

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE : 2015

THESE 2015 TOU3 2091

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

TATIN Nolwenn

**PATHOLOGIES DERMATOLOGIQUES
ET DÉRIVÉS RÉTINOÏDES SYSTÉMIQUES :
FOCUS SUR LEURS EFFETS INDÉSIRABLES
TÉRATOGENES ET PSYCHIATRIQUES**

11 décembre 2015

Directeur de thèse : SAINTE-MARIE Yannis

JURY

Président : Pr. CUSSAC, Daniel
1er assesseur : Dr. SAINTE-MARIE, Yannis
2ème assesseur : Mlle PILON, Sophie
3ème assesseur : Mlle ROQUES, Margaux

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

Professeurs Émérites

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

Professeurs des Universités

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

Maitres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. CESTAC P	Pharmacie Clinique	Mme ARÉLLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme GANDIA-MAILLY P (*)	Pharmacologie	Mme AUTHIER H	Parasitologie
Mme JUILLARD-CONDAT B	Droit Pharmaceutique	M. BERGÉ M. (*)	Bactériologie - Virologie
M. PUISSET F	Pharmacie Clinique	Mme BON C	Biophysique
Mme SÉRONIE-VIVIEN S	Biochimie	M. BOUJILA J (*)	Chimie analytique
Mme THOMAS F	Pharmacologie	Mme BOUTET E	Toxicologie - Sémiologie
		M. BROUILLET F	Pharmacie Galénique
		Mme CABOU C	Physiologie
		Mme CAZALBOU S (*)	Pharmacie Galénique
		Mme CHAPUY-REGAUD S	Bactériologie - Virologie
		Mme COSTE A (*)	Parasitologie
		M. DELCOURT N	Biochimie
		Mme DERAËVE C	Chimie Thérapeutique
		Mme ÉCHINARD-DOUIN V	Physiologie
		Mme EL GARAH F	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F	Toxicologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A	Toxicologie
		Mme GIROD-FULLANA S (*)	Pharmacie Galénique
		Mme HALOVA-LAJOIE B	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I	Biochimie
		Mme LEFEVRE L	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C	Pharmacognosie
		M. LEMARIE A.	Biochimie
		M. MARTI G	Pharmacognosie
		Mme MIREY G (*)	Toxicologie
		Mme MONTFERRAN S	Biochimie
		M. Olichon A	Biochimie
		M. PERE D	Pharmacognosie
		Mme PORTHE G	Immunologie
		Mme REYBIER-VUATTOUX K (*)	Chimie Analytique
		M. Sainte-Marie Y	Physiologie
		M. Stigliani J-L	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D	Hématologie
		Mme TOURRETTE A	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEELENDT M	Pharmacognosie
		Mme WHITE-KONING M	Mathématiques

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

Enseignants non titulaires

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

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

REMERCIEMENTS

**Au Professeur Daniel Cussac, Professeur des Universités et Vice-Doyen à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de Toulouse,
Président du jury,**

Merci d'avoir accepté si naturellement et si gentiment de présider ce jury malgré votre importante charge de travail,

Merci pour ces enseignements enrichissants que vous nous avez apportés tout au long de nos études.

**Au Docteur Yannis Sainte-Marie, Maître de Conférences à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de Toulouse et chercheur à l'INSERM de Toulouse,
Maître de Thèse,**

Je vous remercie d'avoir bien voulu m'accompagner dans l'élaboration de cette thèse,

Merci pour vos conseils avisés, votre regard critique sur ce travail, mais surtout pour votre confiance.

A Mlle Sophie Pilon, Docteur en Pharmacie, Rédactrice pour la revue Prescrire et responsable du guide des médicaments essentiels pour Médecins Sans Frontières,

Mille mercis pour ton implication dans ma formation, même si cela n'a été que pour quelques mois (beaucoup trop court à mon goût mais ça tu le sais !). De mes débuts au comptoir en tant qu'étudiante, puis stagiaire, et jusqu'à aujourd'hui encore, ton esprit critique et tes conseils avisés me permettent d'exercer ma profession de pharmacien d'officine avec la meilleure attitude possible.

Merci d'avoir si gentiment accepté de juger mon travail.

Merci pour ta bonne humeur et les francs moments de rigolade passés à la pharmacie Lajaunie (rappelle-toi le mannequin Donjoy relooké par tes soins pour l'été, je dois encore avoir la photo qui traîne quelque part !).

Et surtout, merci pour ton amitié, qui durera encore longtemps je l'espère !

A Mlle Margaux Roques, Docteur en Pharmacie à Toulouse,

Tout d'abord, merci d'avoir bien voulu faire partie de ce jury, à peine avais-je eu le temps de te demander que tu me répondais déjà oui !

Qui aurait pensé que nous deviendrons amies, moi qui t'ai « piqué » ta place à la pharmacie Lajaunie !

Merci pour tes conseils et ton implication dans ma formation malgré ton statut de « bébé pharmacien », tu m'as beaucoup apporté en reprenant la suite de Sophie !

Merci d'être toujours là pour moi quand j'en ai besoin, par ta présence, par ton écoute,

Merci de toujours rire à mes blagues pas drôles, en formation, à la pharmacie ou en vacances, tiens d'ailleurs, quand est-ce qu'on se prévoit un nouveau petit voyage toutes les deux ?!

Merci d'être devenue ma super copine tout simplement, j'espère que notre amitié continuera encore bien longtemps :))

A ma famille,

A mes parents, Pascal et Marielle,

Merci pour votre soutien, votre présence et votre patience tout au long de ces études, merci d'avoir cru en moi, de m'avoir encouragée et motivée de la première année de pharma jusqu'au point final de cette thèse. C'est grâce à vous que tout a été possible et si j'en suis là aujourd'hui.

Et un grand merci à toi Maman pour ta relecture avisée de ces nombreuses pages de thèse !

A mon petit frère Audric,

... enfin pas si petit que ça !

Merci de m'avoir supportée pendant toutes ces périodes de révisions où tu ne pouvais pas faire de bruit dans la maison ! Je te souhaite la meilleure réussite possible dans tout ce que tu entreprendras.

A Mamie Ja et Papi Jack,

Merci pour ces longues heures passées au téléphone à papoter de tout et de rien, pour vos encouragements même par la pensée.

A Mamie Co,

Merci pour tes pensées toujours positives et tes encouragements.

Merci à vous trois pour tous ces bons moments passés ensemble en vacances à parler de votre jeunesse, j'espère pouvoir partager encore plein de souvenirs avec vous ! Et vous savez que vous n'avez qu'à téléphoner à votre petite fille pharmacienne si vous avez une question sur vos médicaments !

A Tonton Thierry et Tatie Ghislaine,

Merci de m'avoir soutenue dans ces longues études, vous qui êtes passés par là avec les études de dentaire vous savez ce que c'est ! Et oui Tonton, ma thèse est enfin terminée, et je t'ai bien prévenue à l'avance de la date de soutenance pour que tu puisses être là !

A mes cousins et cousines,

Fred et Alice (et les deux princesses Victoria et Juliette !), Alizée et David,

Merci pour votre soutien à distance et les bons moments passés ensemble lors des vacances chez les Papy-Mamy.

A tous mes amis de fac,

Que de souvenirs partagés avec vous, et sûrement encore bien d'autres à venir ! Que ce soit assis sur les bancs de la fac, en soirées, en périodes d'examen, en vacances à la plage ou tout simplement en passant des moments ensemble, je ne pourrais jamais oublier tous les fous rires que j'ai pu avoir avec vous tous. Vous resterez ma super bande de potes pour toujours je l'espère ! Mamie Schtroumpf vous aime ;))

A Laure,

Ma Mortie préférée, trop de choses à dire sur ces folles années de pharma partagées ensemble ! Tellement de fous rires, de délires, de discussions sur des sujets toujours plus improbables et en toutes circonstances ;) Des premières rigolades en déguisement disco, en passant par les périodes de révisions/stress/texto, les gamelles en ski, ma mésaventure de gilet sur le chemin du RU jusqu'aux vacances en Tunisie ou à Llança et j'en passe, j'espère que les années continueront à être toujours aussi mémorables en ta compagnie !

Ton Maurice avec du poil aux oreilles !

A Hélène,

Ou Bèlèn pour les intimes, surnom provenant de cette fameuse soirée où ton nouvel appart a eu droit à un beau dessin de la part de Maurice et Mortie ! Merci pour tous ces moments d'éclate passés avec toi, à chanter des Disney, à replanter des panneaux de vide-grenier au bord de la route, à te regarder te gameler en ski, à faire des cookies au chèvre et bien d'autres encore !!! Tu as été la seule à choisir la dure voie de l'internat, mais pour l'instant ça te réussit plutôt bien ! Les études ne sont pas encore terminées pour toi, mais tu en vois presque le bout et bientôt, c'est moi qui assisterai à ta soutenance de thèse de fin d'internat de pharmacie !!!

A Ludo,

Je ne sais même plus pourquoi un jour j'ai décidé de t'appeler Ludovine, heureusement pour toi, ça m'est passé, Ludox c'est quand même mieux tu ne trouves pas ?! Merci pour les nombreux débuts de soirées passés dans ton appart, grâce à toi, j'apprécierais toujours autant l'eau bleue dans les moments où ma tête tourne un peu trop ;) Mais surtout, merci mais alors merci pour cette journée mémorable au ski sur la piste rouge de l'Ours, je crois que je n'ai jamais autant rigolé de ma vie avant cet épisode de la fixation de ski « Appuie, mais appuuuuuuuu je te dis !!! »

A Manon,

Ma très chère bibi, nos premiers TP de chimie ensemble ont été laborieux, mais au final, on a toujours assuré moi je trouve ! Merci d'avoir toujours rattrapé ma nullité en calculs mathématiques, et pour ton aide précieuse cette fameuse soirée où je n'arrivais pas à mettre mon pull à l'endroit !

A Dave,

Merci pour ton amitié, et merci d'avoir organisé cette soirée en mars 2012, celle qui m'a permis de rencontrer Yoann !

A Yoann,

Merci pour ton amour, ta compréhension et tes encouragements ces dernières années,

Merci pour toutes les ondes positives que tu t'efforces sans cesse de me faire parvenir, toi qui voit toujours le verre à moitié plein !

Ma longue période universitaire se termine enfin, il est temps maintenant de commencer un nouveau chapitre ensemble !

PS : et merci de me supporter même lorsque je râle encore et encore ;)

A ma belle-famille,

Didier, Claire, Gilles, Océane et Ghislain,

Un grand merci pour votre intérêt toujours vif à propos du déroulement de mes études et vos encouragements lors de l'élaboration de cette thèse, et surtout merci à toi Gilles pour le petit coup de pouce en anglais !

A toute l'équipe de la pharmacie Lajaunie,

Jean-Frédéric, Christine, Margaux, Céline, Laure,

Quand je me suis présentée à la pharmacie en juillet 2013, je ne m'attendais pas à trouver une équipe et une ambiance aussi formidables !

Merci à chacun de vous de m'avoir si bien intégrée et accueillie d'abord comme étudiante en pharmacie, puis pendant tout mon stage de 6^{ème} année, ces 14 mois passés ensemble à vos côtés resteront de très bons souvenirs pour toujours !

Merci pour tout ce que vous m'avez appris sur le métier, que ce soit du point de vue pharmaceutique ou du point de vue humain, c'est grâce à vous si j'exerce ma profession avec passion aujourd'hui.

