates.
- Contenir un progestatif dépourvu d'activité androgénique. Or, la plupart des oestroprogestatifs disponibles associent à l'oestrogène un progestatif de la série estrène, dérivé de la 19-nor-testostérone (norgestrol, noréthistérone, norgestrienone, lynestrinol, quingestanol) qui possède un pouvoir virilisant à un degré variable (de 10 à 30% de l'activité androgénique de la testostérone). Ainsi pourrait s'expliquer l'aggravation de certaines acnés sous pilules contraceptives. L'éthinodiol et le dégestrogeol paraissent faire exception, étant cliniquement dénués d'effets androgéniques. Le choix se limite donc à quelques oestroprogestatifs combinés tel que :

- VARNOLINE (éthynyl estradiol 0,03mg + desogestrel 0,15mg) bien qu'elle appartienne aux mini-dosées.

c) Mode d'action : L'effet antiandrogène de l'éthinyl estradiol a

deux origines : - Ralentissement de la sécrétion des androgènes par un effet de rétro-contrôle sur l'axe hypothalamo-hypophysaire.

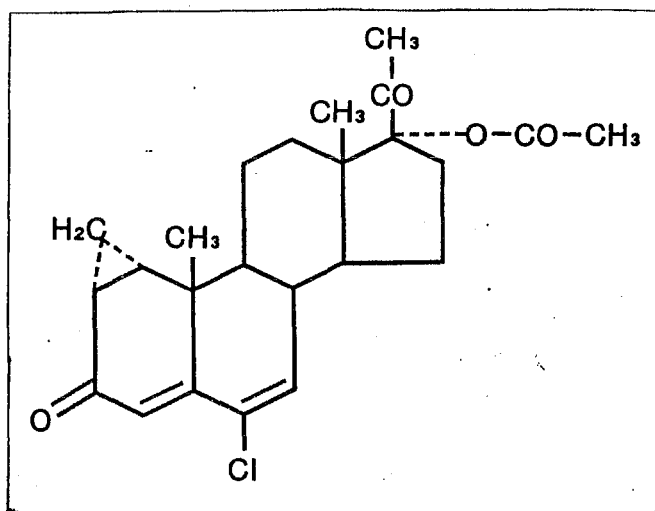
- Elévation du taux de la protéine porteuse augmentant la liaison des androgènes.

A la dose de 0,05mg (pillule normodosée) il provoque une véritable mise au repos de l'ovaire surtout s'il est couplé à un progestatif puissant.

d) Indication : Ces oestroprogestatifs peuvent être utilisés pour les acnés de sévérité modérée ou contre l'hyperséborrhée chez les jeunes femmes, à condition que la contraception soit également souhaitée. Il faut savoir que l'amélioration est lente sur plusieurs mois, que les résultats sont variables et que certaines femmes n'observent aucune efficacité.

IV. 2-1/2 Les anti-androgènes

a) - Formule : L'antiandrogène utilisé actuellement en France est l'acétate de cyprotérone. C'est une hormone stéroïde dérivée de la 17 hydroxyprogestérone ; l'acétate de cyprotérone est un progestatif antigonadotrope puissant.



b) - Mode d'action : L'A.C. s'oppose à l'action des androgènes sur les glandes sébacées par compétition avec la dihydrotestostérone au niveau du récepteur cytoplasmique, empêchant ainsi le message hormonal d'atteindre le noyau des cellules cibles (schémas 1,2,3, page 112, 113, 114) Ce progestatif de synthèse doit être prescrit en association avec les oestrogènes pour éviter les dysplasies endométriales et les irrégularités menstruelles dont il serait responsable. Trois modalités d'association sont possibles : - La méthode physiologique : efficace et d'une bonne innocuité associée :

- . Acétate de cyprotérone = 50mg/Jour du 5e au 25e jour

- . Estradiol naturel 1 dose/jour par voie percutanée (oestrogel) du 15e au 25e jour du cycle.

- La méthode séquentielle inversée :

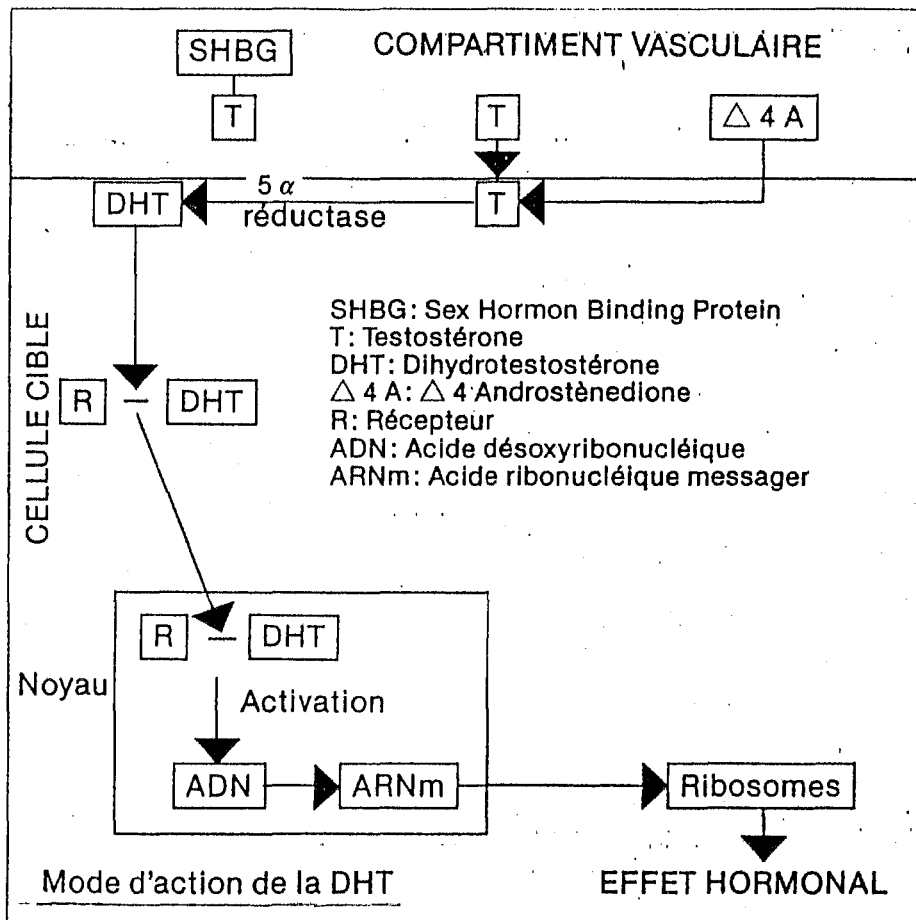
- . Acétate de cyprotérone (ANDROCUR , cp à 50mg), 50mg/Jour du 5e au 14e jour du cycle.

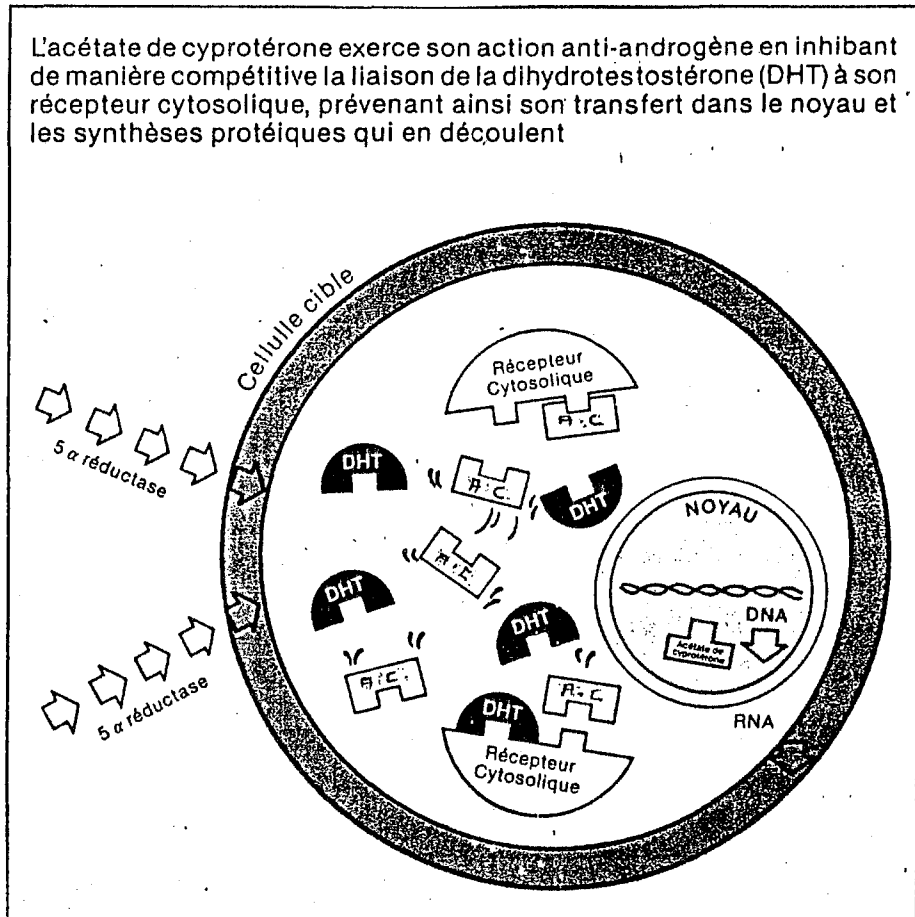
- . Ethinyl-estradiol 50 μ g/jour du 5e au 25e jour du cycle.

-La méthode "pilule"

- . DIANE prix 53,15 F. les 21 comprimés.

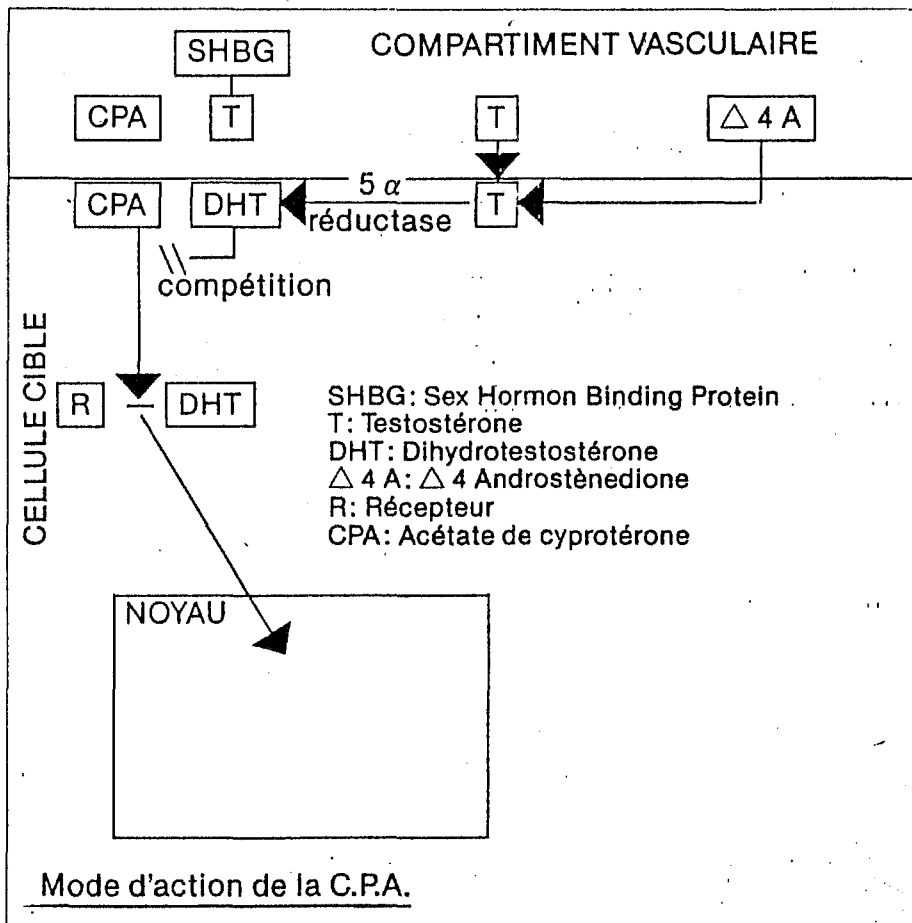
Cette pilule contraceptive était primitivement dosée à 50 μ g d'éthinyl estradiol et 2mg d'acétate de cyprotérone. Cette pilule à climat oestrogénique prédominant a été conçue comme contraceptif et antiacnéique, rôles qu'elle a assumés, mais au prix d'effets secondaires fréquents et dus justement à ce climat très oestrogénique (mastodynies, prises de poids, nausées, troubles visuels). De plus, d'après certains auteurs, étant donné à faible dose d'AC, l'effet antiandrogène était surtout dû au 50 μ g d'EE.





Mode d'action de la DHT

Documentation scientifique Diane (Labo scherring) (2)



Le laboratoire a donc baissé la dose d'EE à 35 μ g ce qui a réduit les signes d'hyper-oestrogénie mais peut-être aussi l'efficacité anti-acnéique.

Il faut préciser que plusieurs réserves peuvent être émises quant à la méthode "pilule".