Sans oublier une petite pensée pour Guillaume, tu fais partie intégrante de l'équipe Lajaunie depuis ton stage de P1, et je compte sur toi pour assurer ma relève de stagiaire de 6^{ème} année l'an prochain, toujours avec ta blouse ouverte façon Dr Mamour bien sûr !

A toute l'équipe de la pharmacie Noury,

Valérie, Guillaume, Isabelle, Hélène, Florence, Mégane, Patricia,

Merci de m'avoir fait confiance et de m'avoir intégrée si facilement dans votre équipe, déjà un an !

A tous mes autres amis, Mika, Marion (et Alec !), Sabrina, Fred, Angéline, Micha, Jeanne, Anthon, et tous ceux que je n'ai pas cités mais que je n'oublie pas...

...Et aussi à **mes minettes, Plume et Pekka**, merci pour ces nombreuses journées à rédiger cette thèse avec vous sur les genoux... ou sur le clavier !!

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS.....	4
TABLE DES MATIÈRES	9
LISTE DES ILLUSTRATIONS	15
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	17
INTRODUCTION.....	19
Partie 1 : Généralités	21
I – L’acné.....	22
I.1 – Définition	22
I.2 – Physiopathologie	22
I.2.1 – La glande sébacée.....	22
I.2.2 – La sécrétion sébacée	23
I.2.2.1 – Le sébum.....	23
I.2.2.2 – Le mécanisme de la sécrétion	24
I.2.2.3 – La régulation endocrinienne (hormonale)	24
I.2.2.3.1 – Les androgènes	24
I.2.2.3.2 – Les œstrogènes et la progestérone.....	26
I.2.2.4 – Facteurs influençant les lésions/poussées d’acné (régulation non hormonale).....	27
I.2.3 – Le mécanisme de formation de l’acné.....	29
I.2.3.1 – L’hyperséborrhée.....	29
I.2.3.2 – L’hyperkératinisation.....	30
I.2.3.3 – La prolifération bactérienne	30
I.3 – Epidémiologie.....	31
I.3.1 – Prévalence.....	31
I.3.2 – Age, sexe, race	31
I.3.3 – Facteurs génétiques.....	32
I.4 – Clinique	32
I.4.1 – Les lésions élémentaires de l’acné.....	32
I.4.1.1 – Lésions rétentionnelles	33
I.4.1.2 – Lésions inflammatoires	33
I.4.1.3 – Lésions cicatricielles	33
I.4.2 – Les formes cliniques de l’acné	34
I.4.2.1 – Formes bénignes.....	34

I.4.2.1.1 – Acné rétentionnelle	34
I.4.2.1.2 – Acné papulo-pustuleuse.....	34
I.4.2.2 – Formes sévères.....	35
I.4.2.2.1 – Acné nodulaire	35
I.4.2.2.2 – Acné conglobata	35
I.4.2.2.3 – Acné fulminans	35
II – Le psoriasis	36
II.1 – Définition	36
II.2 – Epidémiologie.....	36
II.2.1 – Prévalence.....	36
II.2.2 – Age de début.....	36
II.2.3 – Terrain génétique	37
II.2.4 – Facteurs de risques extérieurs	37
II.3 – Physiopathologie	38
II.3.1 – Immunité cellulaire : les différents acteurs impliqués.....	38
II.3.1.1 – Les kératinocytes.....	38
II.3.1.2 – Les lymphocytes T.....	39
II.3.1.3 – Les antigènes du psoriasis	39
II.3.1.4 – Les cytokines.....	40
II.3.2 – Les mécanismes immunologiques de formation des lésions	40
II.3.2.1 – Phase de sensibilisation	40
II.3.2.2 – Phase d’expression	40
II.4 – Clinique	41
II.4.1 – Caractéristiques cliniques du psoriasis.....	41
II.4.2 – Les différents types de psoriasis	42
II.4.2.1 – Le psoriasis en plaques.....	42
II.4.2.2 – Le psoriasis en gouttes.....	42
II.4.2.3 – Le psoriasis inversé (psoriasis des plis).....	42
II.4.2.4 – Le psoriasis palmo-plantaire	42
II.4.2.5 – Le psoriasis pustuleux généralisé.....	43
Partie 2 : Les différents traitements de ces pathologies dermatologiques	44
I – Les traitements de l’acné.....	45
I.1 – Les traitements locaux.....	45
I.1.1 – Les rétinoïdes topiques	45

I.1.2 – Le peroxyde de benzoyle	47
I.1.3 – Les antibiotiques locaux.....	49
I.1.4 – L’acide azélaïque	50
I.2 – Les traitements généraux	51
I.2.1 – Les antibiotiques per os : cyclines.....	51
I.2.2 – Le zinc	53
I.2.3 – L’hormonothérapie	54
I.2.4 – Les rétinoïdes systémiques : l’isotrétinoïne	56
II – Les traitements du psoriasis	57
II.1 – Les traitements locaux.....	57
II.1.1 – L’hydratation cutanée.....	57
II.1.2 – La vaseline salicylée	58
II.1.3 – Les corticoïdes locaux.....	58
II.1.4 – Les dérivés de la vitamine D	60
II.1.5 – Les rétinoïdes topiques	61
II.2 – Les traitements généraux	62
II.2.1 – Le méthotrexate	62
II.2.2 – La ciclosporine	64
II.2.3 – Les biothérapies.....	66
II.2.3.1 – Les anti-TNF- α	66
II.2.3.2 – Les anticytokines	67
II.2.4 – Les rétinoïdes systémiques : l’acitrétine.....	67
Partie 3 : Focus sur les rétinoïdes systémiques (isotrétinoïne et acitrétine).....	68
I – L’isotrétinoïne orale	69
I.1 – Molécule et structure	69
I.2 – Spécialités et génériques.....	69
I.3 – Indications	69
I.4 – Propriétés pharmacologiques	70
I.4.1 – Absorption.....	70
I.4.2 – Distribution	70
I.4.3 – Métabolisation.....	70
I.4.4 – Elimination	71
I.5 – Mécanisme d’action.....	71
I.6 – Posologie et durée d’administration.....	72

II – L’acitrétine	73
II.1 – Molécule et structure	73
II.2 – Spécialité.....	73
II.3 – Indications	73
II.4 – Propriétés pharmacologiques	73
II.4.1 – Absorption.....	73
II.4.2 – Distribution.....	73
II.4.3 – Métabolisation.....	74
II.4.4 – Elimination	74
II.5 – Mécanisme d’action.....	74
II.6 – Posologie et durée d’administration.....	75
III – Effets indésirables des rétinoïdes systémiques	76
III.1 – Tératogénicité.....	76
III.1.1 – Atteinte du système nerveux central	77
III.1.2 – Atteintes cranio-faciales	77
III.1.3 – Atteintes cardiaques.....	77
III.1.4 – Atteinte du thymus	78
III.2 – Effets cutanéomuqueux.....	78
III.3 – Troubles psychiatriques.....	78
III.4 – Troubles du métabolisme lipidique et troubles hépatobiliaires	79
III.5 – Photosensibilité	80
III.6 – Troubles musculo-squelettiques	80
III.7 – Troubles osseux	80
III.8 – Hypertension intracrânienne.....	80
III.9 – Troubles oculaires	80
IV – Contre-indications des rétinoïdes systémiques	81
V – Interactions médicamenteuses des rétinoïdes systémiques..	81
VI – Modalités à respecter concernant le potentiel tératogène de l’isotrétinoïne et de l’acitrétine : Programme de Prévention des Grossesses	83
VI.1 – Contexte	83
VI.1.1 – Concernant l’isotrétinoïne	83
VI.1.2 – Concernant l’acitrétine	85
VI.2 – Règles de prescription des rétinoïdes systémiques.....	86
VI.3 – Règles de délivrance des rétinoïdes systémiques	89

VII – Rétinoïdes systémiques et troubles psychiatriques : où en-est-on ?	91
VII.1 – Mise en évidence d’une relation entre acné, psoriasis et dépression	91
VII.2 – Mise en évidence d’une relation entre rétinoïdes et dépression au niveau biologique.....	92
VII.2.1 – Mécanisme d’action des rétinoïdes	92
VII.2.2 – Acide rétinoïque, système nerveux central et dépression	94
VII.3 – Mise en évidence d’une relation entre rétinoïdes et dépression dans la littérature	97
VII.3.1 – A partir de cas individuels	97
VII.3.2 – A partir d’études comportementales animales	98
VII.3.3 – A partir de groupes d’études	99
VII.3.3.1 – Etudes rétrospectives.....	99
VII.3.3.2 – Méta-analyses.....	100
VII.3.3.3 – Etudes prospectives, non contrôlées, non randomisées.....	101
VII.3.3.4 – Etudes prospectives, contrôlées, non randomisées.....	102
VII.3.3.5 – Etudes prospectives, contrôlées, randomisées.....	103
VII.3.4 – A partir des modalités de traitement	104
VII.3.4.1 – Délai d’apparition de l’effet indésirable	104
VII.3.4.2 – Dechallenge et rechallenge	104
VII.3.4.3 – Relation dose-effet	105
VII.4 – Conclusion des différentes études.....	106
VII.5 – Implication de l’ANSM et des professionnels de santé dans l’évaluation et le suivi psychologique des patients traités par l’isotrétinoïne en France	107
VII.5.1 – Évolutions successives du RCP de l’isotrétinoïne en France	107
VII.5.2 – Mesures de communications de l’ANSM et des autorités de santé publique	109
VII.5.3 – Evaluation et suivi psychologique des patients	110
Partie 4 : Rôle du pharmacien d’officine lors de la délivrance d’un rétinoïde systémique et conseils associés	113
I – Délivrance réglementée pour les patientes	114
I.1 – Rôle du pharmacien dans la délivrance de l’isotrétinoïne	114
I.2 – Rôle du pharmacien dans la délivrance de l’acitrétine	115
II – Contraception efficace à respecter lors d’un traitement par isotrétinoïne ou acitrétine.....	116
II.1 – La pilule.....	117
II.2 – Le patch œstroprogestatif.....	119

II.3 – L’anneau vaginal	119
II.4 – L’implant.....	120
II.5 – Le dispositif intra-utérin.....	121
II.6 – Contraception mécanique complémentaire.....	122
II.6.1 – Préservatifs	122
II.6.2 – Spermicides	123
III – Conseils associés aux traitements par rétinoïdes systémiques	124
III.1 – Conseils sur la prise en charge des effets indésirables.....	124
III.1.1 – Sécheresse cutanéomuqueuse	124
III.1.2 – Photosensibilisation	124
III.1.3 – Troubles musculo-articulaires	125
III.1.4 – Troubles du métabolisme lipidique	125
III.1.5 – Troubles psychiatriques	125
III.2 – Conseils pour les peaux acnéiques	126
III.3 – Conseils pour les peaux psoriasiques.....	129
CONCLUSION	131
BIBLIOGRAPHIE.....	133
ANNEXES.....	141

LISTE DES ILLUSTRATIONS

Figures :

Figure 1 : Structure de la glande sébacée

Figure 2 : Origine et métabolisme cutané des androgènes

Figure 3 : Mode d'action des androgènes au niveau cellulaire

Figure 4 : Différents récepteurs activant la production de sébum de la glande sébacée

Figure 5 : Les principaux facteurs de l'acné

Figure 6 : Mécanismes d'action des différents traitements du psoriasis

Figure 7 : Structure du rétinol, de la trétinoïne et de l'isotrétinoïne

Figure 8 : Schéma des malformations externes possibles suite à une grossesse survenue lors d'un traitement à l'isotrétinoïne : oreille(s) absente(s) ou d'insertion basse, grosse tête et petit menton, anomalies oculaires, malformations du palais.

Figure 9 : Structure de l'étrétinate et de l'acitrétine

Figure 10 : Métabolisme intracellulaire des rétinoïdes naturels

Figure 11 : Diminution du métabolisme dans le cortex préfrontal après 4 mois d'administration d'isotrétinoïne

Figure 12 : Mise en place de l'implant par un professionnel de santé

Figure 13 : DIU au cuivre et hormonal

Tableaux :

Tableau 1 : Commission Nationale de Pharmacovigilance du 30 septembre 2008, AFSSAPS, Quatrième enquête officielle isotrétinoïne et grossesse (Roaccutane® et génériques)

Tableau 2 : Comparaison des conditions réglementaires en France de prescription et de délivrance de l'acitrétine avant et après mars 2012

Tableau 3 : Evolution des mesures appliquées en France sur le RCP et la notice patient de l'isotrétinoïne

Tableau 4 : Différentes formes galéniques de spermicides

Annexes :

Annexe 1 : Restriction d'utilisation de la minocycline en raison d'un risque de syndromes d'hypersensibilité graves et d'atteintes auto-immunes

Annexe 2 : Procédure de suspension de l'AMM de Diane 35® et de ses génériques

Annexe 3 : Remise sur le marché français de Diane 35® et de ses génériques avec restriction de l'indication, modifications de contre-indications et renforcement des mises en garde

Annexe 4 : Extraits du carnet-patient distribué lors d'un traitement par isotrétinoïne orale

Annexe 5 : Feuille patient « Ce qu'il faut savoir avant de commencer un traitement par isotrétinoïne orale »

Annexe 6 : Restriction de prescription initiale de l'isotrétinoïne orale aux dermatologues

Annexe 7 : Formulaire d'accord de soins et de contraception destinés aux femmes en âge de procréer traitées par des médicaments à base d'isotrétinoïne orale ou d'acitrétine

Annexe 8 : Courrier de liaison entre le dermatologue et le médecin en charge du patient (suivi et/ou renouvellement du traitement par isotrétinoïne orale)

Annexe 9 : Courrier de liaison entre le dermatologue et le professionnel de santé en charge de la contraception de la patiente

Annexe 10 : Extraits du carnet-patient distribué lors d'un traitement par acitrétine

Annexe 11 : Echelle de dépression de Hamilton

Annexe 12 : Echelle de dépression de Beck

Annexe 13 : Tableau récapitulatif des différentes études prospectives, rétrospectives et méta-analyses relatant d'une possible association entre traitement par isotrétinoïne et apparition d'une dépression

Annexe 14 : Communiqué de l'ANSM sur les effets psychiatriques de l'isotrétinoïne en 2007

Annexe 15 : Lettre aux professionnels de santé sur les effets indésirables de l'isotrétinoïne en 2009

Annexe 16 : Echelle ADRS

Annexe 17 : Outil d'aide au dialogue avec le patient dans le cadre d'un traitement par isotrétinoïne (basé sur l'ADRS)

Annexe 18 : Conduite à tenir en cas d'oubli de pilule

Annexe 19 : Conduite à tenir en cas de décollement du patch ou de retard d'application

Annexe 20 : Conduite à tenir en cas d'expulsion ou de retard de mise en place de l'anneau

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADN : Acide Désoxyribo-Nucléique

ADRS : Adolescent Depression Rating Scale

AFSSAPS (nouvellement ANSM) : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM (anciennement AFSSAPS) : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ATTR : Acide Tout-Trans Rétinoïque

BDI : Beck Depression Inventory

β-hCG : Hormone Chorionique Gonadotrope

CESPHARM : Comité d'Education Sanitaire et sociale de la Pharmacie française

CPK : Créatine PhosphoKinase

CRABP : Cellular Retinoid Acid Binding Protein

CRBP : Cellular Retinoid Binding Protein

CRH : Corticotrophin Releasing Hormon

CRPV : Centre Régional de PharmacoVigilance

Δ-4A : delta-4-androstérone

DHEA : Déhydroépidandrostérone

DHP : Dihydroprogestérone

DHT : Dihydrotestostérone

DIU : Dispositif Intra-Utérin

DLQI : Dermatology Life Quality Index

GREA : Groupe de Recherche et d'Etude sur l'Acné

HAM-D : Hamilton Depression Scale

HAS : Haute Autorité de Santé

HLA : Human Leukocyte Antigen

IGF : Insulin Growth Factor

IL : Interleukine

INF : Interferon

INPES : Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé

IST : Infections Sexuellement Transmissibles

MSH : Melanocyte Stimulating Hormon

NFS : Numération de Formule Sanguine

PASI : Psoriasis Area Severity Index

PGR : Plan de Gestion des Risques

PPAR : Peroxisome Proliferator Activated Receptor

PSORS1 : Psoriasis Susceptibility Gene 1

RAR : Retinoid Acid Receptor

RARE : Retinoid Acid Response Element

RBP : Retinol Binding Protein

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

RXR : Retinoid X Receptor

SDHEA : Sulfate de Déhydroépidandrostérone

SHBG : Sex Hormon Binding Globulin

SPF : Sun Protection Factor

TCR : T-Cell Receptor

TNF : Tumor Necrosis Factor

INTRODUCTION

L'acné et le psoriasis sont des dermatoses chroniques qui altèrent la qualité de vie des patients. En effet, les lésions comme les comédons, les microkystes ou les plaques érythémato-squameuses sont souvent difficiles à accepter par les personnes atteintes, qui vont généralement consulter un dermatologue pour mettre en place un traitement.

L'arsenal thérapeutique de ces deux pathologies dermatologiques est varié. Dans le cas de l'acné, les traitements locaux tels que le peroxyde de benzoyle ou les rétinoïdes topiques sont utilisés en première intention, mais des traitements par voie orale à base d'antibiotiques, de zinc ou de rétinoïdes systémiques sont parfois nécessaires. Dans le cas du psoriasis, les applications locales de dermocorticoïdes ou de dérivés de la vitamine D pour traiter les plaques sont majoritairement prescrites, auxquels peuvent s'ajouter des médicaments par voie générale : immunosuppresseurs, biothérapies ou rétinoïdes systémiques lorsque les traitements locaux ne suffisent pas.

La classe pharmacologique des rétinoïdes systémiques apparaît sur le marché du médicament à la fin des années 1980. L'isotrétinoïne et l'acitrétine sont alors prescrites pour traiter respectivement l'acné et le psoriasis, avec des résultats probants. Cependant, la forte tératogénicité de ces deux molécules inquiète les autorités de santé et de pharmacovigilance, qui en renforcent d'années en années les conditions de prescription et de délivrance. Les dernières mesures instaurées concernent la mise en place d'un carnet-patient qui s'avère être un réel outil de communication entre le médecin, le pharmacien et la patiente, et les prescriptions initiales d'isotrétinoïne et d'acitrétine désormais réservées aux seuls dermatologues.

Depuis une dizaine d'années, un autre type d'effet indésirable imputé à l'utilisation des rétinoïdes par voie orale a créé de nombreuses polémiques largement relatées dans les médias. L'isotrétinoïne serait, en particulier, à l'origine de nombreux cas de dépressions et de tentatives de suicide.

La surveillance particulière du caractère tératogène de ces molécules est acquise depuis leur commercialisation, mais depuis 2007, le suicide médiatisé d'un adolescent traité par isotrétinoïne pour son acné a incité les autorités de santé et du médicament en France à renforcer les mises en garde et les mesures de communication par rapport aux effets indésirables psychiatriques de cette molécule.

Face à l'apparition de ces troubles dépressifs, le monde scientifique cherche à mettre en évidence une relation de cause à effet, même si à l'heure actuelle, il n'existe aucun lien précisément établi entre dépression, suicide et isotrétinoïne au niveau d'une population de patients. Dans un focus consacré aux rétinoïdes systémiques, nous allons donc chercher à savoir pourquoi ce médicament est placé sous haute surveillance et quelles sont les preuves biologiques et littéraires possibles de cette association qui l'incriminent.

Le pharmacien d'officine joue un rôle déterminant dans les délivrances réglementées de l'isotrétinoïne et de l'acitrétine. Il est de son devoir de s'assurer de la mise en place et du suivi d'une contraception efficace chez la patiente, mais également d'instaurer un climat de confiance afin de

détecter la survenue d'éventuels troubles dépressifs. Enfin, la délivrance de conseils ciblés notamment sur d'autres effets indésirables du médicament (photosensibilité, effets cutanéomuqueux...) ou concernant des règles d'hygiène et d'observance parfait la place du pharmacien dans la prise en charge des patients sous rétinoïdes systémiques.

Partie 1 : Généralités

I – L'acné

I.1 – Définition [1] [2] [5]

L'acné est une maladie bénigne de la peau considérée comme la plus fréquente des dermatoses cutanées.

Cette maladie inflammatoire touche les follicules pileux contenant les glandes sébacées, situés à la racine des poils. Lorsque cette glande sécrète du sébum en trop grande quantité (mécanisme androgéno-dépendant mettant en jeu les récepteurs aux androgènes des follicules pilo-sébacés), la rétention sébacée va provoquer une dilatation du follicule pileux favorisant la formation d'un comédon. L'obstruction des orifices et la prolifération bactérienne (*Propionibacterium acnes*) entraînent l'inflammation du follicule pilo-sébacé qui se traduit par une éruption papulo-pustuleuse.

C'est une pathologie qui demande des traitements au long cours et qui implique d'importantes conséquences sur le bien être psychologique et la qualité de vie de la personne atteinte, avec un risque de séquelles cicatricielles, ce qui en fait une pathologie chronique.

I.2 – Physiopathologie

I.2.1 – La glande sébacée [20] [21] [22]

La glande sébacée, localisée dans le derme, est l'annexe systémique du follicule pileux. Cela forme ainsi le follicule pilo-sébacé.

On retrouve ces glandes sébacées sur tout le corps, sauf sur les paumes des mains et la plante de pieds. Leur volume est inversement proportionnel au diamètre du poil auquel elles sont annexées : dans l'acné, les glandes sébacées les plus grosses sont associées à des poils très fins (zone médiane du front, ailes du nez, menton)

C'est une glande de type acino-alvéolaire composée de deux parties : une partie sécrétrice, l'alvéole, et une partie excrétrice, représentée par le canal sébacé.

L'alvéole est constituée de cellules sébacées, les sébocytes, responsables de la synthèse du sébum. Le canal sébacé va s'ouvrir sur le canal pileux au niveau du follicule pileux associé, permettant ainsi la lubrification du poil et l'évacuation du sébum vers la surface cutanée.

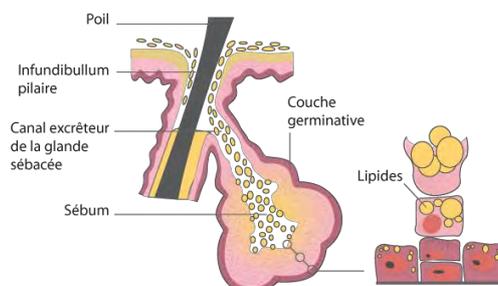


Figure 1 : Structure de la glande sébacée

[<http://www.cosmeticofficine.com/la-peau-et-ses-differentes-couches-tissulaires/les-annexes-cutanees>]

I.2.2 – La sécrétion sébacée

I.2.2.1 – Le sébum [15] [20] [21] [23] [26]

Le sébum est un mélange complexe présent à la surface de la peau associant des lipides produits par la glande sébacée, des sébocytes lysés, des cellules cornées du canal pilo-sébacé et des micro-organismes résidant dans le canal pilo-sébacé (notamment la bactérie *P.acnes* dans le cas de l'acné).