- Le cyprotérone est tératogène et en cas de grossesse (celle-ci pouvant survenir du fait de la prise irrégulière de pilules, d'interactions métaboliques avec les inducteurs enzymatiques :

Rifampicine, barbituriques...)

- Son efficacité n'est atteinte qu'après un traitement d'environ 6 à 9 mois avec des phénomènes d'échappement possible.

c) - Indication

L'acétate de cyprotérone est réservé aux femmes atteintes d'acné sévère avec hyper-séborrhée et souhaitant une contraception. Ce traitement doit être prescrit avec l'accord du gynécologue et après un bilan sanguin sérieux.

L'efficacité de DIANE est habituellement visible dès le 3ème mois. 9 mois sont en général requis pour une guérison totale. Une consolidation ultérieure de plusieurs cycles est le plus souvent nécessaire. A l'arrêt du traitement, et lorsque la femme désire maintenir une contraception orale, il convient d'examiner le problème du relais par une association contenant un 19 NOR-Stéroïde susceptible de favoriser une rechûte. Dans ce cas, si DIANE 35 est bien tolérée, il est possible de la poursuivre d'autant que AC garantit une bonne tolérance métabolique relative.

IV. 2-1/3 Les effets indésirables de l'hormonothérapie

Tous les oestroprogestatifs, anti-androgéniques ou non, entraînent un certain nombre d'effets indésirables :

- prise de poids
- migraine
- tension des seins
- diminution de la libido
- accident thrombo-embolique
- perturbation métabolique

Il est donc prudent de ne pas les prescrire chez les femmes acnéiques obèses, fumeuses, hypertendues, de plus de 35 ans ou présentant une intolérance à d'autres contraceptifs oraux.

IV. 2-1/4 Mode d'emploi de l'hormonothérapie

Prendre un comprimé, sans oubli, à heure fixe, tous les jours pendant 21 jours, avec un arrêt pendant les 7 jours suivants.

De plus il convient d'effectuer un examen clinique (frottis cervico-vaginaux, bilan lipidique et glucidique) tous les 6 à 12 mois.

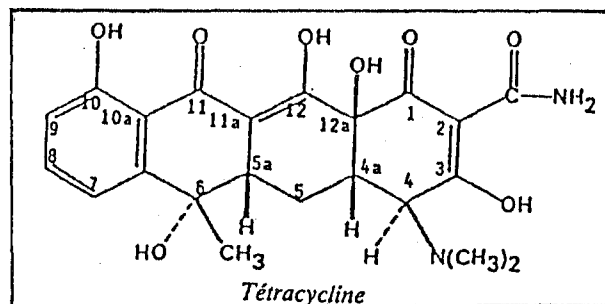
IV. 2-2 Antibiothérapie (27,34,41,52,54,58)

- Introduction : L'antibiothérapie per os conserve une place indéniable dans le traitement d'attaque des acnés inflammatoires papulo-pustuleuses et furonculoïdes.

Différents antibiotiques sont utilisés par voie générale. D'une part les tétracyclines qui sont les plus employées d'autre part les macrolides (dont l'érythromycine)

IV. 2-2/1 Les tétracyclines

a) - Structure : Le noyau formé de 4 cycles (naphtacène) définit la classe des tétracyclines. Les différents composés diffèrent par les substitutions sur ce noyau de base.



Les tétracyclines " classiques" de première génération (chlorydrate de tétracycline ou tétracycline base) lorsqu'elles sont ingérées avec du lait, du fer, ou même simplement au cours d'un repas voient leur absorption diminuée. Celles de 2eme génération possèdent une 1/2 vie plus longue, une meilleure absorption et moins de dépendance par rapport aux facteurs alimentaires.

b) - Métabolisation

La résorption intestinale des tétracyclines est rapide mais incomplète. L'absorption est diminuée par la présence d'aliments. L'horaire de la prise du médicament a donc une importance pour obtenir une efficacité maximale. (1heure avant ou 1 heure 1/2 après le repas)

Le pic sérique est obtenu environ 3 heures après absorption mais son importance varie selon les composés.

La diffusion est importante ; la fixation tissulaire également. Il existe une affinité particulière pour le calcium (os et dents). Il existe un passage transplacentaire, mais très peu de passage meninge.

L'élimination est digestive sous forme inchangée (existence d'un cycle entérohépatique) et urinaire par filtration.

c) - Mode d'action

Le mode d'action de ces antibiotiques, donnés par voie générale, dans l'acné semble être lié à un triple impact.

- L'action antibiotique propre est essentielle. Les tétracyclines inhibent la synthèse protéique bactérienne par leur intervention sur les desmosomes (sous unité 50S) par blocage de l'ARN de transfert (action bactériostatique).

- Il semble également qu'ils réduisent la prolifération bactérienne anaérobie (*propionium acnés*) et donc inhibe la lipase qui hydrolyse les triclycérides en acide gras comédogènes.

- De plus ils ont une action anti-inflammatoire en réduisant la production de facteurs chimiotactiques par les polynucléaires neutrophiles.

d) - Indications

La meilleure indication des cyclines est d'ailleurs liée à leur mode d'action. Elles sont en effet surtout indiquées dans les formes profuses, très inflammatoires.

e) - Modalités d'administration - posologie

Les tétracyclines classiques seront réparties au cours de la journée, prises une demi-heure avant le repas avec un peu d'eau. Elles ne doivent pas être absorbées avec du lait en raison de la précipitation intra-intestinale des cyclines en cyclinate de calcium inactif), avec des médicaments anti-acides type ULCAR (sucralfate) qui gênent leur absorption, ou avec du fer en raison de la formation de chélates insolubles. En effet l'absorption des cyclines est réduite de 65% par le lait, de 81% par le fer.

Il existe diverses modalités de prescriptions :

- On peut réaliser une antibiothérapie au long cours à doses dégressives : 1g/jour pendant les 10 à 15 premiers jours de traitement, puis diminution progressive sur 2 à 3 semaines pour atteindre la dose d'entretien de 100 à 250 mg/jour, maintenue pendant quelques mois.
- Antibiothérapie au long cours à fortes doses (1g/jour) pendant 6 mois.
- Antibiothérapie utilisée en traitement starter associée à un traitement local.

La posologie varie en fait selon les dérivés utilisés :

. Pour les cyclines classiques on utilise 1 à 2 g/jour au départ puis de 0,5 à 0,25g/jour dès que l'amélioration se manifeste.

. La doxycycline peut-être utilisée à des doses allant de 100mg par jour au début (1 gélule) à 1 gélule un jour sur deux ou trois.

. La minocycline peut-être utilisée à des doses équivalentes à la doxycycline.

Une étude comparative réalisée par l'équipe du professeur HARISSON (27) entre la doxycycline et la minocycline dans le traitement de l'acné vulgaris met bien en évidence leur action dans cette affection. Elles représentent en effet toutes deux un traitement efficace. Mais cette étude montre en plus l'efficacité, à une dose plus faible, de la doxycycline. En effet utilisée à raison de 50mg par jour en une prise, elle se révèle aussi efficace que la minocycline à raison de 50 mg 2 fois par jour.

f) - Effets indésirables

L'antibiothérapie par cyclines est bien tolérée dans la plupart des cas mais certains effets indésirables doivent être connus lors des traitements prolongés. Pour les éviter il faudra :

- Respecter les règles d'emploi,
- Respecter les contre-indications,
- Dépister les anomalies par une surveillance du malade traité et prévenir le patient.

- Les effets indésirables cutanés :

* La réaction d'intolérance cutanée :

- L'urticaire qui peut s'accompagner d'un oedème de Quincke est en général un accident précoce.

- Les rashes maculo-papuleux sont possibles et représentent une contre indication de l'utilisation de tous les dérivés du même groupe.

- Les réactions de photosensibilisation sont possibles. Elles sont surtout le fait de la déméthylchlortétracycline.(LEDERMYCINE)

La prescription d'une tétracycline impose donc de tenir compte de l'ensoleillement et de prévenir le patient de ces risques.

* Les cyclines peuvent être responsables de complications candidosiques des muqueuses : muguet bucal, balanite, vaginite. Toutes ces manifestations réagissent très bien aux traitements antimycosique (mystatine, amphotéricine B, dérivé du miconazole).

* Les folliculites à gram négatif qui compliquent parfois les traitements antibiotiques prolongés des acnés. Leur apparition est brutale chez un sujet acnéique traité depuis longtemps aux cyclines et qui jusque là les supportait bien. Brusquement apparaissent des pustules inflammatoires et des nodules. Le diagnostic bactériologique identifiera le germe responsable (klebsiella -proteus)

- Les effets indésirables digestifs

Nausées, vomissements, douleurs épigastriques sont, en règle général, bénins.

La diarrhée est possible. Son apparition impose le plus souvent l'arrêt du traitement avec une coproculture. Cette diarrhée peut-être la conséquence d'une candidose digestive s'accompagnant alors le plus souvent de localisations muqueuses visibles.

Ulcération oesophagienne exceptionnelle mais grave pour laquelle des mesures préventives s'imposent : abstention en cas de dysphagie, prise avec un verre d'eau.

- Effets indésirables rénaux

Chez l'insuffisant rénal, seule la doxycycline peut être employée sans restriction et sans danger. Les autres cyclines s'accumulent dans l'organisme et aggravent une hyper azotémie en raison de leur élimination rénale et de leur action anti-anabolique.

Les tubulopathies observées autrefois après l'usage de tétracyclines périmées ne se rencontre plus, à la suite de modification des techniques de fabrication (modification de l'excipient).

- Effets indésirables par liaison au calcium

Une pigmentation jaunâtre des dents, parfois associée à une hypoplasie de l'émail peut se voir chez l'enfant. Elle touche les dents de lait lorsque les cyclines ont été données en fin de grossesse. La pigmentation est définitive si elles sont administrées entre 4 mois et 6 ans.

L'inhibition de la croissance osseuse foétale et du jeune enfant est possible. Il en résulte une contre indication chez l'enfant de moins de 8 ans et chez la femme enceinte.

- La toxicité hépatique est très rare et n'a été décrite que lors de fortes administrations par voie veineuse ou en cas d'atteinte hépatique.

- La toxicité hématologique des cyclines est vraiment très rare.

- Les résistances bactériennes peuvent

apparaître touchant une ou plusieurs souches bactériennes.

g) - Précautions d'emploi :

En raison des risques de photosensibilisation, il est conseillé d'éviter toute exposition directe au soleil et aux UV pendant le traitement qui doit être interrompu en cas de manifestation cutanée type érythème.

De plus, il faut savoir que ces cyclines sont contre-indiquées chez l'enfant de moins de huit ans (en raison du risque de coloration de l'émail dentaire et d'hypoplasie), chez la femme enceinte ou allaitant, chez l'insuffisant rénal (sauf doxycycline) ou hépatique en cas d'hypersensibilité aux tétracyclines.

h) - Interactions médicamenteuses

Associations déconseillées avec le zinc (risque de chélation), l'isotrétinoïne et les psoralènes.

Les inducteurs enzymatiques (barbituriques, phénytoïne, carbamazéprine) réduisent la 1/2 vie des tétracyclines dont la posologie doit être augmentée.

Il existe un risque de potentialisation avec les antivitamines K, par déplacement au niveau des protéines de transport.

Les préparations à base de gel d'alumine, de fer, de calcium ou magnésium diminuent l'absorption des tétracyclines et doivent donc être absorbées 2 heures après celles ci.

i) - Exemples de spécialités contenant des
tétracyclines et utilisées dans l'acné :

- | | | |
|-----------------|------------------|-------------|
| - VIBRAMYCINE | Doxycycline | cp à 100mg |
| Prix : 25,60 F. | (5cp) | |
| - DOXYCLINE | Doxycycline | gel à 100mg |
| Prix : 28,60 F. | (6cp) | |
| - MYNOCINE | Minocycline | gel à 100mg |
| Prix : 44,30 F. | (6 cp) | |
| - TETRALYSAL | Lymécycline | gel à 150mg |
| Prix : 33,10 F. | (16cp) | |
| - TETRACYCLINE | Tétracyclinebase | cp à 250mg |
| Prix : 12,80 F. | (16cp) | |

Elles appartiennent toutes à la liste I

j) - Etudes et discussions (52)

Diverses études ont été réalisées qui montrent l'action significative des tétracyclines sur l'acné.

On peut citer celle de A.A. RAMELET à Lausanne (52) qui s'est déroulée d'octobre 86 à juin 87 excluant l'action solaire bénéfique apparente de la période estivale sur l'acné.

Le groupe étudié était constitué de quarante patients souffrant d'une acné polymorphe de la face, traitée par une dose quotidienne unique de 50mg de doxycycline.

Après 3 mois :

- Les lésions inflammatoires (papules et pustules) ont régressé de 60%.
- Les comédons de 45%

La tolérance du traitement a été bonne puisque qu'aucun patient n'a ressenti d'effets indésirables imposant l'arrêt et que l'on a dénombré que 2 cas de diarrhée associés à de l'asthénie dans 1 cas et 1 cas de candidose vaginale traitée par des antifongiques . Cette étude tend donc à montrer l'efficacité de la doxycycline dans l'acné même à la posologie de 50mg/jour (la dose conseillée habituellement étant de 100mg/jour) avec une bonne tolérance pour un traitement simple (prise unique)

IV. 2-2/2 Autres antibiotiques

A - Les macrolides :

Les macrolides, dont l'érythromycine ne possèdent pas une très bonne tolérance digestive et leur efficacité reste moindre que celle des cyclines. Ils agissent en diminuant le nombre de propionibactéries mais leur inhibition de la production de lipases par *P. acnés* est moindre qu'avec les cyclines.

L'érythromycine est prescrite per os à la dose de 1mg/jour jusqu'à amélioration des lésions puis poursuivie à 250mg/jour en traitement d'entretien une 1/2 heure avant le repas.

Du fait de son coût élevé, elle sera plutôt réservée aux patients allergiques aux tétracyclines ou aux femmes enceintes.

A noter que leur association avec les dérivés de l'ergot de seigle est vivement déconseillée (phénomènes d'ischémie).

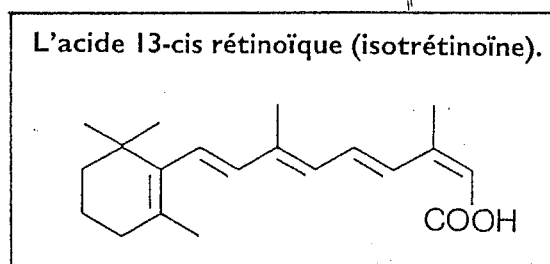
IV. 2-2/3 Conclusion :

En conclusion il faut insister sur l'intérêt majeur des antibiotiques et principalement des cyclines dans le traitement de l'acné, surtout dans ces formes à prédominance inflammatoire.

Pour les formes mixtes, l'association à un traitement local kératolytique semble particulièrement recommandée.

IV. 2-3 Isotrétinoïne (5,9,30,31,57,63)

a) - Molécule = structure chimique



L'acide rétinolique -13 cis, ou isotrétinoïne appartient aux rétinoïdes qui constituent une nouvelle classe thérapeutique comprenant les formes nouvelles et les analogues de synthèse de la vitamine A ou rétinol.

b) - Pharmacocinétique

L'isotrétinoïne est résorbée par voie digestive à environ 60%.

Les concentrations maximales plasmatiques sont obtenues en 2 à 3 heures en moyenne. Elles subissent des variations inter-individuelles en rapport avec l'existence d'un ou plusieurs cycles enterohépatiques, chez certains sujets.

Sa demi-vie d'élimination plasmatique est de 10 à 20 heures.

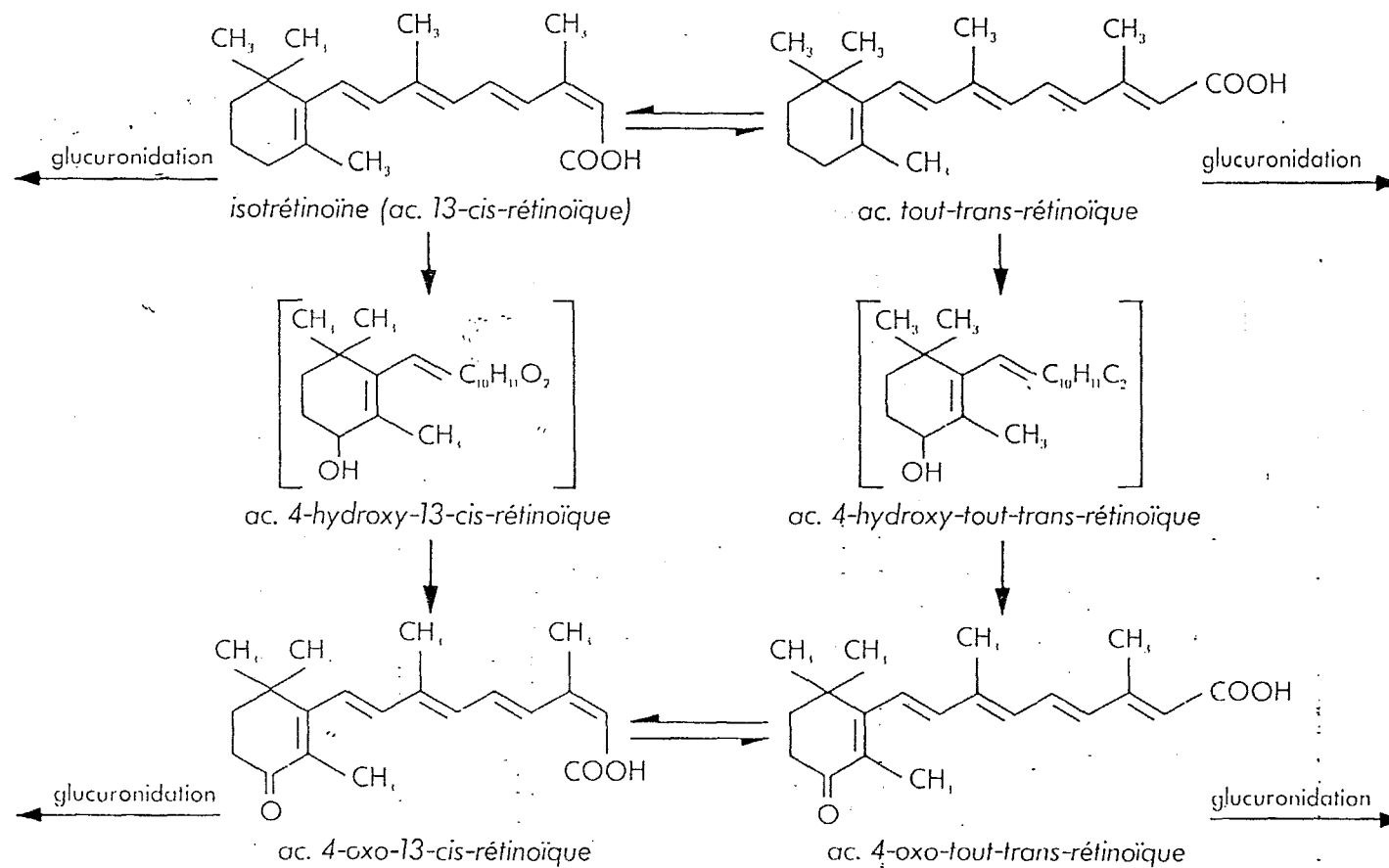
Le plateau d'équilibre est atteint en moins d'une semaine d'administrations répétées.

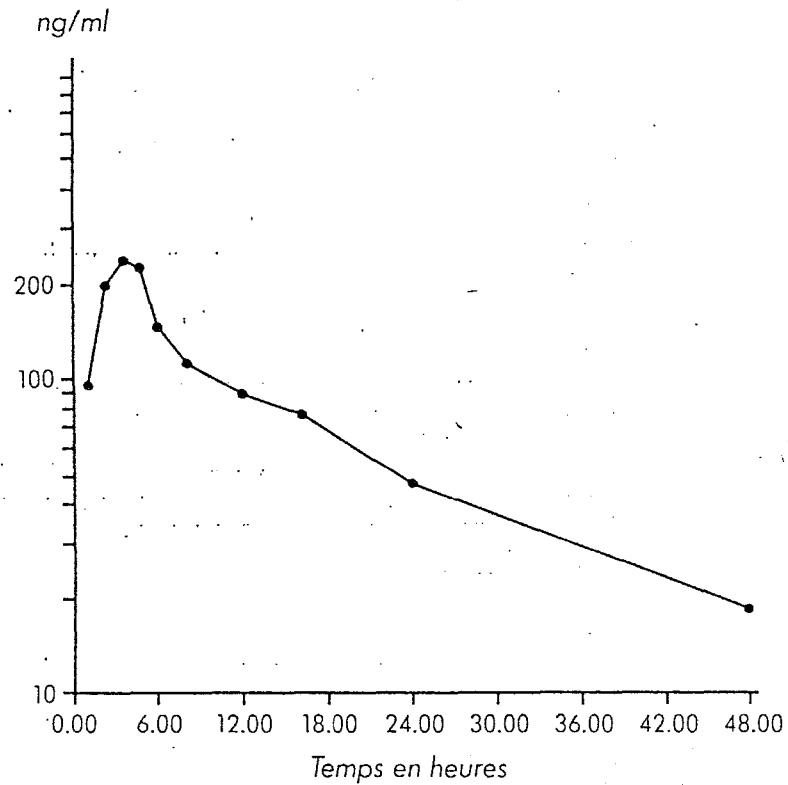
Il ne se produit pas d'accumulation en administration prolongée.

Le principal métabolite pharmacologiquement actif est la 4-oxo-isotrétinoïne (page 129). Sa demi-vie d'élimination plasmatique est de 20 à 30 heures.

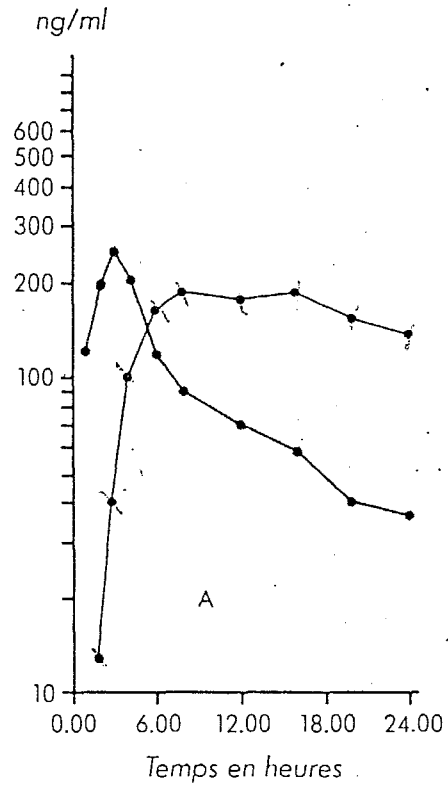
L'élimination se fait par voie biliaire sous forme de dérivés glucuro-conjugés. (page 130)

Métabolites de l'isotrétinoïne

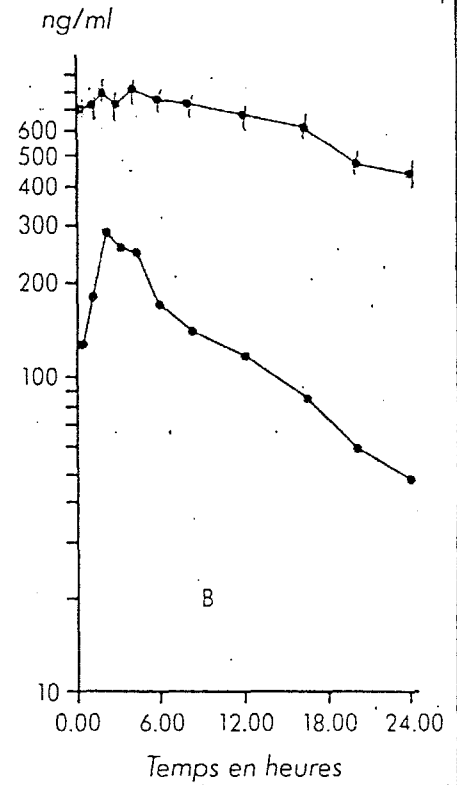




Moyenne des concentrations plasmatiques de l'isotrétinoïne chez 15 sujets après une dose unique de 80 mg d'isotrétinoïne per os (d'après BRAZZELL et coll., J. Am. Acad. Dermatol., 6, 643, 1982) (8)



Concentrations plasmatiques moyennes d'isotrétinoïne (●) et de 4-oxo-isotrétinoïne (◐) après administration d'une dose unique de 80 mg d'isotrétinoïne (A) et après administration de 40 mg/ 2 fois par jour pendant 25 jours (B). (D'après BRAZZELL et coll., J. Am. Acad. Dermatol., 6, 643, 1982) (9)



c) - Mode d'action et propriétés de l'isotrétinoïne

L'action de l'isotrétinoïne dans l'acné est encore imparfaitement comprise, néanmoins elle semble posséder une action sur la plupart des facteurs invoqués dans le mécanisme de cette maladie.