Le sébum est majoritairement composé :

- de 57 % de triglycérides constitués d'acides gras de 14 à 30 atomes de carbone, saturés ou insaturés, qui seront hydrolysés par les lipases cutanées d'origine bactérienne provenant par exemple de *P.acnes*, afin de donner du glycérol et des acides gras volatils responsables de l'odeur et de phénomènes irritatifs.
- de 26 % de cires qui sont des mono-esters d'acides et d'alcools à longues chaînes carbonées. Elles ne sont ni métabolisées par la flore cutanée, ni hydrolysées, mais peuvent former des agglomérats qui vont durcir et boucher le canal sébacé.
- de 12 % de squalènes, marqueurs spécifiques de la sécrétion sébacée. Arrivés à la surface de la peau, ils subissent un processus d'oxydation et se colorent en noir au contact de l'air, ce qui donne naissance aux « points noirs ».

A ce sébum, se rajoutent les lipides d'origine épidermique de type stérols (1,5 %), esters de stérols (3 %) et céramides.

La proportion relative de ces divers composés est variable, notamment en fonction de la taille des glandes sébacées, celles de grande taille synthétisant plus de squalènes que de triglycérides.

Le sébum joue plusieurs rôles, dont le principal est d'aider à constituer le film hydrolipidique de la peau en formant une émulsion avec les lipides d'origine épidermique et la sueur, dans le but de maintenir l'hydratation de la surface épidermique.

D'autres fonctions secondaires lui sont attribuées :

- rôle de lubrification du poil
- rôle antibactérien et fongistatique par l'intermédiaire des triglycérides
- rôle de plastifiant et d'imperméabilisant de la couche cornée en luttant contre la sécheresse cutanée
- rôle de maintien de l'équilibre de l'écosystème bactérien cutané en permettant le développement normal de la flore résidante (*Propionibacterium acnes*) s'opposant à la prolifération de germes agressifs, tout en inhibant la croissance d'autres micro-organismes pathogènes (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Candida albicans*)

Dans l'acné, le sébum est produit en excès, mais a également une composition différente de celle de sujets non acnéiques. Il est enrichi en squalène oxydé et en acide oléique favorisant la

prolifération de *P. acnes*, et déficient en acide linoléique et en vitamine E, ce qui entraîne la formation de lésions rétentionnelles et inflammatoires.

I.2.2.2 – Le mécanisme de la sécrétion [20] [23] [25]

Les glandes sébacées sont le siège d'une intense activité cellulaire et métabolique et ont pour rôle d'assurer la sécrétion sébacée, c'est-à-dire la production de sébum. Elles ont un mode de sécrétion holocrine, ce qui implique la désagrégation des sébocytes en fin de maturation afin de libérer le sébum dans le canal sébacé.

En effet, les cellules indifférenciées de la couche germinative de la glande vont se diviser, puis migrer vers le centre de la glande afin de former des cellules différenciées : les sébocytes. Cette période de différenciation d'environ 2 semaines permet l'élaboration progressive de l'équipement enzymatique nécessaire à la synthèse lipidique.

Les sébocytes formés devenus matures vont se remplir de sébum pendant une période de l'ordre de 8 jours au cours de laquelle l'activité lipogénétique reste intense.

En fin de vie, ils vont éclater de façon à excréter le sébum par le canal sébacé de la lumière de la glande vers l'épiderme, pour qu'il soit stocké au niveau de l'infundibulum pileaire.

Le sébum une fois excrété à la surface de la peau se mêle aux lipides d'origine épidermique de la couche cornée pour former le film hydrolipidique de surface.

L'apparition d'une peau grasse et luisante résulte de la présence en excès de sébum qui interagit avec la surface cutanée.

I.2.2.3 – La régulation endocrinienne (hormonale)

La glande sébacée est un tissu qui peut être considéré comme hormono-dépendant car le follicule pilo-sébacé contient la totalité de l'équipement nécessaire pour l'action des androgènes (récepteurs, enzymes...)

Le contrôle hormonal de la régulation de la sécrétion sébacée et de la prolifération des sébocytes est majoritairement dominé par les androgènes, mais d'autres hormones entrent également en jeu de manière moins importante.

I.2.2.3.1 – Les androgènes [4] [15] [21] [22] [23] [28]

Les hormones dominantes sont les androgènes d'origine testiculaire chez l'homme : testostérone, et les androgènes d'origine ovarienne ou surrénalienne chez la femme : Δ 4-androstènedione (Δ 4A), déhydroépiandrostérone (DHEA) et son sulfate (SDHEA).

Dans le sang, la testostérone circulante se lie à la Sex Hormone Binding Globuline (SHBG) et à l'albumine pour arriver jusqu'aux follicules pilo-sébacés. A ce niveau, elle est libérée de son transporteur pour pouvoir pénétrer dans le sébocyte sous sa forme libre. Les autres androgènes

circulants ($\Delta 4A$, DHEA, SDHEA) sont transformés en testostérone sous l'action de certaines enzymes et seront actifs après pénétration au sein même des sébocytes.

A l'intérieur, la testostérone libre subit l'action enzymatique de la 5α -réductase qui la transforme en sa forme active, la dihydrotestostérone (DHT). La DHT se lie à un récepteur cytosolique spécifique de la glande sébacée et le couple DHT-récepteur migre vers le noyau cellulaire pour activer les gènes responsables des synthèses enzymatiques de la lipogénèse nécessaires à la production de sébum.

La production de sébum et l'hyperséborrhée sont ainsi dues chez la femme :

- soit à une sécrétion exagérée d'androgènes (d'origine ovarienne et/ou surrénalienne)
- soit à une sécrétion normale d'androgènes mais à une hyperactivité de la 5α -réductase dans le sébocyte

Alors que chez l'homme, comme il n'existe pas d'hypertestostéronémie, l'hyperséborrhée est liée à l'hyperactivité de la 5α -réductase.

En effet, au niveau de la peau, l'activité de la 5α -réductase est plus importante dans le follicule pilo-sébacé que dans les autres annexes cutanées. D'autre part, les glandes sébacées des zones séborrhéiques montrent une activité enzymatique 5α -réductase plus importante que celle des autres parties de la peau. Cela implique donc que le niveau de sécrétion sébacée physiologique est lié à l'activité de cette enzyme.

L'hormone active est donc la DHT et plus le taux intracellulaire de DHT sera élevé, plus la production de sébum sera importante à l'intérieur des glandes sébacées.

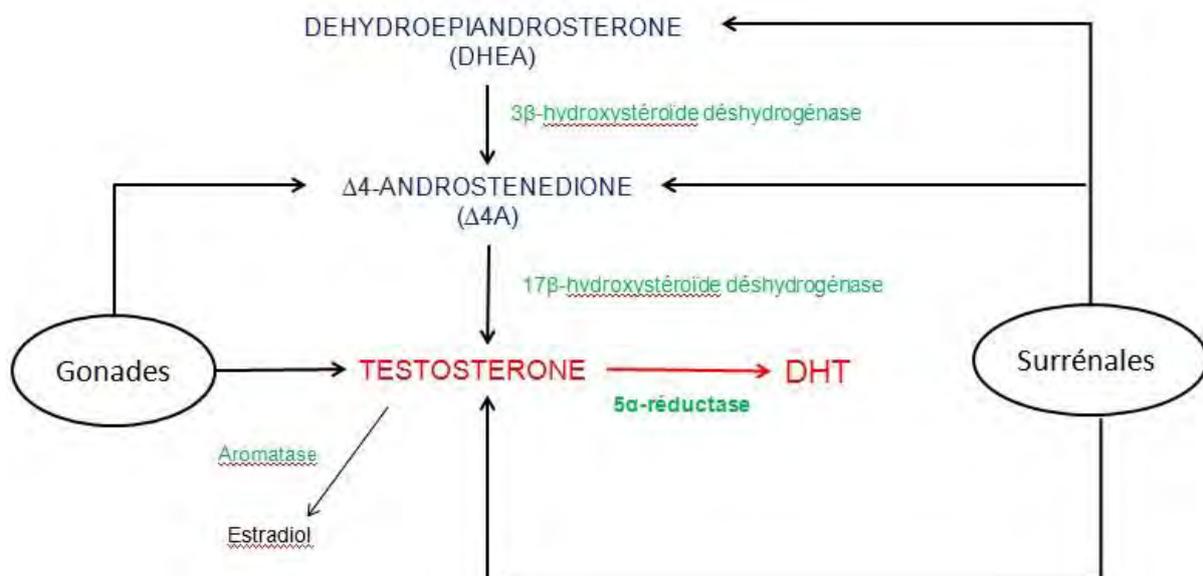


Figure 2 : Origine et métabolisme cutané des androgènes [27]

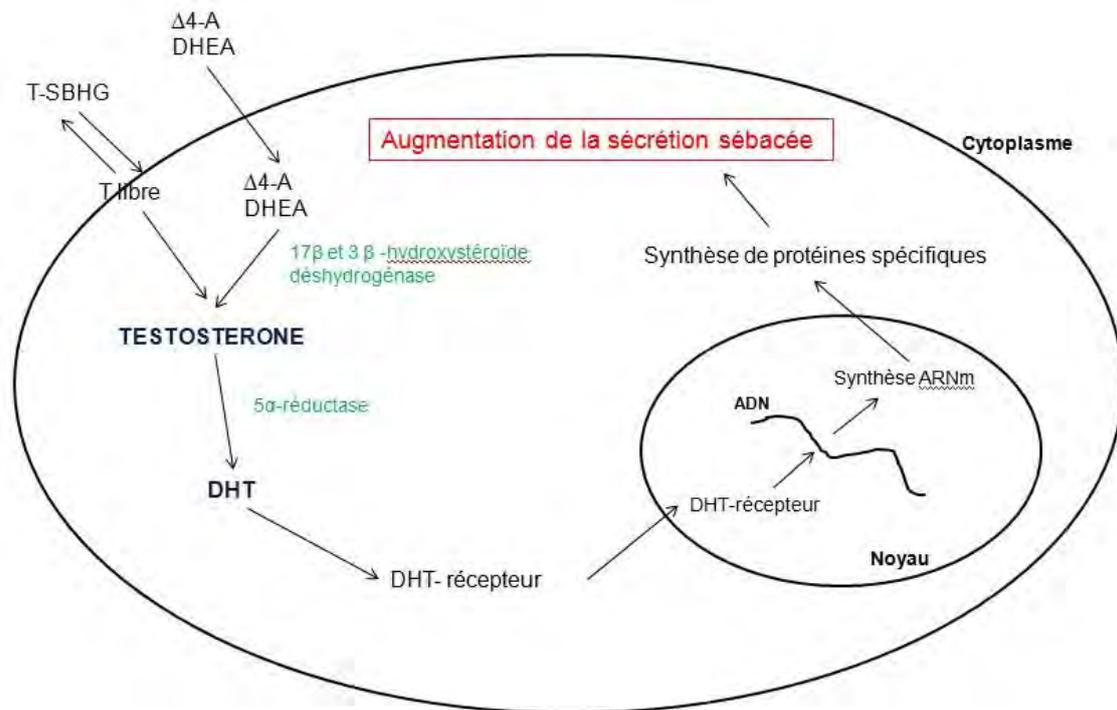


Figure 3 : Mode d'action des androgènes au niveau cellulaire [27]

1.2.2.3.2 – Les œstrogènes et la progestérone [23] [28] [29]

Les œstrogènes à forte dose ont une action anti-androgénique dose dépendante. En augmentant la quantité de SHBG dans le sang circulant, ils provoquent une diminution de la fraction libre d'androgènes actifs (peu de testostérone libre accessible au sébocyte). Ainsi ils entraînent une inhibition de la sécrétion sébacée, mais cette action œstrogénique est moins forte que celle des androgènes.