c/1 Action sur le taux d'excrétion sébacée

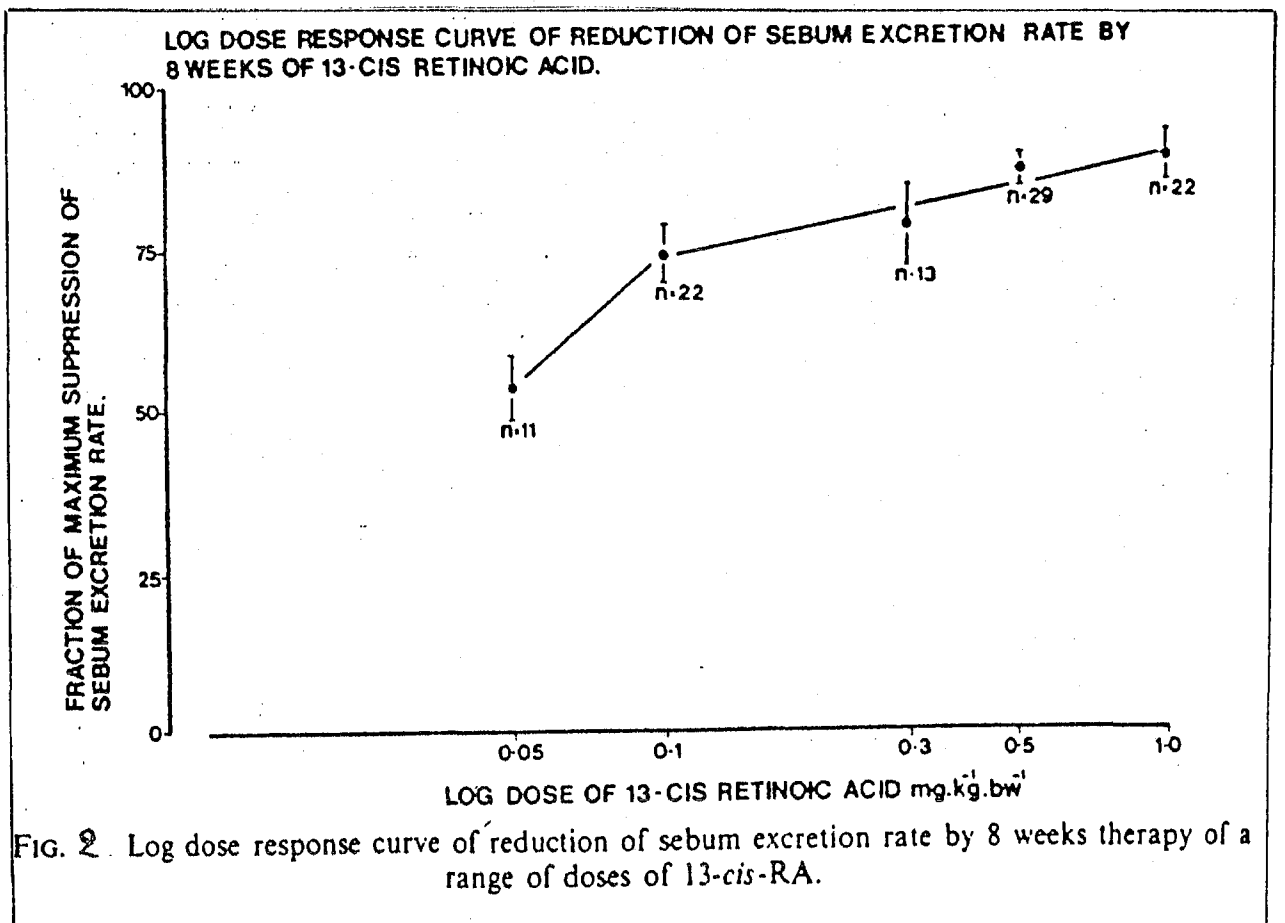
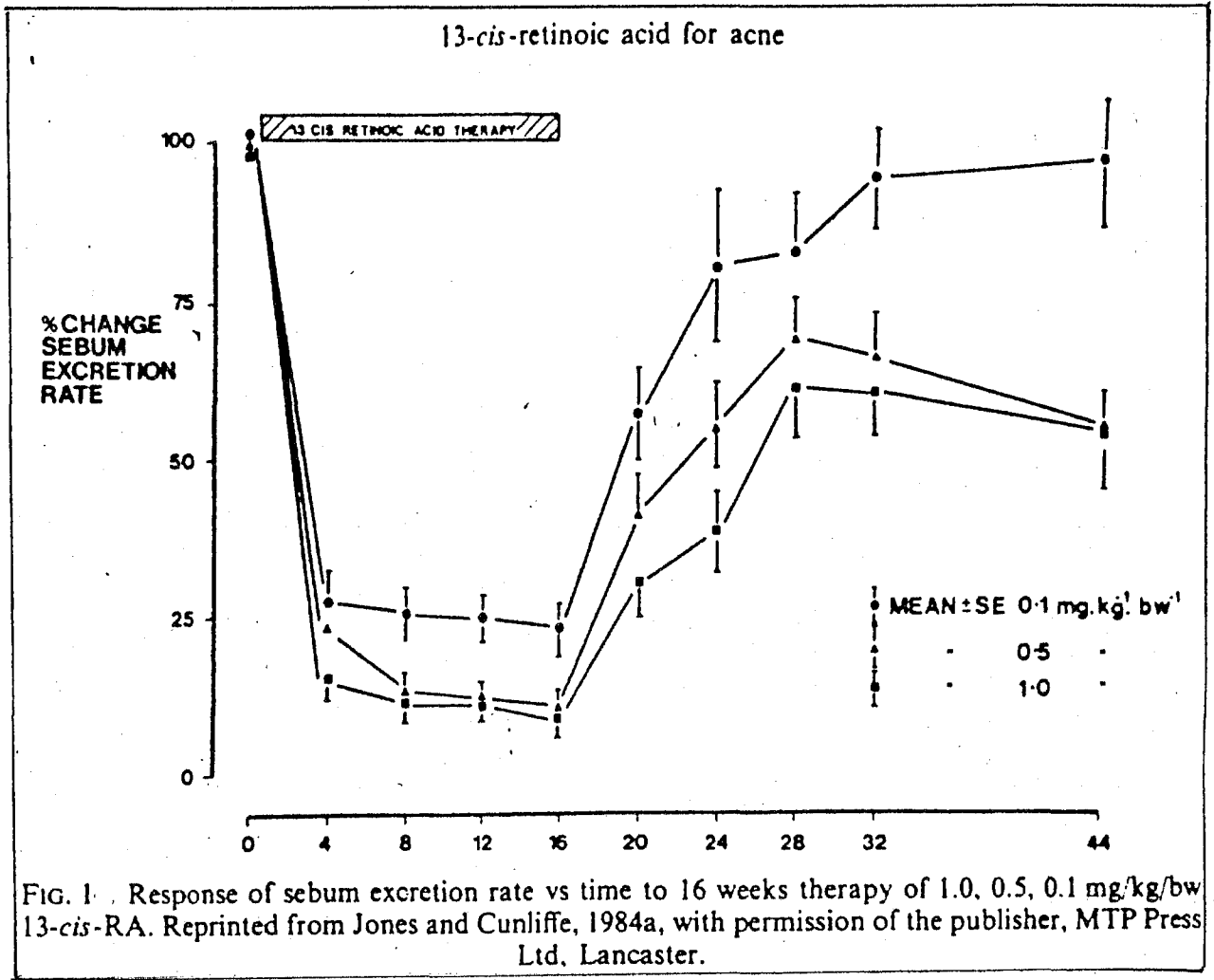
On constate sous isotrétinoïne une réduction significative de la sécrétion sébacée qui est d'ailleurs dose dépendante. JOHNES observe une diminution de 90% de la sécrétion avec un traitement de 4 à 8 semaines de 0,5mg ou 1mg/kg/jour et de 75% dans le groupe à 0,5mg/kg/jour. (cf fig.1 et 2 page 132)

En effet on a observé sur des coupes histologiques une inhibition de la différenciation des cellules sébacées.

On constate que sans avoir d'effet anti-androgène sur les autres cellules dépendantes, l'isotrétinoïne réduit la lipogénèse à partir du glucose, des triclycérides et des squalènes. Mais le mécanisme exact de cette action sébo-suppressive reste encore à élucider.

De plus, on n'explique pas encore pourquoi, alors que c'est le cas avec les autres sébo-suppresseurs type acétate de cyprotérone on n'observe pas à l'arrêt du traitement par isotrétinoïne un retour du taux de sébum à son niveau initial.

En effet, deux ans après l'arrêt de la thérapie à l'isotrétinoïne on observe encore une sécrétion sébacée réduite.

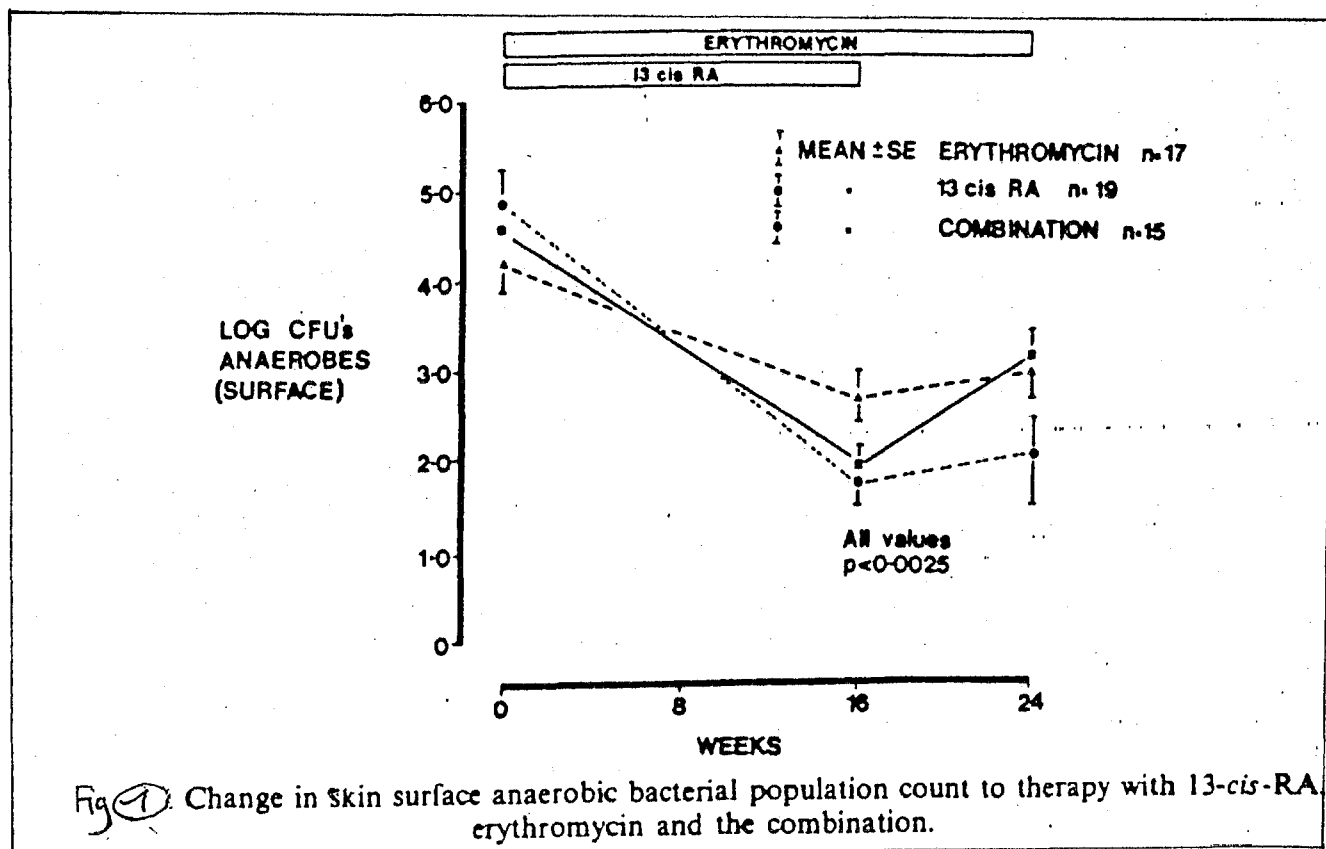


c/2 Action sur la flore microbienne

On observe chez les patients traités par l'isotrétinoïne une réduction significative des bactéries aérobies et anaérobies à la surface de la peau et à l'intérieur des follicules pilo-sébacés. En effet le nombre des colonies de propionibactérium acnés et de pityrosporum ovale diminue très fortement au cours du traitement.