La progestérone fait l'objet de travaux contradictoires :

- à faible dose, elle a un effet inhibiteur. Cet effet est dû principalement au fait que la 5 α -réductase va également transformer la progestérone en dihydroprogestérone (DHP). Il va donc y avoir compétition entre DHT et DHP pour la fixation sur le récepteur cytosolique de la DHT. Par ce mécanisme d'action, la progestérone va limiter la production de sébum.
- à forte dose, elle a une action stimulante sur la séborrhée. L'influence du cycle hormonal chez la femme implique donc une augmentation de l'activité sébacée durant la phase lutéale prémenstruelle et pendant la grossesse.

I.2.2.4 – Facteurs influençant les lésions/poussées d'acné (régulation non hormonale) [3] [15] [18] [19] [23]

Des facteurs internes comme le sexe, l'âge et le groupe ethnique, ainsi que des facteurs externes comme le stress, le tabac, l'alimentation, la température ou les saisons peuvent influencer la fonction sébacée.

L'évolution naturelle se fait par poussées, dont la fréquence, la durée et la sévérité sont variables d'un individu à l'autre et au cours du temps.

Depuis peu, d'autres récepteurs dont l'activation stimule la production de sébum ont été identifiés, car la glande sébacée se comporte comme un système endocrinien périphérique indépendant exprimant certains récepteurs impliqués. Une hypersensibilité à ces différents récepteurs pourrait expliquer la survenue d'une acné.

- récepteurs à la substance P : lors d'une période de stress, l'augmentation de libération de la substance P par les terminaisons nerveuses situées autour des follicules pilo-sébacés va induire une hyperséborrhée, car les sébocytes possèdent des récepteurs à ce neuromédiateur. Il existe donc un lien physiopathologique entre stress et poussée d'acné.
- récepteurs à l' α -MSH (α melanocyte stimulating hormone) : cette hormone intervient dans le métabolisme des androgènes et la libération de cytokines inflammatoires liées à *P. acnes* au niveau du follicule pilo-sébacé.
- récepteurs aux PPAR (peroxisome proliferator activated receptor) : ce sont des récepteurs hormonaux intranucléaires activés par le cholestérol qui interviennent en tant que régulateurs de la différenciation des sébocytes et de la lipogénèse.
- récepteurs à l'IGF1 (insulin growth factor 1) activés par l'insuline : l'étude de Linuma et al. en 2009 a démontré que lorsque des sébocytes de hamster sont mis en contact avec de l'insuline et différentes fractions de *P. acnes*, il en résulte une formation de gouttelettes lipidiques et une synthèse de triglycérides. *P. acnes* stimule donc la production de sébum dans les glandes sébacées, lui-même stimulé par l'hyperséborrhée, elle-même produite par les glandes sébacées présentant des récepteurs à l'IGF1 activés par l'insuline.

L'identification de ces deux derniers types de récepteurs (aux PPAR et à l'IGF1) amène à rediscuter le lien entre acné et alimentation, mais à ce jour aucune preuve formelle n'a encore été établie.

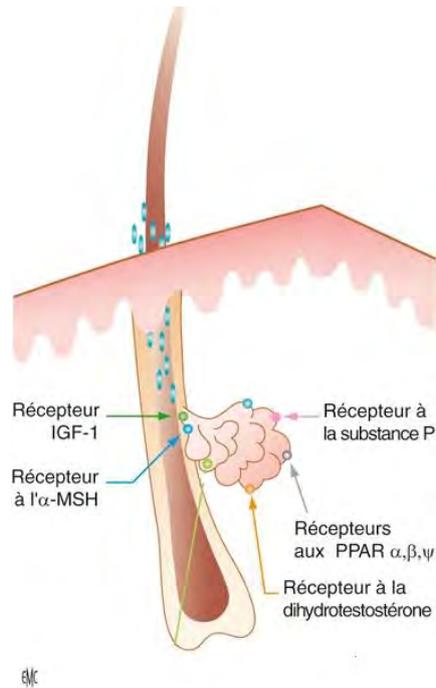


Figure 4 : Différents récepteurs activant la production de sébum de la glande sébacée
 [https://www-em--premium-com.docadis.ups-tlse.fr/article/221541]

L'exposition au soleil entraîne une amélioration passagère de l'acné en diminuant les lésions inflammatoires, mais il induit surtout une hyperkératose avec un épaissement de la couche cornée, souvent à l'origine d'un rebond sous la forme de lésions rétentionnelles de sébum à l'automne. Il est donc important d'utiliser une photoprotection non comédogène sur une peau acnéique et d'éviter d'exposer les lésions d'acné au soleil pour ne pas favoriser l'apparition de cicatrices.

L'utilisation de certains produits cosmétiques gras et occlusifs (exemple : lait de toilette non rincé après usage, fond de teint contenant des pigments et des liants comédogènes) favorisent l'apparition d'une folliculite, réaction irritative avec survenue de papules et pustules durant les premières semaines d'utilisation, tout en constituant un facteur d'aggravation par augmentation du nombre de comédons après plusieurs semaines d'utilisation de ces topiques sur les zones d'application (comédogénicité).

Le tabac est aussi évoqué parmi ces différents facteurs acquis. Les kératinocytes sont pourvus de récepteurs nicotiques à l'acétylcholine pouvant induire une hyperkératinisation lors d'une forte concentration en nicotine, ce qui influencerait notamment la formation de lésions rétentionnelles acnéiques.

I.2.3 – Le mécanisme de formation de l'acné [29]

La physiopathologie à l'origine des lésions de l'acné implique la combinaison de 3 facteurs :

- l'hyperséborrhée avec accumulation de sébum au-dessus du bouchon corné
- l'hyperkératinisation avec obstruction des orifices pilo-sébacés qui entraîne la formation d'un bouchon de cellules cornées
- la prolifération bactérienne qui induit une réaction inflammatoire avec apparition de papules (élevations rouges et dures) et pustules (papules purulentes).



Figure 5 : Les principaux facteurs de l'acné

[<http://www.expanscience.com/fr/votre-sante/la-peau/la-peau-de-l-adolescent>]

I.2.3.1 – L'hyperséborrhée [10] [12] [30]

L'augmentation de la sécrétion sébacée pourrait s'expliquer par :

- une hyperactivité de la 5 α -réductase de type 1 induisant une augmentation de la DHT : il a été montré une prédominance de l'activité de la 5 α -réductase de type 1 au niveau de la glande sébacée, particulièrement sur les sites cutanés habituels de l'acné (visage, dos, décolleté) par rapport au reste du corps.
- une hyper-réceptivité des récepteurs aux androgènes ou une augmentation du nombre de récepteurs aux androgènes des glandes sébacées, probablement d'origine génétique : ces récepteurs sont localisés au niveau de la couche basale des glandes sébacées et dans la partie externe des kératinocytes du follicule pilo-sébacée. Cela conduit à une production ou une métabolisation accrue de DHT malgré un taux normal d'androgènes circulants au niveau de la glande sébacée, ayant pour conséquence une augmentation de la production de sébum.

I.2.3.2 – L’hyperkératinisation [4] [12]

L’hyperkératinisation se manifeste par des anomalies d’adhésion, de prolifération et de différenciation des kératinocytes au niveau des couches superficielles de la peau, plus particulièrement au niveau de l’ouverture du canal pilo-sébacé.

C’est un évènement essentiel et précoce dans la physiopathologie de l’acné car elle entraîne la formation d’un « bouchon » qui obstrue l’entrée du canal excréteur du follicule pilo-sébacé et empêche l’évacuation du sébum. La cause provient de l’augmentation du nombre de kératinocytes (conséquence de la diminution du nombre d’une molécule d’adhésion appelée intégrine 1 qui augmente leur prolifération) ou de leur incapacité à pouvoir se détacher les uns des autres (conséquence de l’augmentation du nombre d’intégrines 2 et 5 qui modulent la différenciation des kératinocytes). De plus, la concentration en acide linoléique du sébum va diminuer et l’accumulation de kératine au sein des kératinocytes du follicule pilo-sébacé conduit à une hyperkératose, donc il y aura une obstruction de la lumière du canal folliculaire et une rétention du sébum produit en quantité excessive qui ne peut plus être évacué vers la surface cutanée. Cela va aboutir à la formation d’une lésion rétentionnelle par dilatation du follicule pilo-sébacé en aval de l’obstruction et car le sébum est piégé.

Par conséquent, il va se former des comédons fermés (points blancs) qui vont avoir 2 évolutions possibles : soit le canal sébacé complètement rempli de sébum peut constituer un pore dilaté qui se colore en noir à cause de l’oxydation du sébum au contact de l’air en formant un comédon ouvert (point noir), soit un processus inflammatoire peut se mettre en place et être à l’origine des boutons d’acné (papules et pustules).

I.2.3.3 – La prolifération bactérienne [4] [12] [15]

Propionibacterium acnes est une bactérie anaérobie stricte à Gram positif appartenant à la flore commensale cutanée. Elle se développe dans le fond du follicule pilo-sébacé et gagne la surface épidermique par le sébum dont elle se nourrit. Au cours de l’acné, l’accumulation anormale de kératinocytes créant la lésion rétentionnelle et l’hyperséborrhée constituant le comédon dans le canal excréteur du follicule, représentent un milieu de culture idéal pour sa prolifération.

L’importance du rôle clé de cette bactérie saprophyte de la peau s’explique plus par son action pro-inflammatoire que par une action infectieuse, car *P. acnes* initie la réaction inflammatoire dans le follicule pilo-sébacé et assure sa diffusion et son maintien au cours de l’acné par la production de substances inflammatoires (polynucléaires neutrophiles, acides gras libres). On peut de ce fait parler de facteur amplificateur de l’acné.

P. acnes est donc naturellement retrouvé au sein des lésions rétentionnelles. Elle va proliférer et produire des lipases capables d’hydrolyser les triglycérides du sébum en acides gras libres irritants et comédogènes. Puis ces acides gras vont diffuser à travers la paroi du follicule pilo-sébacé et

provoquer un afflux de polynucléaires neutrophiles, qui vont libérer des métalloprotéases dont l'action va entraîner la destruction du sac comédonien. La réaction inflammatoire se diffusera alors aux couches sous-jacentes par libération d'un mélange de cellules bactériennes et fongiques, de lipides et d'enzymes dans le derme, ce qui conduit à la formation de papules, pustules ou nodules.

Lorsque l'inflammation persiste, une réaction fibreuse peut parfois se produire et conduire à la formation de cicatrices sévères surtout si les épisodes se sont répétés au même endroit.

I.3 – Epidémiologie

I.3.1 – Prévalence [7] [11] [14]

L'acné est la cause la plus fréquente des consultations dermatologiques dans les pays occidentaux (environ 20 %), mais sa prévalence demeure difficile à évaluer car elle dépend des critères objectifs utilisés (données déclaratives du patient ou examen clinique d'un dermatologue).

Selon une étude européenne menée en 2014 sur un échantillon représentatif de 2000 sujets adolescents et jeunes adultes âgés de 15 à 24 ans en France, en Espagne, en Italie et en Pologne, la prévalence globale de l'acné dans cette population est de 65,5 %, avec une fréquence de 29 % d'acné sévère.