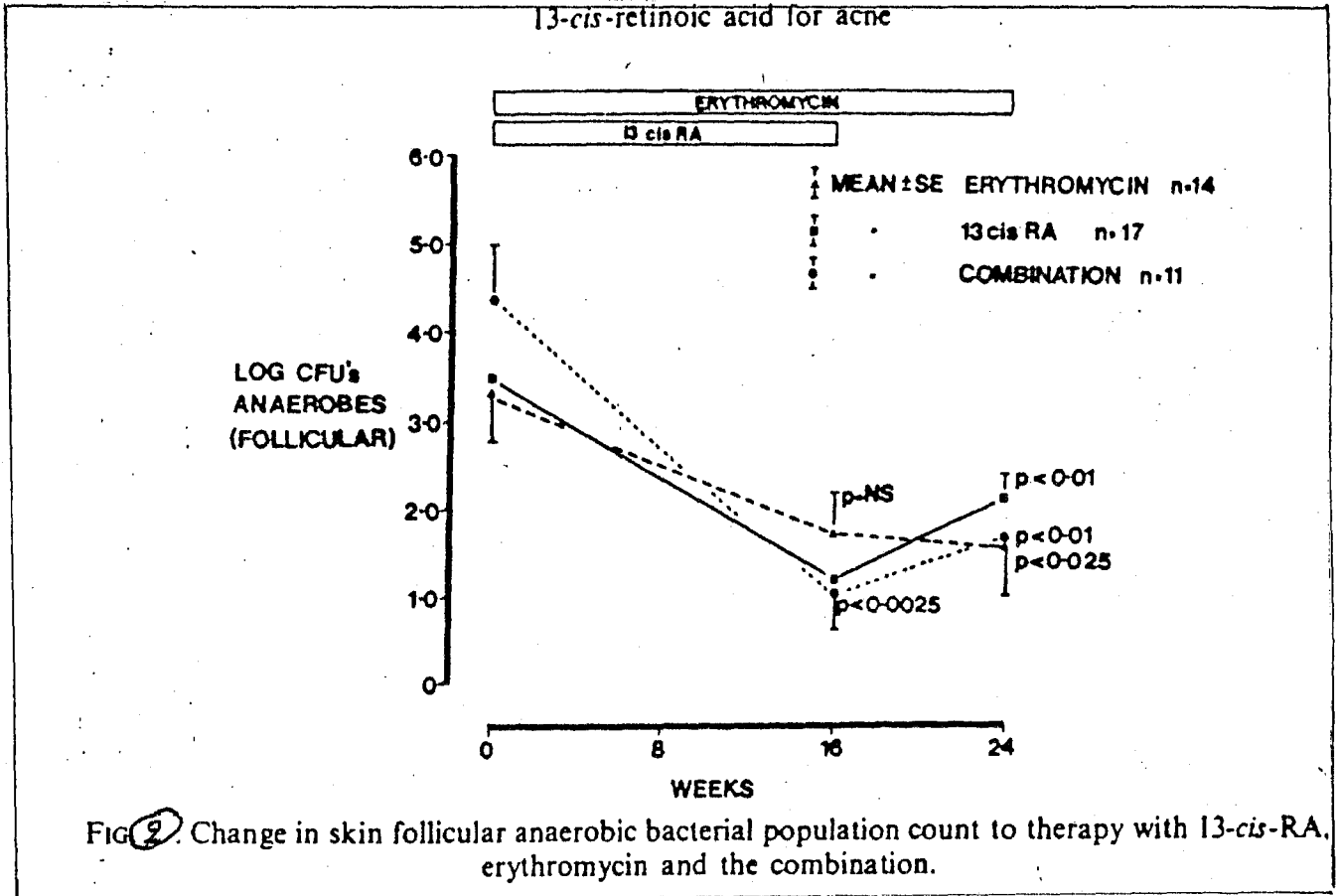
cf : figure 1 page 133

figure 2 page 134



Référence = 31

Action de l'isotrétinoïne sur la flore microbienne de la surface cutanée.



Référence = 31

Action de l'isotrétinoïne sur la flore microbienne du follicule pilo-sébacé.

Mais l'isotrétinoïne n'a pas véritablement d'action antibactérienne. Elle réduit la population bactérienne en modifiant son environnement qui devient hostile au développement et à la fonction de ces organismes. En effet la réduction de la flore microbienne cutanée est probablement secondaire à la diminution du taux d'excrétion sébacée ; elle se développe facilement dans des milieux riches en lipide comme le sébum qui constitue pour elle un environnement favorable. La densité des bactéries (type *P. acnés*) est en relation directe avec le taux d'excrétion sébacée.

De plus, il faut savoir que c'est au niveau de l'infundibulum pilo-sébacé que l'on trouve, chez l'acnéique, la plus forte proportion de bactéries. Or, c'est justement cette zone qui est affectée au cours du traitement par l'isotrétinoïne et qui subit un rétrécissement important. Il en résulte un espace beaucoup moins important pour le développement des bactéries mises en cause dans l'acné.

Il n'a pas été mis en évidence de relation directe entre le nombre de micro-organismes cutanés et la sévérité de l'acné, mais ces bactéries contribuent probablement, par les substances biologiques qu'elles produisent, au tableau clinique de l'acné. L'acide isotrétinoïque a un effet premier sur la réduction du taux de sébum et secondairement réduit la microflore pilo-sébacée en modifiant son milieu nutritif (le sébum) et en réduisant son espace vital. Il en résulte que l'inflammation présente dans l'acné, qui était activée par les substances biologiquement actives produites par ces bactéries, diminuent elles aussi.

c/3 Action sur l'hyperkératinisation = l'obstruction du canal pilo-sébacé.

En effet il semble exister un lien entre le degré d'obstruction du conduit sébacé et la gravité de la maladie acnéique. Sous isotrétinoïne, parallèlement à la réduction des éléments rétentionnels on observe des modifications au niveau de l'épithélium folliculaire avec :

- Diminution de l'hyperkératinisation,
- Altération des desmosomes,
- Modifications des cellules cornées,
- Accumulation de matériel amorphe résultant de la diminution de la cohésion cellulaire à ce niveau.

Il est à noter que cette action kératolytique est dose dépendante puisque si une dose de 0,1mg/kg/jour suffit pour diminuer de 70% l'excrétion sébacée et pour améliorer de 70% l'acné, elle reste insuffisante pour agir sur l'obstruction du canal pilo-sébacé.

Il semble donc que le principal point d'impact de l'isotrétinoïne réside dans son action antiséborrhéique (et par la même anti-bactérienne et donc anti-inflammatoire) et que son action au niveau de l'obstruction du canal pilo-sébacé, si elle est importante ne constitue pas le facteur principal de la guérison de l'acné.

d) - Effets indésirables

Les effets indésirables observés lors de la prise de rétinoïdes sont maintenant bien connus, pour certains quasi systématiques. Ils disparaissent à l'arrêt du traitement, sont dose dépendants dans leur fréquence et surtout, chez un même

malade, dans leur intensité.

d/1 Les effets cliniques cutanéomuqueux :

Ce retentissement cutanéomuqueux est fonction de la posologie administrée.

* La classique chérite

Elle se retrouve dans 90% des cas (cf page 138) Elle est desquamative et sèche et nécessite l'adjonction d'une crème grasse

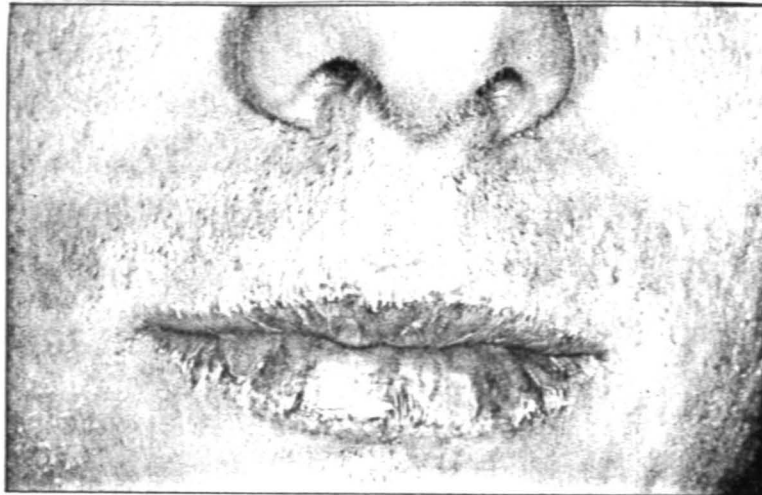
* Sécheresse et fragilité cutanée, dermite faciale avec rougeur et desquamation de la région médio-faciale dans 30% des cas, parfois accompagnées de prurit. Elles sont le plus souvent d'intensité faible ou modérée et peuvent nécessiter l'utilisation d'un soin local gras. (cf Page 138)

* La sécheresse cutanée fréquente (60% des cas) est moins gênante mais s'accompagne de prurit dans 40% des cas. On peut alors utiliser des crèmes émollientes pour remédier à cet effet secondaire.

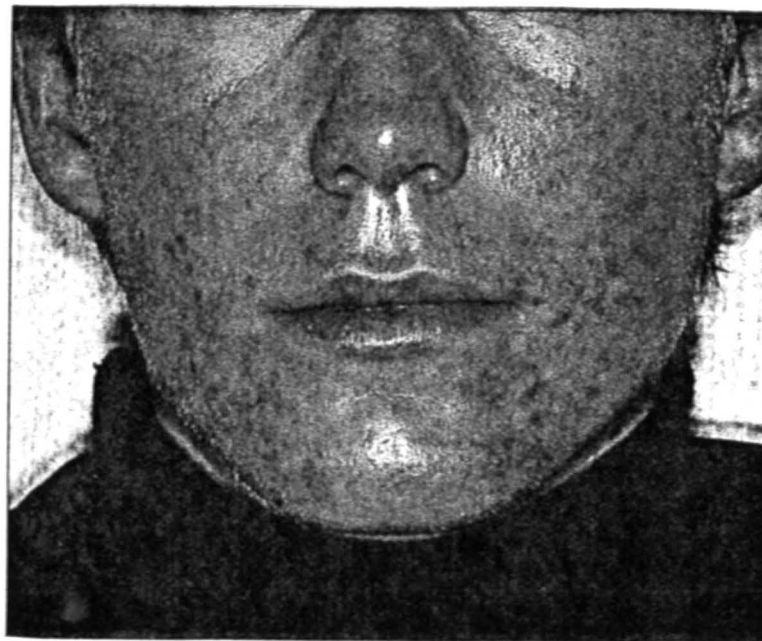
* Une poussée d'acné est susceptible d'apparaître durant les premières semaines de traitement qui doit cependant être poursuivi.

* Une desquamation du bout des doigts, des paumes, des plantes s'observe dans 30% des cas.

* Une irritation oculaire est notée dans 50% des cas qui entrainera l'usage de larmes artificielles et qui rendra difficile le port des lentilles de contact auquel on préférera, durant le traitement, les plus classiques lunettes. Dans 10 à 20% des cas on note l'apparition d'une blépharo-conjonctive nécessitant un collyre antibiotique.



Sécheresse cutanée et labiale



La classique "Chérite"

* Une sécheresse bucco-pharyngée et vaginale est signalée par 30% des sujets.

* Une sécheresse nasale est fréquente (60% des cas) et entraîne l'application de vaseline plusieurs fois par jour. Elle peut être à l'origine de petits saignements nasaux.

* Quelques observations de bourgeons charnus ont été rapportées (lésions suintantes et ulcérées). Elles impliquent l'interruption momentanée du traitement et l'application de dermo corticoïdes.

* Des effets plus tardifs sont représentés par une chute des cheveux (20% des cas) qui se manifeste à la fin du traitement ou après son interruption et se compense en quelques mois.

d/2 Les effets plus généraux

Ils ne s'observent que plus rarement 10 à 25% des cas.

- * Soif,
- * Fatigue,
- * Céphalées,
- * Nausées,
- * Vomissements,
- * Irritation intestinale,
- * Hypertension intracrânienne, témoignant de l'hyper-vitaminose A, est de survenue rare, mais souvent chez des patients sous tétracyclines, cette association est donc à proscrire.
- * Manifestations ostéoarticulaires qui sont le plus souvent des douleurs, des raideurs ligamentaires et peuvent être traitées à l'aide d'anti-inflammatoires non stéroïdiens.
- * Des cas isolés d'hyperostéose vertébrale et de soudures

prématurées des épiphyses ont été signalées avec des posologies élevées.

d/3 Les effets biologiques

Ils se retrouvent dans 10 à 20% des cas et nécessitent la pratique d'un bilan biologique avant traitement ainsi qu'au terme des 1er et 2eme mois, voire même plus fréquemment chez les sujets à risque.

* Les triglycérides et le cholestérol augmentent dans 25% des cas surtout chez les personnes prédisposées comme les diabétiques, les obèses, les alcooliques, les hypertriglycéridémies familiales. En cas de perturbation lipidique (cholestérol > 3g/l, tricycérides >300mg/100ml), la réduction de la dose d'isotrétinoïne et l'adjonction d'un régime pauvre en graisses, alcool et sucre d'absorption rapide permettent dans la majorité des cas la poursuite du traitement.

* Les transaminases hépatiques subissent également une augmentation qui s'observe plus volontiers en cas d'insuffisance hépatique ou d'alcoolisme préexistant.

* De rares cas d'hyperuricémie ont été rapportés.

d/4 Les effets tératogènes

L'isotrétinoïne, comme tout rétinoïde, est tératogène. Son emploi est contre-indiqué chez toute femme apte à procréer et bien sur en cas de grossesse.

Des malformations graves neurologiques, cardiaques et de l'oreille ont été rapportées chez plus de 50% des enfants nés de mères ayant reçu de l'isotrétinoïne au cours de leur grossesse.

L'isotrétinoïne ne peut donc être prescrit chez une femme en période d'activité génitale qu'à la condition qu'elle ait une contraception efficace (stérilet ou pilule) qui sera maintenue pendant la durée du traitement et un mois après son arrêt.

Il faut par contre préciser, qu'aucune anomalie du spermogramme n'a pu être mise en évidence.

e) - Contre-indications

- * Femme enceinte ou en âge de procréer sans contraception sûre. L'administration de l'isotrétinoïne ne peut avoir lieu que lorsque l'absence de grossesse est établie avec une certitude absolue.
- * Insuffisance hépatique
- * Insuffisance rénale grave
- * Hypervitaminose A
- * Hyperlipidémie
- * Hypersensibilité au produit
- * Femme en période d'allaitement.

f) - Précautions d'emploi

Chez tous les malades recevant de l'isotrétinoïne on procédera systématiquement à une surveillance régulière de la fonction hépatique et des lipides sanguins (avant traitement, après un mois, puis 3 mois de traitement) plus fréquente chez les sujets à risques (alcoolisme, tabagisme, diabète). Il convient également d'éviter l'exposition solaire et aux U.V. ainsi que la prise concomitante d'autres médicaments contenant de la vitamine A. Il est recommandé d'interrompre une antibiothérapie de l'acné avant l'instauration du traitement par l'isotrétinoïne et d'éviter

d'associer, pendant le traitement l'application locale de produits kératolytiques ou exfoliants.