Une autre étude du Journal of Investigative Dermatology publiée en 2010 montre des résultats sur la prévalence de l'acné dans différents pays du monde. Il en résulte qu'en Belgique et en Chine, l'acné touche plus de 90 % des adolescents alors qu'en Angleterre et au Pérou, seuls 50 % sont touchés.

Globalement et compte tenu des récentes données de la littérature, il est possible de considérer que l'acné affecte entre 70 et 80 % des adolescents dans la majorité des pays du monde, la prévalence de l'acné modérée à sévère étant d'environ 20 %.

I.3.2 – Age, sexe, race [3] [8] [9] [11] [23]

L'acné débute essentiellement à l'adolescence au moment de la puberté, et devient manifeste aux alentours de 11 ans chez les filles contre 12 ans en moyenne chez les garçons. Bien que cette période soit celle de prédilection, une acné peut aussi bien être retrouvée chez un nouveau-né (20 % d'acné néonatale), un jeune enfant ou chez un adulte (acné persistante ou acné tardive).

Le pic de fréquence et de sévérité est généralement plus précoce chez la fille (14-16 ans) que chez le garçon (17-18 ans).

Le sexe ratio est de 1, mais les femmes consultent cependant plus fréquemment que les hommes, comme pour toute affection dermatologique.

Le visage (front puis zone médio-faciale) est la zone la plus fréquemment atteinte, mais le dos et la partie antéro-thoracique peuvent également être concernés.

Concernant l'ethnicité, l'acné semble débiter plus précocement chez les personnes d'origine hispanique (vers 16 ans) que chez les personnes d'origine asiatique ou africaine, où le début des

poussées d'acné se situe généralement aux alentours de 19-20 ans. Des études récentes au niveau du front et des joues chez des femmes d'origine afro-américaine, caucasienne, hispanique et chinoise révèlent que la sécrétion sébacée est la même dans les 4 groupes, bien que le nombre de glandes sébacées soit plus faible dans le groupe chinois/hispanique que dans le groupe afro-américain/caucasien.

I.3.3 – Facteurs génétiques [12] [13] [17] [31] [32]

La notion de terrain génétique apparaît essentiellement en tant que facteur pronostique de la survenue de l'acné, car l'implication de ces facteurs génétiques n'a encore pas été précisément démontrée.

Les antécédents familiaux jouent un rôle dans la transmission de la maladie. En effet, le groupe de recherche et d'étude sur l'acné (GREA) a démontré que chez les acnéiques, 68 % ont un frère ou une sœur âgés de plus de 11 ans atteint d'acné, contre 57 % chez les non acnéiques. De plus, respectivement 16 % et 25 % des acnéiques ont un père et une mère avec des antécédents d'acné, contre 8 et 14 % chez les non acnéiques. L'étude de Ghodsi et al. en 2009 démontre donc que l'existence d'antécédents familiaux d'acné chez les parents est majoritairement corrélée à des acnés plus sévères, ayant un début plus précoce, davantage de lésions rétentionnelles et résistantes au traitement, et surtout conduisant à une rechute plus rapide de l'acné.

L'acné étant associée à une hyperséborrhée, le lien entre androgènes (testostérone et dihydrotestostérone), production de sébum et survenue d'acné est bien démontré. Ainsi, l'hyperactivité de l'enzyme 5 α -réductase qui active les androgènes, ou l'hyper-réceptivité de certains récepteurs aux androgènes sur la glande sébacée pourraient expliquer l'apparition d'une acné, car les gènes responsables de la production de sébum vont être suractivés.

I.4 – Clinique

I.4.1 – Les lésions élémentaires de l'acné

Les lésions de l'acné vont généralement coexister sur la peau à différents stades de gravité et sont souvent d'étendue variable. Elles touchent différentes régions du corps telles que le visage, le cou, le décolleté, les épaules, le dos, qui sont des zones corrélées à des régions ayant une grande quantité de follicules pilo-sébacés.

La comédogénèse et l'hyperséborrhée aboutissent rapidement à la formation d'un micro-comédon, lésion cliniquement invisible mais qui va prendre du volume et évoluer :

- soit vers une lésion non inflammatoire : comédon ouvert (point noir), ou comédon fermé encore appelé microkyste (point blanc)
- soit vers une lésion inflammatoire

I.4.1.1 – Lésions rétentionnelles [3] [4] [22] [33]

Les points noirs sont des petits bouchons cornés de 1 à 3 mm de diamètre, se manifestant sous la forme de petits éléments compacts et gras, de couleur jaunâtre avec une extrémité noire qui provient de l'oxydation des squalènes du sébum au contact de l'air. Ces comédons ouverts résultent d'un élargissement progressif de l'infundibulum du follicule pilo-sébacé qui va progressivement se remplir de sébum et de kératine mélangés à de nombreuses colonies bactériennes. Ils siègent dans les zones les plus séborrhéiques (front, nez, menton, y compris dans les conques auriculaires) mais sont rarement le siège de phénomènes inflammatoires.

Les microkystes sont de petites élevures blanches de 2 à 3 mm de diamètre qui correspondent à une accumulation de sébum, de kératine et de colonies bactériennes dans le follicule pilo-sébacé par l'obstruction du canal excréteur. Ils siègent dans les mêmes localisations que les comédons ouverts, mais sont préférentiellement situés sur les joues et le menton. Ces comédons fermés ou encore points blancs ont un devenir très variable, ils peuvent persister sous cette forme indéfiniment, ou s'ouvrir et évoluer pour former un comédon ouvert, ou bien s'éliminer à la surface cutanée, ou encore se rompre dans le derme et provoquer des réactions inflammatoires avec constitution de papules, pustules ou nodules.

I.4.1.2 – Lésions inflammatoires [3] [4] [34]

P. acnes est la bactérie responsable de cette inflammation qui se caractérise par 3 types de lésions.

Les papules sont des lésions inflammatoires d'un diamètre inférieur à 5 mm, résultant souvent d'un microkyste. Elles correspondent à de petites élevures rouges, fermes, quelquefois douloureuses et sont réparties de manière dispersée ou très rapprochée sur la peau. Ces lésions peuvent évoluer vers la résorption ou la formation de pustules.

Les pustules sont des papules recouvertes d'un point jaunâtre contenant une substance purulente jaune. Une fois rompues, ces lésions vont laisser s'écouler du pus.

Les nodules sont des lésions inflammatoires érythémateuses, profondes, douloureuses et de diamètre supérieur à environ 5 mm. Ces lésions solides sont considérées comme un élément de gravité de l'acné car leur évolution conduit fréquemment à la formation de poches qui s'abcèdent et créent des fistules, entraînant ainsi la formation de cicatrices. Les nodules sont souvent observés sur le dos et la poitrine des garçons.

I.4.1.3 – Lésions cicatricielles [3] [4]

L'évolution finale commune à tous ces processus inflammatoires de l'acné se fait vers l'apparition de cicatrices. Néanmoins, comme ces lésions sont issues de la destruction des follicules, toutes ne laisseront pas de cicatrices.

Il existe 2 types de lésions cicatricielles avec des aspects caractéristiques différents :

- les cicatrices déprimées, grêlées : atrophiques, parfois profondes (à bords nets en « pic à glace ») ou bien larges (à « l'emporte-pièce »), qui sont définitives.
- les cicatrices en relief : hypertrophiques, qui peuvent soit évoluer pour s'atténuer, soit former des chéloïdes (grosse cicatrice en relief), prédominantes sur les maxillaires et sur le tronc des garçons.

Attention à l'auto-manipulation des lésions qui peut être source de cicatrices plus ou moins profondes.

La possibilité d'évolution cicatricielle définitive d'une acné entraîne un aspect inesthétique pouvant altérer la qualité de vie du patient. C'est pourquoi il faut agir et traiter le plus rapidement possible les acnés cicatricielles car une fois les lésions en place, il est difficile de les faire disparaître ou même de les améliorer, malgré les techniques réparatrices actuelles.

I.4.2 – Les formes cliniques de l'acné

L'individualisation des formes cliniques de l'acné repose essentiellement sur la densité ou la prépondérance d'une lésion élémentaire en particulier, ainsi que sur l'étendue des lésions à la surface cutanée. Mais en pratique, c'est davantage le médecin qui va juger de la gravité, d'abord en fonction du caractère globalement visible des lésions mais aussi à partir de l'accumulation des différents échecs thérapeutiques entrepris et du degré d'acceptation psychologique de la part du patient.

I.4.2.1 – Formes bénignes [3] [34]

I.4.2.1.1 – Acné rétentionnelle

Elle associe une séborrhée à la présence de nombreux microkystes, comédons fermés et ouverts, dont la localisation est majoritaire au niveau du nez, des joues, du front, parfois même sur les épaules et dans les conques des oreilles.

I.4.2.1.2 – Acné papulo-pustuleuse

C'est la forme la plus commune de l'acné. Elle se manifeste par la coexistence d'une séborrhée, de comédons, de microkystes, de papules et de pustules, situés sur la peau du visage aux mêmes localisations préférentielles que dans l'acné rétentionnelle. Il est également possible d'en retrouver sur la poitrine et les régions scapulaires. Les papules et les pustules sont les lésions élémentaires dominantes.

I.4.2.2 – Formes sévères [34] [35] [36]

I.4.2.2.1 – Acné nodulaire

C'est la plus fréquente des acnés dites graves, cumulant toutes les lésions élémentaires (séborrhée, microkystes, comédons, papules, pustules, nodules), une atteinte systématique de la région dorsale et une évolution cicatricielle.

Cette forme d'acné débute comme une acné ordinaire au moment de la puberté mais s'étend progressivement au cou, au tronc, aux fesses et aux racines des membres. Les comédons sont généralement polyporeux, les microkystes de grande taille et les nodules fermes ou abcédés. La suppuration des nodules laisse souvent des cicatrices déprimées, quelquefois chéloïdiennes, ce qui reste un handicap social majeur du fait de la forme inesthétique de ces séquelles cutanées parfois définitives.

Ce type d'acné sévère chez l'adolescent peut persister à l'âge adulte.

I.4.2.2.2 – Acné conglobata

Plus fréquente chez l'adolescent ou le jeune adulte de sexe masculin, l'acné conglobata est une variante de l'acné nodulaire sévère.

Elle se manifeste plus volontiers sur un terrain de séborrhée importante et se caractérise par l'association de lésions élémentaires de type nodules intenses, inflammatoires et extensifs, et de comédons multipores, d'abcès et de fistules suppuratives. Cette forme sévère ne représente cependant que 0,5 à 1 % de l'acné des jeunes. Les lésions prédominent dans le dos mais sont aussi localisées sur la face, le haut des bras, la nuque. On ne retrouve pas de signes généraux, et l'évolution spontanée se ferait vers la persistance à l'âge adulte.

I.4.2.2.3 – Acné fulminans

C'est une acné nodulaire aiguë, fébrile et ulcéreuse.

Cette forme exceptionnelle et à début brutal est la plus grave, et touche préférentiellement les adolescents de sexe masculin, avec un pic de fréquence entre 13 et 18 ans. Très nombreux, les nodules inflammatoires et suppuratifs vont pouvoir évoluer vers des ulcérations hémorragiques et nécrotiques.

Les signes généraux sont marqués : fièvre de 39 à 40 °C, douleurs musculaires et articulaires, altération de l'état général, hyperleucocytose.

L'introduction de l'isotrétinoïne dans le traitement d'une acné papulo-pustuleuse peut être responsable de la survenue d'une acné fulminans.