On doit également conseiller aux porteurs de lentilles de donner la préférence aux lunettes pendant la durée du traitement.

g) - Indications thérapeutiques

L'isotrétinoïne est le traitement de choix des acnés graves nodulo-kystiques, conglobata, profuses, résistantes aux thérapeutiques habituelles. Sa supériorité par rapport aux traitements classiques tient au fait, qu'outre son efficacité, elle entraîne des rémissions prolongées de plusieurs mois.

Des échecs, même à forte dose, restent possibles.

A condition de peser soigneusement le bénéfice thérapeutique attendu face aux risques encourus (effets indésirables importants, tératogénicité) l'acide 13-cis rétinoïque possède une efficacité spectaculaire sur les formes d'acnés inflammatoires sévères du visage et surtout du thorax. Il ne doit cependant pas être utilisé dans les formes d'acné vulgaire, sensibles aux autres thérapeutiques moins agressives, et doit donc être prescrit prudemment par des praticiens habitués à son maniement et au suivi thérapeutique nécessaire.

h) - Forme galénique

L'isotrétinoïne existe actuellement en France sous le nom de spécialité ROACCUTANE commercialisée par les laboratoires Roche. Elle appartient à la liste I et se présente sous la forme d'une capsule gélatineuse, semi-molle contenant la suspension médicamenteuse en phase huileuse.

3 dosages sont disponibles :

* 5 mg - Prix = 102,80 F.

* 10 mg - Prix = 165,80 F.

* 20 mg - Prix = 279,00 F.

Il est à noter que le conditionnement des différents dosages porte la mention "contraception obligatoire".

i) - Mode de prescription

D'après la récente étude du Docteur CHIVOT (9) il apparait que différents facteurs peuvent tenir une place dans les risques de rechute après traitement par ROACCUTANE mais que c'est l'âge et la sévérité de la maladie qui déterminent avec le plus de concordance le pourcentage de rechute.

A la suite de cette étude il a proposé le schéma thérapeutique suivant, tenant compte des effets indésirables, qui contrairement aux résultats cliniques, sont doses dépendants.

* Pour les acnés très sévères et très inflammatoires de l'adolescence :

1mg/kg/jour jusqu'à ce que les lésions aient complètement disparu. Cependant, les effets indésirables cliniques et biologiques peuvent entraîner une réduction des doses utilisées.

* Pour les acnés modérément inflammatoires, plus localisées, de l'adulte :

0,5 mg/kg/jour : les patients seront examinés après un mois et si la réponse thérapeutique est jugée satisfaisante la dose sera maintenue jusqu'à complète guérison.

ajuster la thérapeutique en fonction des effets indésirables et cliniques.

La dose quotidienne sera répartie en une ou deux prises au moment des repas. La durée moyenne du traitement est de 4 à 5 mois ; les lésions du tronc et de la nuque pouvant nécessiter une prolongation du traitement.

IV . 2-4 LE ZINC (17,41,53,55)

a) - Formule

L'efficacité du zinc dans l'acné a été découverte fortuitement par un chirurgien australien FITZHERBERT en 1970 qui a observé une amélioration de l'acné chez des patients carencés en zinc et traités par cet oligo-élément.

Par la suite, de nombreuses études ont été réalisées qui ont démontré l'efficacité des sels de zinc, principalement dans l'acné inflammatoire.

C'est maintenant essentiellement le gluconate de zinc que l'on utilise à la dose de 200mg/jour (qui correspond à 30 mg de zinc métal) dans le traitement de cette pathologie. Il permet une bonne biodisponibilité et une tolérance digestive acceptable.

b) - Pharmacocinétique

- Le gluconate de zinc est résorbé par voie intestinale.

- Le pic sérique est obtenu entre la 2ème et la 3ème heure.

- L'absorption est influencée par la prise de médicaments pendant les repas.

- Après absorption, une partie du zinc se retrouve au niveau cutané.

- L'élimination est essentiellement fécale.

c) - Mode d'action

Le mécanisme d'action du gluconate de zinc semble se situer à différents niveaux.

Il semble agir essentiellement sur la composante inflammatoire de l'acné.

Il agirait sur :

- La synthèse des prostaglandines,
- La libération des enzymes lysosomiales,
- La libération des radicaux libres,
- Mais surtout sur les fonctions chimiotactiques des polynucléaires et sur la production d'interleukine - 1.

En effet l'étude clinique de B. Breno et Coll (1) montre tout d'abord qu'il n'existe pas de déficit en zinc plasmatique ou granulocytaire chez les patients acnéiques.

Par contre il apparait après traitement des patients à acné inflammatoire, (chez lesquels on observe une amélioration clinique significative), une augmentation du zinc plasmatique associée à une diminution du zinc intragranulocytaire. L'inhibition de la fonction des polynucléaires par chute du zinc granulocytaire pourrait être un des mécanismes d'action du zinc sur la composante inflammatoire de l'acné.

Néanmoins les points d'impact du zinc sur les fonctions du polynucléaire sont multiples et restent encore hypothétiques :

- Blocage des récepteurs membranaires,
- Interférence avec le calcium,
- Modification de la fluidité des composants membranaires.
- Action sur les microtubules et microfilaments cytoplasmiques.

d) - Effets indésirables.

Des études de surveillance à long terme ont été réalisées pour contrôler la tolérance clinique et biologique du gluconate de zinc. La tolérance clinique est bonne puisque on observe que très peu d'effets indésirables et qu'aucun d'entre eux n'a entraîné l'arrêt du traitement. Les effets indésirables lorsqu'ils sont présents consistent essentiellement en nausées, gastralgies modérées et transitoires. La tolérance biologique est excellente, on n'a noté aucune modification des principaux paramètres biologiques. Une élévation légère de la zincémie est notée, mais elle reste cependant dans les valeurs normales.

De plus le gluconate de zinc n'est pas tératogène et peut être prescrit chez la femme enceinte sans risque.

e) - Contre-indications

A ce jour aucune contre-indication ne semble limiter l'emploi du gluconate de zinc, qui semble donc utilisable sur un large échantillon de malade, d'autant plus qu'il n'est à l'origine d'aucun phénomène de sensibilisation.

f) - Mode d'administration

La posologie couramment utilisée est celle de 200 mg par jour, le matin à jeun, avec un verre d'eau. On évitera en effet la prise du gluconate de zinc avec le repas pour ne pas diminuer son absorption intestinale.

g) - Forme galénique

Le gluconate de zinc existe actuellement sous

le nom de spécialité :

- RUBOZINC

Il est conditionné en gélules de 100 mg de gluconate correspondant donc à 15 mg de zinc métal.

Prix : 39,20 F. les 30 comprimés

h) - Etude clinique de l'efficacité du RUBOZINC

De nombreuses études multicentriques ont été réalisées pour tester l'efficacité clinique du gluconate de zinc.

Une étude multicentrique contre placebo a été menée en double insu dans trois centres hospitaliers :

- Service du professeur AGACHE, Besançon
- Service du professeur AMBLARD, Grenoble
- Service du professeur BARRIERE, Nantes

La posologie était de 200 mg par jour du RUBOZINC ou placebo, pendant 2 mois, chez des patients à acné inflammatoire. La comparaison des résultats des scores inflammatoires a mis en évidence une différence hautement significative en faveur du RUBOZINC au 1er mois de traitement. Après 2 mois l'amélioration moyenne était de :

- 50% dans le groupe RUBOZINC
- 20% dans celui du placebo

De même des études, dans plusieurs centres hospitaliers (Créteil, Grenoble, Tours, Nice, Paris, Nantes) en double aveugle de gluconate contre trétacycline traitement de référence de l'acné inflammatoire, ont révélé l'efficacité du gluconate de zinc dans le traitement de l'acné inflammatoire, sans différence de score inflammatoire entre les deux groupes et avec une tolérance biologique très bonne dans les deux groupes.

i) - Indication

Les sels de zinc présentent donc une nouvelle direction thérapeutique importante pour les cas d'acné inflammatoire qui reste sa seule indication. On note en effet une amélioration de 50% des lésions après 2 mois de traitement et de 70% après 4 à 6 mois. L'amélioration semble se poursuivre à l'arrêt du traitement sans rechutes notables.

Toutefois il faut noter que cette thérapeutique pourra rester sans effets suffisants chez certains patients et que lorsqu'elle est efficace elle nécessite un traitement de plusieurs mois (environ 6) mais on peut même aller au delà et il sera parfois nécessaire d'y adjoindre un traitement local.

Néanmoins ce traitement offre une perspective intéressante. Ces effets indésirables minimes et la possibilité de traitement des femmes enceintes.

V - LES CONSEILS D'HYGIENE ET DE COSMETOLOGIE SIMPLES POUR

L'ACNEIQUE.

Ces principes simples seront particulièrement applicables en officine avec des patients qui ont souvent des idées préconçues fausses sur une maladie et qu'il convient d'orienter vers un comportement rationnel, simple et efficace.

Ces conseils font en effet parti intégrante de la prise en charge d'un patient acnéique. Ils ne doivent pas être négligés.

Selon les affinités, l'acnéique fera sa toilette une à deux fois par jour avec :

- un savon doux, peu détergent et neutre (ni acide, ni alcalin) ou un pain sans savon.

On peut par exemple citer les pains :

NEUTROGENA pour peau jeune et acnéique

KLORANE pour peau grasse et à problèmes

- un lait pour peau grasse ou un gel nettoyant par exemple :

lait LUTSINE

gel NEUTROGENA

Il évitera les savonnages trop énergiques, les savons contenant des abrasifs, le savon de "marseille" (trop détergent), les savons alcalins qui favorisent la prolifération de sébum et les savons acides qui sont irritants.

Il faut savoir que la toilette régulière par des solutions bactériostatiques est :

- Comédogène
- Inutile (destruction de la flore aérobie de surface sans efficacité sur le P. acné qui prolifère dans sa retraite folliculaire).
- Voire même dangereuse (induction de folliculites à gram négatif)

Pour le rasage, il est recommandé aux jeunes gens d'utiliser une mousse à raser adaptée à leur problème, type :

MOUSSDERM

NOBACTER

Pour l'utilisation cosmétique quotidienne on recommande l'application, le matin, d'une crème hydratante de bonne qualité (sans lipiques comédogènes) pouvant servir de base de maquillage. Certaines contiennent même des principes anti-inflammatoires qui calment les irritations dues aux topiques anti-acnéiques. (trétinoïne, peroxyde de benzoyle) Lutsine, Galénic, Kefrane. Elles sont à appliquer le soir.

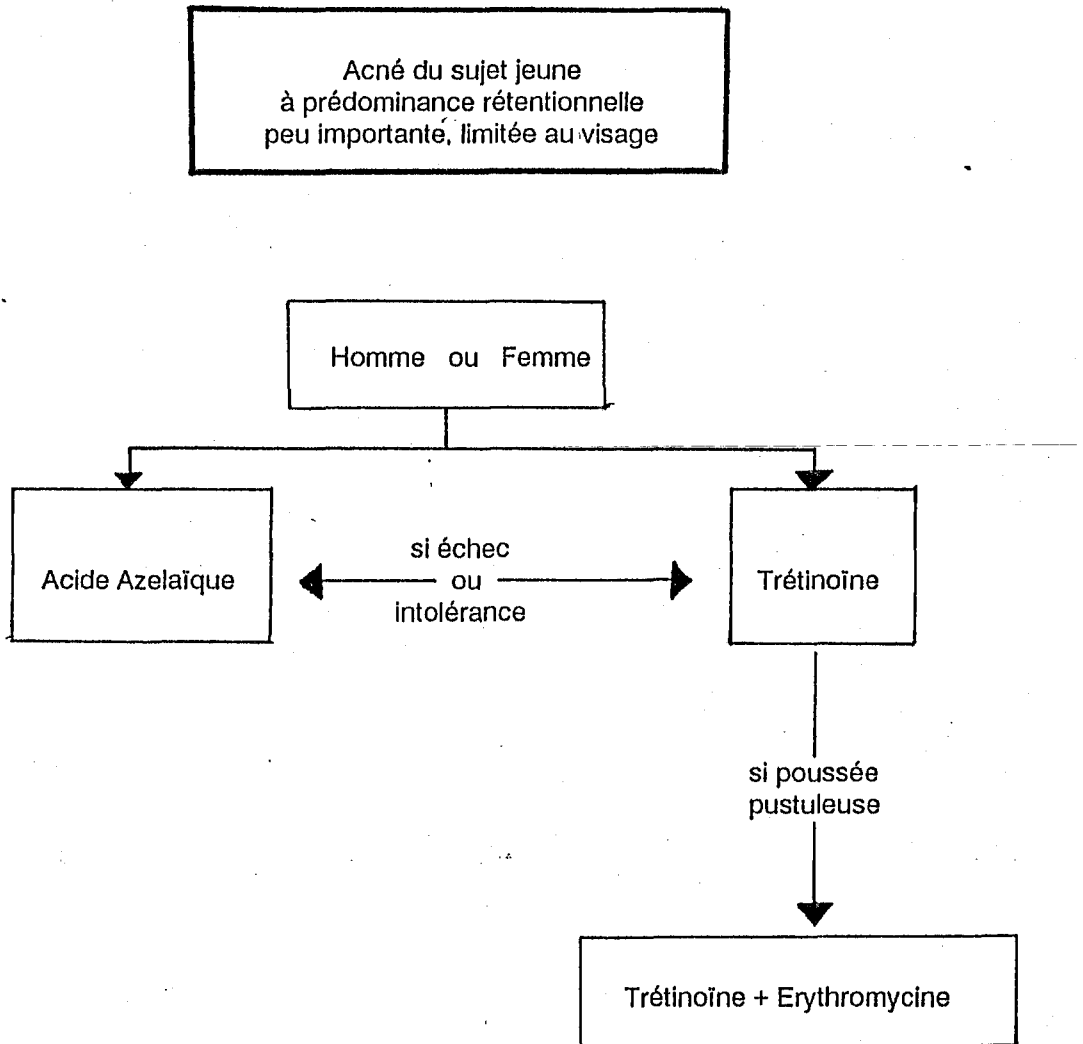
On insistera également sur la nécessité d'un démaquillage soigné le soir avec des produits adaptés (lait, lotion).