II – Le psoriasis

II.1 – Définition [1] [39] [40] [47]

Le psoriasis est une dermatose érythémato-squameuse inflammatoire survenant sur un terrain génétique prédisposant. D'évolution chronique, elle évolue par poussées entrecoupées de rémissions, mettant en jeu certains facteurs environnementaux et des mécanismes immunologiques. La lésion typique est une plaque inflammatoire surmontée de squames blanchâtres qui se détachent pour former des pellicules.

Cette maladie cutanée est d'ordinaire bénigne dans la majorité des cas mais il existe cependant des formes graves qui pourront avoir un retentissement fonctionnel et social, ou même mettre en jeu le pronostic vital. C'est une des affections cutanées les plus fréquentes dont la chronicité des lésions qui proviennent d'anomalies dermo-épidermiques (prolifération quantitativement et qualitativement anormale des kératinocytes) et de phénomènes inflammatoires (infiltrat de lymphocytes et de polynucléaires dans le derme et l'épiderme) altère la qualité de vie de façon variable.

II.2 – Epidémiologie

II.2.1 – Prévalence [37] [38] [42]

La prévalence globale du psoriasis dans la population mondiale est estimée à environ 2 %, avec un taux qui varie énormément entre les populations et les ethnies. Les personnes atteintes semblent être plus nombreuses dans les pays d'Europe du Nord et d'Amérique du Nord d'origine caucasienne, alors que dans les ethnies amérindiennes, japonaises et noires, la maladie semble plus rare.

En effet, une étude réalisée dans les années 1980 dans les pays scandinaves montre une prévalence de 2,9 % au Danemark et de 1,4 % en Norvège, alors qu'une autre étude réalisée en 2002 en France conclut à un taux de prévalence plus élevé de l'ordre de 4,7 %, toutes formes confondues. La prévalence du psoriasis reste par conséquent mal connue car les études épidémiologiques précises sur de grands échantillons de populations sont toutefois assez rares.

II.2.2 – Age de début [38] [42] [43]

Le psoriasis est présent à tous les âges et peut apparaître à tout moment de la vie. Selon des études portant sur des échantillons importants, même s'il est variable et difficile de l'apprécier car les patients ont souvent une détermination approximative du début de leur maladie, l'âge moyen de survenue du psoriasis est en général autour de 25 à 27 ans. Les auteurs rapportent malgré tout une distribution bimodale, avec un premier pic vers l'âge de 12-27 ans et un deuxième vers l'âge de 55-60 ans.

Le sexe ratio est de 1 dans la plupart des cas, mais le début de la maladie semble apparaître plus précocement chez les femmes que chez les hommes, ainsi que dans les cas familiaux.

II.2.3 – Terrain génétique [37] [38] [39] [44]

Le psoriasis est une maladie multifactorielle dont le développement ferait intervenir des évènements extérieurs sur un terrain génétique prédisposé. En effet, cette pathologie est nettement associée à un phénomène de susceptibilité génétique, avec une atteinte familiale dans 30 à 40 % des cas lorsqu'un parent du premier degré est atteint.

Des études intrafamiliales de population ont été réalisées et ont mis en évidence les résultats suivants :

- au sein d'une même famille, l'âge de survenue de la maladie est souvent similaire pour les individus atteints.
- les patients ayant un psoriasis de début précoce auraient préférentiellement un terrain familial de psoriasis.
- le taux de transmission est significativement supérieur quand c'est le père qui est atteint.
- si aucun, 1 ou 2 ascendants sont atteints, le calcul de l'index de risque relatif de développer un psoriasis est respectivement de 0,04 ; 0,28 et 0,65.
- si les deux parents et un enfant de la même famille sont affectés, la probabilité qu'un nouvel enfant ait la même pathologie est de 50 %. En revanche, si un enfant est déjà atteint mais que ce n'est pas le cas des parents, le risque est ramené à 8 %.
- le risque est 2 à 3 fois plus grand chez les jumeaux monozygotes que chez les jumeaux dizygotes.

Les gènes de prédisposition sont multiples et sont localisés sur différents chromosomes. Le déterminant génétique majeur du psoriasis le plus constamment identifié est le locus PSOR-S1 (PSORiasis Susceptibility) situé sur le chromosome 6, où se trouve le gène HLA-Cw6 qui semble probablement associé à 35-50 % de l'hérédité de la maladie. Les autres locus tels que PSOR-S3, PSOR-S4, PSOR-S5, PSOR-S6 et PSOR-S7 ont également été mis en évidence mais de façon inconstante donc semblent de moindre valeur quant au développement du psoriasis. Le locus PSOR-S2 serait en priorité lié au rhumatisme psoriasique.

II.2.4 – Facteurs de risques extérieurs [37] [38] [45] [46]

Stress : l'implication des émotions et des traumatismes affectifs dans le déclenchement de la maladie ou l'exacerbation de poussées est fréquente, mais la relation stress/psoriasis est difficile à confirmer car les études ne permettent pas de l'établir formellement comme facteur déclenchant. Des études suggèrent que le rôle des facteurs psychologiques pourrait être plus important dans certaines formes cliniques, comme le psoriasis en plaques ou en gouttes.

Tabac : selon certaines études, la consommation de tabac avant la survenue du psoriasis constitue un risque élevé de développer la maladie, d'autant plus que la consommation tabagique est importante (supérieure à 15 cigarettes/jour). Cette théorie est particulièrement vraie pour les localisations pustuleuses palmo-plantaires, même si cette observation doit encore être confirmée car

les hypothèses physiopathologiques restent vagues. L'explication de ce phénomène serait liée à une induction de modifications morphologiques et fonctionnelles des polynucléaires neutrophiles par le tabac, ainsi qu'une modification de leur chimiotactisme entraînant leur accumulation.

Alcool : la consommation d'alcool semble également être un facteur de risque dans le psoriasis, sa consommation étant plus élevée dans les populations atteintes de psoriasis que dans la population générale dans des études cas-témoin. Le mécanisme par lequel la consommation excessive d'alcool affecte cette maladie n'est pas encore connu : stimulation des kératinocytes directement responsable des poussées ou consommation associée à une diminution de l'observance thérapeutique. Il est néanmoins certain que l'abus d'alcool va diminuer l'efficacité des traitements systémiques du psoriasis probablement en modifiant leur métabolisme. L'alcool constitue donc un facteur de gravité et de résistance thérapeutique, mais on ne peut cependant pas exclure un lien entre la consommation d'alcool et le retentissement psychologique du psoriasis.

Infections : les infections à l'origine du déclenchement du psoriasis sont celles des voies aériennes supérieures, parfois des abcès dentaires ou l'aggravation d'une infection du système urinaire, mais généralement, un traitement de l'infection aboutit à l'amélioration de l'affection cutanée. Chez les enfants en particulier, plus de 30 % des psoriasis débutent à la suite d'une affection bactérienne rhino-pharyngée (implication du streptocoque β -hémolytique). La protéine M du streptocoque β -hémolytique jouerait le rôle de superantigène. Par conséquent, ce micro-organisme serait capable d'activer une grande proportion de lymphocytes T autoréactifs qui induiraient une poussée lésionnelle psoriasique.

Médicaments : certaines classes pharmacologiques peuvent être responsables de la survenue ou de l'aggravation de psoriasis, en particulier les β -bloquants, les sels de lithium, les sartans ou les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, les antipaludéens de synthèse. De plus, certains médicaments pro-inflammatoires comme les interférons ou l'arrêt trop brutal de médicaments immunosuppresseurs tels que les corticoïdes peuvent déséquilibrer les réactions immunitaires contribuant au processus de la maladie.

II.3 – Physiopathologie

II.3.1 – Immunité cellulaire : les différents acteurs impliqués [37] [47] [49]

II.3.1.1 – Les kératinocytes

Les kératinocytes forment la première ligne de défense. Ils sécrètent de nombreuses cytokines en réaction à différents stimuli d'origine physique, chimique, biologique ou immunologique.

Certaines de ces cytokines sont capables de déclencher de façon indépendante une réaction inflammatoire et d'autres vont contrôler l'orientation de la réponse immunitaire déclenchée. C'est ainsi que l'interleukine 12 (IL-12) favorise le développement d'une réaction à médiation cellulaire en stimulant la production d'IL-2 et d'interféron- γ (IFN- γ) par les lymphocytes T. Les kératinocytes activés

par l'IL-2 produisent eux-mêmes l'interleukine-1, le TNF- α , l'interleukine-8 qui recrutent les cellules inflammatoires qui vont migrer vers la peau.

II.3.1.2 – Les lymphocytes T

Les lymphocytes T jouent un rôle capital dans le déclenchement et le maintien de l'inflammation au cours du psoriasis. Ils sont le support de la réponse immunitaire spécifique et sont caractérisées par la présence d'un récepteur membranaire spécifique de reconnaissance de l'antigène appelé TCR, associé à un complexe moléculaire CD3 impliqué dans la transduction du signal d'activation.

Le derme est colonisé par un infiltrat de lymphocytes T CD4+ associé plus tardivement à des polynucléaires neutrophiles. Par hypothèse, on peut supposer que l'interaction entre lymphocytes T et kératinocytes épidermiques va aboutir à l'activation lymphocytaire et à la production de médiateurs cytokiniques, ce qui entraîne une modification de comportement des kératinocytes en surface et donc la génération de la lésion psoriasique.

Le rôle des lymphocytes T dans la création des lésions est démontré par la grande efficacité des molécules capables de bloquer leur activation. Par exemple, les immunosuppresseurs type ciclosporine qui bloque les fonctions des lymphocytes T CD4+ et la production de cytokines qui en découle. Les anticorps CD4 sont eux efficaces dans le traitement du psoriasis par blocage de l'activation des lymphocytes T. Par ailleurs, des molécules stimulant l'activation des lymphocytes T comme l'interleukine 2 (IL-2) peuvent aggraver les lésions cutanées du psoriasis.

II.3.1.3 – Les antigènes du psoriasis

Les antigènes du psoriasis, c'est-à-dire les molécules capables d'activer les lymphocytes T spécifiques ne sont pas connus. Plusieurs hypothèses sont ainsi posées par les scientifiques.

L'inflammation étant d'origine cutanée, il est donc cohérent de penser que l'antigène est un élément normal à retrouver au niveau épidermique. Les antigènes sont reconnus de façon spécifique par les lymphocytes par l'intermédiaire d'un récepteur membranaire des lymphocytes T appelé TCR. Ces antigènes peuvent être soit des auto-antigènes classiques de nature protéique, soit des superantigènes (exogènes) de nature protéique aussi mais souvent d'origine bactérienne.

Etant donné que le psoriasis possède un terrain génétique, il est possible que les kératinocytes des patients psoriasiques surexpriment certaines molécules produites par les cellules épithéliales normales. Ce serait le cas de la psoriasine, considérée comme un potentiel autoantigène capable de déclencher une réponse lymphocytaire pour protéger la peau lors d'une agression, mais qui dans le cas d'une lésion de psoriasis va contribuer à l'entretenir. D'autre part, des lymphocytes T spécifiques de kératine ont été isolés chez des patients psoriasiques, ce qui pourrait expliquer que l'excès de kératine retrouvé dans le psoriasis entraîne une réponse lymphocytaire entretenue.

Les antigènes du psoriasis pourraient donc être des superantigènes d'origine microbienne qui activeraient une grande quantité de lymphocytes T spécifiques en permettant la liaison entre les molécules HLA et les TCR exprimant certaines régions variables spécifiques du superantigène donné. Cela implique que les infections bactériennes jouent probablement un rôle important dans la maladie psoriasique en induisant l'activation de clones de lymphocytes T autoréactifs déclenchant une poussée ou une aggravation des lésions.