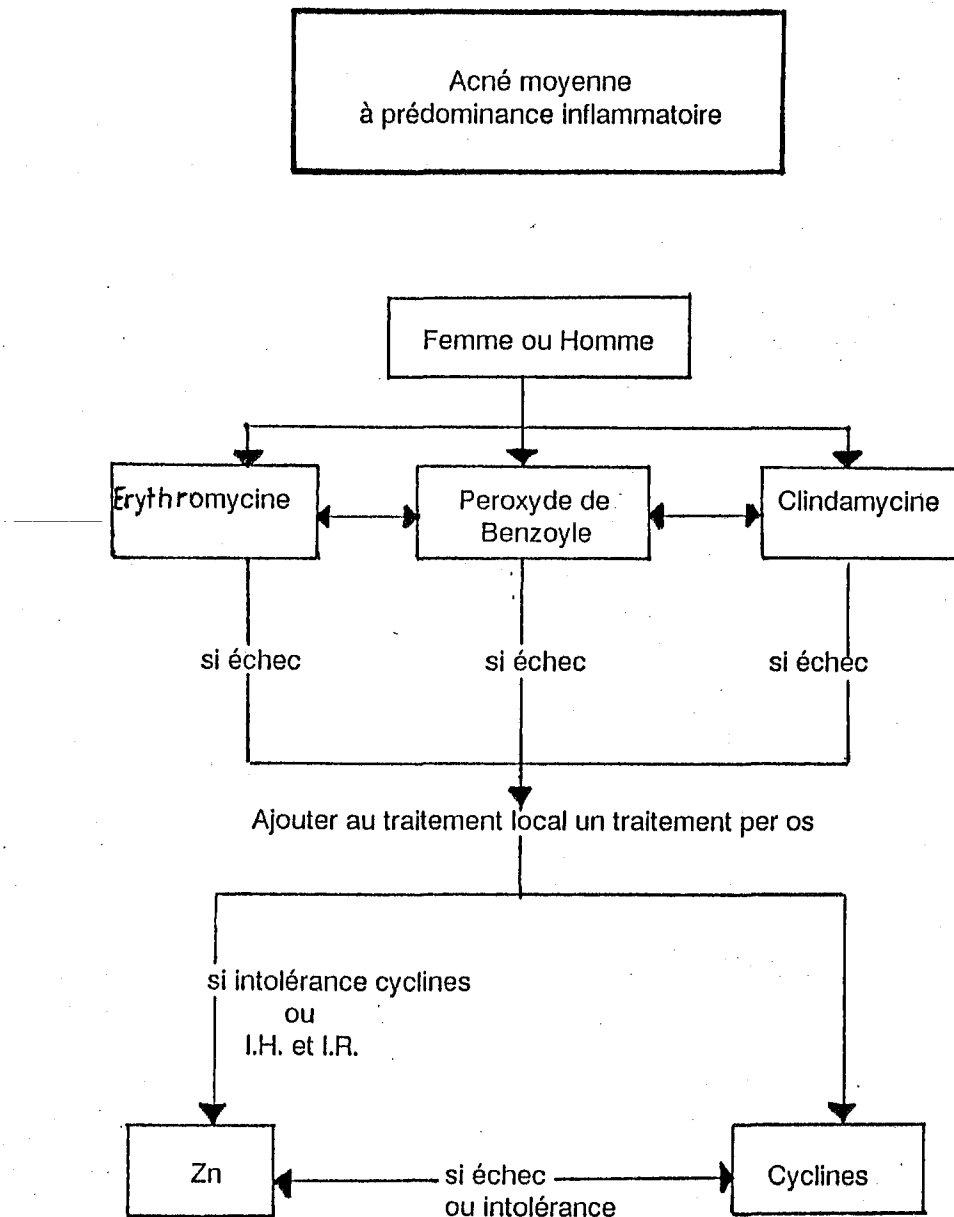
De plus en période estivale ou lors d'une exposition solaire à la montagne par exemple il faudra recommander au sujet acnéique d'utiliser régulièrement une protection solaire sérieuse, essentiellement de très fort indice de protection et même un écran total. Il faut en effet bien expliquer le rôle néfaste du soleil sur l'acné qui, s'il sèche les lésions dans un premier temps, ne fera à long terme que les aggraver. On tentera donc d'établir avec le malade un dialogue véritable afin de lui faire comprendre et accepter la nécessité d'une protection solaire renforcée. On

l'encouragera à effectuer son traitement régulièrement et pendant la durée nécessaire même si les résultats ne sont pas immédiatement visibles. De plus, on l'invitera à ne pas chercher à presser les éléments acnéiques en lui expliquant le rôle aggravant de toutes manipulations intempestives sur ces lésions.

VI SHEMAS
THERAPEUTIQUES

(Arbres de décision)

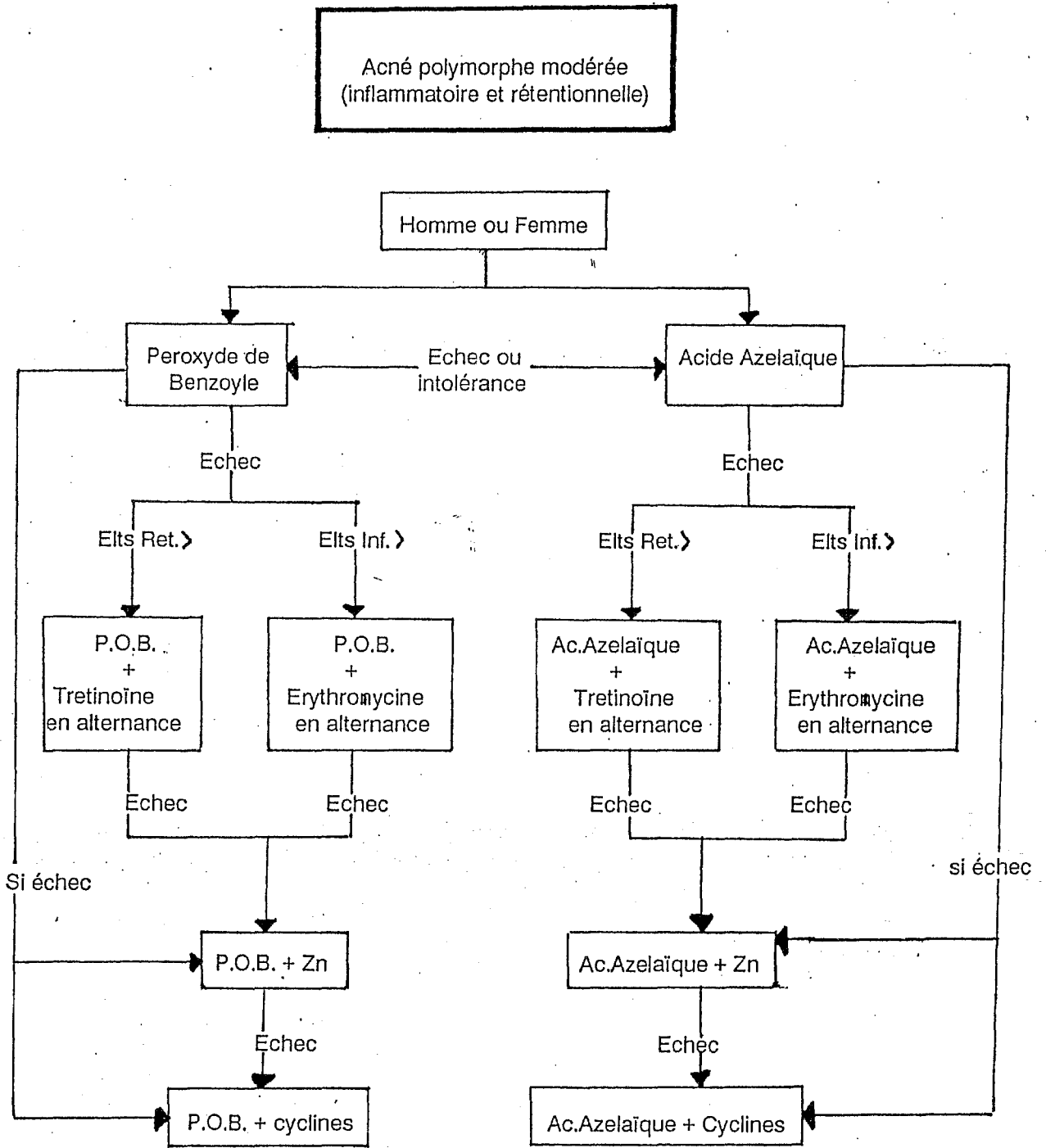




(I.R. = Insuffisance Renale)

(I.H. = Insuffisance Hépatique)

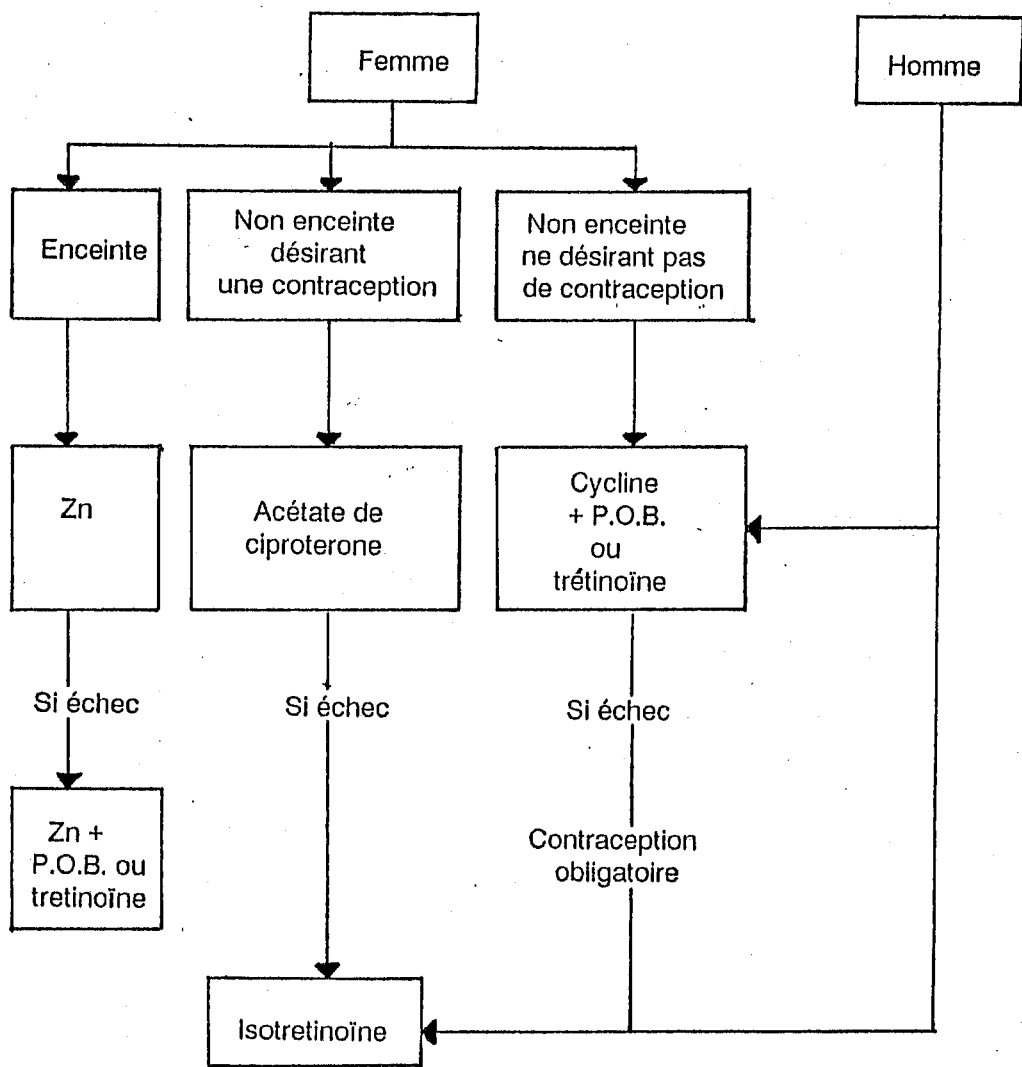
(P.O.B. = Peroxyde de Benzoyle)



(Elts Ret. = Eléments Rétentionnels)
(Elts Inf. = Eléments Inflammatoires)

(P.O.B. : Peroxyde de Benzoyle)

Acné grave nodulokystique étendu au visage, buste, dos



(P.O.B. : Peroxyde de Benzoyle)

VII CONCLUSION

VII - C O N C L U S I O N

L'acné est, on l'a vu, un problème tout-à-fait actuel qui, s'il est jugé anodin par de nombreuses personnes (même dans le corps médical) n'en représente pas moins un véritable handicap pour les personnes (essentiellement les jeunes) qui en sont atteints.

C'est en effet une affection difficilement supportable à un âge où l'adolescent est fragile et mal dans sa peau. La tentation est alors grande de se diriger à "l'aveuglette", au coup par coup vers toute la panoplie des remèdes miracles, attractifs certes mais sans réelle efficacité et qui peuvent même parfois aggraver la maladie.

Il appartient donc au pharmacien (comme au médecin) de bien comprendre les différents aspects de cette pathologie et d'orienter le patient vers un traitement efficace.

En effet, nous disposons actuellement, on l'a vu au cours de ce travail, d'un éventail thérapeutique assez large qui permet de répondre à tous les problèmes.

Mais là encore, les conseils que peut donner le pharmacien pour aider le patient à comprendre son traitement, à en accepter les effets indésirables transitoires, à maintenir une bonne observance ainsi qu'à avoir une hygiène cohérente, en garantira une bien meilleure efficacité.

L'acné n'est pas une fatalité, c'est une affection qui se traite, pour peu que l'on s'en donne les moyens (produits actifs, temps de traitement suffisant, respect de quelques règles d'hygiène simple.)

VIII BIBLIOGRAPHIE

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - ALIZAIRAI S. " L'acné" la revue de pédiatrie,1989,XXV, (3),
14-17
- 2 - AMBLARD P. "Dermatologie" La revue du praticien, 1985,
(35), 53-54
- 3 - AUBINIME E. " L'acné juvénile" la revue du patricien, 1988,
XXXIV, (58), 15-21
- 4 - AUFFRET N. "Physiopathologie de l'acné" Abstract Dermatologie
1990, supplement (73), 1-4
- 5 - AUFFRET N. "Roaccutane" annale dermatologie et vénérologie,
1986, (113), 487-489
- 6 - AUFFRET N. "la pratique médicale", Paris, 1984, Masson
- 7 - BLANEY DJ, COOK CH. "Topical use of tétracycline in the
treatment of acné " investigation dermatologic, 1976,(112),
971-973.
- 8 - BULLETIN. EST. Dermatologique et cosmétologique, 1985, (9),
7-38.
- 9 - CHIVOT M, MIDOUN H. "Isotrétinoïn and acné a study of
relapses" Dermatologica, 1990, (180),240-243

- 10 - CHIVOT M, NOURY JY, DUPERRAT B, "Trétinoïne et acné juvénile"
concours médical, 1977,(99), 21-23
- 11 - CHIVOT M, "Les acnés" encyclopédie médicale et chirurgicale,
1986, dermatologie, 12490 A , 10-12
- 12 - CHIVOT M. "Traitement de l'acné" la revue du praticien, 1989
(70), 34-38
- 13 - CUNLIFFE W.J. "acné vulgaris : the post- the present - the
future" annale dermatologie venerologie (suppl.) 1985,(120),
34-38
- 14 - CUNLIFFE W.J. "Médiation et modulation de l'inflammation dans
l'acné" journal de médecine, esthétique et chirurgie
dermatologique, 1984, XI,(44), 207-221.
- 15 - CUNLIFFE W.J., SIMPSON N.B. " Hormonal control of sebaceous
glands with special reference to antiandrogenes topically
applied" ST James University, 1989 , 145-153
- 16 - DANIEL F. "Traitement de l'acné" la revue du patricien,
1982 , XXXII , (16), 1-23
- 17 - DRENO B., RICORDEAU H., MACE L., BOITEAU H.L., LITOUX P.
"Variations du zinc intragranulocytaire dans l'acné sous
traitement par le gluconate de zinc" recherche dermatologique
1988, I, (40), 2-6

- 18 - DUVERT BUSCOT " Traitement de l'acné " actualités pharmaceutiques, 1989, (266), 24-27
- 19 - ECLARAN documentation scientifique laboratoire Pierre FABRE 1990
- 20 - ERYFLUID documentation scientifique laboratoire Pierre FABRE 1989
- 21 - FAURE M, "Acné, inflammation" documentation laboratoire Lederle, 1989
- 22 - FOCUS ON ACNE VULGARIS published by royal society of medicin service, London 1985, (95),176 p
- 23 - FRANCK S.B. "Topical treatment of acne with a tétracyclin préparation. résultats of a multistudy group", 1976, (17), 534-539
- 24 - FULTON J.E., FARZAD, BACKSANDEK A., BRADLEY S. "Studies on the mechanism of action of topical benzoyl peroxyde and with vit. A acid in acne vulgaris" journal pathology, 1979, (1), 191-200.
- 25 - GALDERMA "L'acné en dermatologie de ville" enquête des laboratoires GALDERMA, Septembre/octobre 1990.
- 26 - GASSEMUTTER H., GRAUPE K., ORTANOS C. F. "Azelaic acid and sebum excretion rate" journal of dermatology,1985,(113), 800 - 802.

- 27 - HARRISON P.V. "A comparaisn of doxycycline and minocycline in the treatment of acne vulgaris" clinical and experimental dermatology, 1988,(13), 242-244
- 28 - INFORMATION DERMATOLOGIQUE " l'acide azelaïque" dermatologie mondiale, 1988, (2), 13 p
- 29 - JAMIN L. "contraception de la femme acnéique" dermatologie pratique , 1990, (14-16)
- 30 - JOHN S. " Isotrétinoïn thérapy for acne results of a multicenter dose - reponse study " dermatology, 1984,(10): 490 - 496
- 31 - JONES D.H. " The role and mechanism of action of 13-cis-retinoic acid in the treatment of nodulocystic acne" pharmacy therapetic, 1989, (40), 91-106
- 32 - KAPROWICZ A., KROWCZYWSKI L., JACHOWICZ R., BIALECHA A., "Erythromycin and penetrating agents containing ointment in acne vulgaris therapy" journal pharmacology and pharmacy, 1988,(40), 465-469
- 33 - KIRTON V. " Peroxyde of benzoïl in acne" the practioner, 1970 (204) 683-689
- 34 - LECOMPTE D., POITOU P. "Etude comparative de la libération in vitro des tétracyclines utilisées en France dans le traitement de l'acné" comptes-rendus de thérapeutique, 1989, VIII, (72), 6 p

- 35 - LEVER L., MARKS R. "Currents views on the aetiology, pathogenesis and treatment of acne vulgaris ", Drugs, 1990, XXXIX, (5), 681-682
- 36 - LEYDEN J.J. " Erythromycin 2% gel in comparison with clindamycin phosphate 1% solution in acne vulgaris" academy dermatology, 1987,(16), 822-871
- 37 - LIDDELL K. " Peroxyde of benzoyl gel in the treatment of acne vulgaris" The british journal of clinical practice, 1974 (11), 379-32
- 38 - LYON R. " comparative effectives of peroxyde of benzoil and tretinoïn in acne vulgaris " international journal of dermatology, 1978,(17): 246-251
- 39 - MARSDEN J. R, SCHUSTER S. "The effect of azelaic acid on acne Journal dermatology, 1983,(105): 723-724
- 40 - MARSDEN J.R. "Cyclic cyprotérone /ethynil-oestradiol for acne" Lancet,1983,(11), 736-737
- 41 - MEYNADIER J. "L'apport du Rubozinc" impact medecin, 1991, (85),27 - 30
- 42 - MEYNADIER J., MICHEL B. "Pathogénie de l'acné" annale dermatologique et veneralogique, 1982,(109), 291 - 302

- 43 - MILLER J.A., WOJNAROWSCH-FIT, DOWD P. "Anti-androgen treatment in women with acne : a controlled trial" british journal of dermatology, 1986,(114), 705-706
- 44 - MILLS "Comparing 2,5%, 5%, 10%, P.O.B. in inflamatory acne vulgaris" Journal of dermatology, 1986,(10), 664-667
- 45 - MOTLEY R.J., FINLAY A.Y. " How much disability caused by acne" clinical and expérimantal dermatology, 1989,(14), 194-198
- 46 - NAZZARO-PORRO M., PASSIS, BALUS L. "Effets of dicarboxylic acids on lentigo maligna" journal of investigation dermatologic, 1979,(72), 296-305
- 47 - PANACCIO "L'acné" union médicale Canada,1978,(97),220-221
- 48 - PASSI S., PICARDOM, NAZZARO-PORRO m, "Antihormonal effet of saturated medium chain length dicarboxylic acids" pharmacology, 1984,(33), 103-108
- 49 - PERROT H. "traitement de l'acné" médecine et hygiène, 1986, (44), 1673-1677
- 50 - PLEWIG G., KKLIGMAN A.R., "Acne-morphogenesis and treatment" 1975, Berlin, Springer-Verby Edieur, 333 p
- 51 - PROGESTOSOL, Documentation scientifique des laboratoires Besins-Iscovesco, 1988

- 52 - RAMELET A.A. "La doxycycline (50 mg/jour) dans le traitement de l'acné polymorphe de la face" Médecine et hygiène, 1989, (47), 736-737
- 53 - REBELOT D. ATHERSTON J. HOLDEN C. "the effect of oral zinc administration on set free fatty acid in acne vulgaris" actualité dermatologie et vénéréologie, 1986, (66), 305-310
- 54 - REVUZ J. " traitement de l'acné. place des antibiotiques " Tempo medical, 1988, (316), 41-42
- 55 - REVUZ J., AMBLARD P., DRENO B., LORETTE G., ORTONNE J. P., PUISSANT A; "Efficacité du gluconate de zinc dans le traitement de l'acné inflammatoire" Abrastact dermatologie, 1990, (77), 1-35
- 56 - REYMOND L., BEANI D., AMBLARD P. " traitements actuels de l'acné" Lyon Médical, 1982, (14), 79-82
- 57 - ROACCUTANE - documentation scientifique des laboratoires Roche, 1990
- 58 - ROGER F. "Intérêt de la vibramycine dans le traitement de l'acné" Tempo médical, 1986, (244), 14-18
- 59 - STAMATIADIS D., BULTEAU-PORTOIS M.G., MOUSZOWICZ T., " Inhibition of 5 reductase by zinc and azelaic acid " British journal of dermatology, 1989, (119), 627-632

- 60 - VERMORKEN A. J. M. "Acne and antibiotics" Drug intelligence and clinical pharmacy, 1980,(14), 498-504
- 61 - VERMORKEN A. J. M. "Evaluation of the local antiandrogenic action of progesterone", 1987,(19), 199-203
- 62 - VERRET J.L. "L'acné : possibilités thérapeutiques actuelles" Ouest médecine, 1983, (14), 723-728
- 63 - WARD A., BROGDEN R. N., HEEL R.C., SPEIGHT T.M. "Isotretinoïn" Drugs, 1984,(28), 6-37
- 64 - ZINNA G., COLONA S., "Le traitement au long cours de l'acné par l'acide azélaïque" journal of dermatological treatment, 1989,(1), 21-26.



A U T O R I S A T I O N D ' I M P R E S S I O N

De la Thèse dont l'intitulé est : le pharmacien d'officine face à l'acné polymorphe juvénile

CANDIDAT : M^{lle} GEORGY Corinne

VU
GRENOBLE, le 18/2/92


Le Président du Jury



VU
GRENOBLE, le 2 Mars 1992

Le Président de l'Université
Joseph FOURIER GRENOBLE I
Sciences. Technologie. Médecine

Le Président de l'Université
Joseph-Fourier - Grenoble I



A. NEMOZ

GEORGY CORINNE

Titre : Le pharmacien d'officine face à l'acné polymorphe

Résumé :

L'acné polymorphe juvénile est une affection qui touche un grand nombre de personnes, surtout parmi les adolescents. Elle résulte de la conjonction de trois facteurs principaux : l'hyperkératose ostiale, l'hyperséborrhée, la surinfection bactérienne.

Nous disposons actuellement d'un arsenal thérapeutique étendu qui permet de faire face à chaque cas de manière la plus appropriée possible. Ainsi on distingue les thérapeutiques locales avec : la trétinoïne, le peroxyde de benzoyle, l'érythromycine et le dernier né l'acide azélaïque des thérapeutiques par voie générale telles que les tétracyclines, le zinc, les dérivés hormonaux et bien sur l'isotrétinoïne malgré ses effets indésirables importants.

Mots clés :

Peau - Conseils pharmacien - Traitement de l'acné - Adolescents

Jury : M. le professeur J.Y. CALOP, président de thèse

Mme M. BOITARD, maître de conférence, docteur en Médecine, Directeur de thèse

M. L. REYMOND, docteur en Médecine - service dermatologie au C.H.U. de Grenoble

Date de Soutenance : Le 23 mars 1992