II.3.1.4 – Les cytokines

Le psoriasis est une maladie inflammatoire associée à la production de nombreuses cytokines. Certaines cellules du système immunitaire qui infiltrent précocement la peau (mastocytes, macrophages, cellules dendritiques...) vont déclencher un relargage de cytokines pro-inflammatoires de type I, ce qui aboutit à la prolifération des kératinocytes responsables de la lésion psoriasique, entraînant ainsi des modifications épidermiques.

Les cellules activées produisent en effet un ensemble de cytokines pro-inflammatoires dont l'interleukine 1 (IL-1) qui active la présentation antigénique, l'interleukine 8 (IL-8) qui recrute les polynucléaires neutrophiles, et le TNF- α qui stimule la prolifération des kératinocytes.

II.3.2 – Les mécanismes immunologiques de formation des lésions

[47] [48] [49]

La physiopathologie de la maladie implique une prise en considération du mécanisme initial d'activation cellulaire caractéristique du psoriasis. Cette activation lymphocytaire dans la peau est spécifique d'antigènes et implique une interaction étroite et anormale entre lymphocytes T et kératinocytes par l'intermédiaire d'une cascade inflammatoire. Les lésions cutanées se forment parce que les kératinocytes prolifèrent et desquament d'une manière accélérée et désordonnée.

II.3.2.1 – Phase de sensibilisation

Cette phase, cliniquement muette, aboutit à la sensibilisation du patient vis-à-vis d'antigènes cutanés. Chez les sujets génétiquement prédisposés (haplotype HLA), les cellules dendritiques dermiques et/ou épidermiques servent de cellules présentatrices d'antigènes et sont capables de présenter des auto-antigènes de cellules épidermiques ou des antigènes exogènes (superantigènes) à des lymphocytes T CD4+ et/ou CD8+ spécifiques.

II.3.2.2 – Phase d'expression

Les lymphocytes T CD4+ et CD8+ activés dans le derme et l'épiderme par les cellules présentatrices d'antigènes cutanés synthétisent alors des cytokines de type I pro-inflammatoires dont l'interféron- γ et l'IL-2. Ces cytokines sont responsables de l'activation d'autres types cellulaires, notamment des kératinocytes et des cellules endothéliales.

Les kératinocytes activés par l'INF- γ et l'IL-2 vont à leur tour pouvoir jouer un rôle dans la présentation d'antigènes impliqués dans le psoriasis et vont produire un ensemble de cytokines également inflammatoires telles que l'IL-8 ou le TNF- α .

Les cellules endothéliales activées elles aussi par l'INF- γ au niveau dermique vont entraîner une surexpression de molécules d'adhérence et une vasodilatation, ce qui ralentit le flux sanguin. Par l'intermédiaire de ces molécules d'adhérence, les leucocytes circulants peuvent interagir avec les cellules endothéliales pour ensuite provoquer une infiltration des cytokines inflammatoires dans le derme, puis dans l'épiderme.

Toutes les cytokines inflammatoires produites au cours de cette phase augmentent l'activation et la prolifération anarchique des kératinocytes. Cela aboutit à l'augmentation de l'épaisseur de l'épiderme et à des anomalies de différenciation épithéliale car les kératinocytes se divisent trop vite et n'ont pas le temps de mûrir en cornéocytes (la transition entre un kératinocyte basal et une cellule cornée prend habituellement 4 à 6 semaines dans la peau normale, contre seulement quelques jours dans les plaques psoriasiques). La lésion de psoriasis est ainsi constituée et peut évoluer plusieurs semaines, voire plusieurs mois.

II.4 – Clinique

II.4.1 – Caractéristiques cliniques du psoriasis [37] [39] [40] [49]

La lésion élémentaire dans le psoriasis est une lésion érythémato-squameuse de forme arrondie ou ovale, aux bordures nettes et bien délimitées.

La couche squameuse superficielle est de couleur blanchâtre, et présente une surface lisse ou rugueuse, légèrement en relief par rapport à la peau saine voisine. Les squames sont sèches, de dimension et d'épaisseur inégales, soit petites et fines ou au contraire larges et épaisses formant une véritable carapace. La tâche érythémateuse de couleur rosée à rouge foncé est située sous la couche squameuse.

Le grattage des squames à la curette montre un blanchiment initial de la lésion (« signe de la bougie »), puis après le décollement de la squame et si le grattage est poursuivi, il s'ensuit une apparition de petites gouttelettes de sang par abrasion des papilles dermiques hypervasculaires (« signe de la rosée sanglante »).

Le nombre de lésions est variable mais il existe rarement une lésion unique. L'atteinte est généralement bilatérale et symétrique. Les localisations préférentielles, très caractéristiques de la maladie, sont surtout les surfaces exposées aux contacts extérieurs, donc aux frottements : les coudes, les genoux, la région lombo-sacrée, le cuir chevelu. Les plaques cutanées peuvent également atteindre les muqueuses (buccale, génitale) et les ongles. Classiquement, les lésions de psoriasis ne sont pas ou peu prurigineuses, mais la présence d'un prurit n'est pas rare (jusqu'à 50 % des cas).

L'évolution peut être variable, avec une rémission (particulièrement chez les enfants), une stabilité ou une évolutivité avec phénomène d'aggravation et extension rapide des lésions.

II.4.2 – Les différents types de psoriasis [37] [40] [41]

La morphologie des lésions permet de distinguer des formes différentes selon l'aspect et la sévérité des plaques, et selon la région atteinte.

La sévérité du psoriasis est évaluée selon trois critères, avec par ordre d'importance : le retentissement sur la qualité de vie (évalué par différents questionnaires tels que le DLQI : Dermatology Life Quality Index, le questionnaire de Beck...), la résistance du psoriasis aux différents traitements, et l'étendue des lésions. L'évaluation des surfaces atteintes et leur évolution sous traitement sont calculées par le score PASI (Psoriasis Area Severity Index) et la règle de Wallace (la paume d'une main représente 1 % de la surface corporelle et permet de mesurer l'étendue des surfaces atteintes par la maladie).

II.4.2.1 – Le psoriasis en plaques

Le psoriasis en plaques est la forme la plus fréquemment rencontrée (plus de 80 % des cas). Les lésions sont bien limitées, rondes ou ovalaires pouvant débiter par une macule ou papule érythémateuse qui va progressivement s'étendre pour former la plaque psoriasique à squames blanchâtres plus ou moins épaisses. Dans les formes très inflammatoires, les squames peuvent être minimes et l'érythème prédominant.

II.4.2.2 – Le psoriasis en gouttes

Dans ce type de psoriasis, au lieu de plaques ovalaires bien définies, les lésions se caractérisent sous la forme de petites gouttes d'un diamètre de 2 à 10 mm, localisées essentiellement au niveau du tronc. Classiquement, il survient suite à une infection à streptocoque de type β -hémolytique, et peut être un des modes de révélation du psoriasis, surtout chez les enfants

II.4.2.3 – Le psoriasis inversé (psoriasis des plis)

Lorsque le psoriasis, au lieu d'apparaître sur les faces d'extension, se développe dans les plis, on parle de psoriasis inversé. Les lésions touchent préférentiellement le pli interfessier, les zones sous-mammaires, l'ombilic (très caractéristique) et plus rarement les plis inguinaux et la région génitale, les creux poplités, le conduit auditif externe et mêmes les espaces interdigitaux.

Il se traduit sous forme d'un intertrigo chronique, dont l'éruption est constituée d'une squame-croûte rouge, humide, bien limitée et peu squameuse.

II.4.2.4 – Le psoriasis palmo-plantaire

Cliniquement, ces lésions affectant les paumes des mains et les plantes des pieds sont le plus souvent bilatérales et se présentent sous la forme de pustules stériles localisées sur une base

érythémateuse plus ou moins squameuse. Les complications sont surtout des gênes du mouvement de la main ou de la marche car les lésions peuvent s'accompagner de fissures profondes et douloureuses. Cette atteinte est fréquemment associée à l'atteinte unguéale du psoriasis, et dans 25 % des cas à des lésions typiques de psoriasis.

II.4.2.5 – Le psoriasis pustuleux généralisé

Le psoriasis pustuleux généralisé débute brutalement avec altération de l'état général, fièvre à 40°C et apparition de vastes placards érythémateux rouge vif de grande taille se couvrant de pustules superficielles. Ces placards légèrement œdémateux et peu ou pas squameux surviennent sur de la peau saine ou sur des lésions anciennes de psoriasis. L'évolution est parfois grave, pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

Partie 2 : Les
différents traitements
de ces pathologies
dermatologiques

I – Les traitements de l'acné

I.1 – Les traitements locaux

I.1.1 – Les rétinoïdes topiques [4] [8] [16] [52] [54] [56]

Présentation :

Cette famille est représentée par 3 molécules :

- l'acide rétinoïque trans ou vitamine A acide ou trétinoïne, disponible sous forme de gel, crème ou de solution à différentes concentrations : 0,025 %, 0,05 % et 0,1 %. Les spécialités sont retrouvées sous le nom de Ketrel® crème 0,025 %, Locacid® crème 0,025 % et solution 0,1 %, Effederm® crème 0,025 % et solution 0,025 %, Erylik® gel 0,025 % (avec 4 % d'érythromycine).
- l'isotrétinoïne topique ou acide 13 cis-rétinoïque disponible sous forme de gel dosé à 0,05 % (Roaccutane®).
- l'adapalène, rétinoïde synthétique dérivé de l'acide naphthoïque, disponible sous forme de crème ou de gel à la concentration de 0,1 % (Differine®).

Mode d'action :

Les rétinoïdes topiques sont des molécules lipophiles qui possèdent des propriétés kératolytiques et anti-rétentionnelles. Par l'intermédiaire de plusieurs mécanismes, ils vont agir sur la lésion acnéique présente à la surface de la peau. En effet, ils modulent la prolifération des kératinocytes et entraînent leur différenciation, ce qui permet la fonte et l'expulsion des comédons et des microkystes. De plus, ils agissent sur les molécules d'adhésion (intégrines) et permettent de diminuer la cohésion du bouchon corné. En empêchant la formation du micro-comédon qui est la lésion initiale de toute lésion acnéique, les rétinoïdes topiques vont également agir sur les lésions cliniquement invisibles ce qui participe à la prévention de la récurrence avec un traitement d'entretien.

Il a été plus récemment montré que les rétinoïdes ont aussi une action sur l'inflammation de l'acné, en diminuant la concentration d'acides gras libres produits par l'action lipasique de *P. acnes* sur les triglycérides du sébum et par inhibition du chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles.

La trétinoïne agit spécifiquement au niveau du bouchon corné en augmentant le renouvellement des cellules épithéliales et en diminuant l'épaisseur de la couche cornée pour qu'elle se détache et s'élimine avec le sébum. Cependant, en augmentant la perméabilité du canal pilo-sébacée aux substances inflammatoires (acides gras libres et polynucléaires neutrophiles) produites par l'action lipasique de *P. acnes* sur le sébum, la trétinoïne accélère l'évolution des papulo-pustules. Cette poussée inflammatoire du début de traitement peut être évitée en y associant un antibiotique local tel que l'érythromycine.

L'isotrétinoïne exerce une action kératolytique légèrement plus faible que celle de la trétinoïne, car son affinité pour les récepteurs de l'acide rétinoïque est moindre. Cependant, une partie

de cet isomère-cis va se transformer en trétinoïne – sa forme active - au niveau cellulaire pour augmenter son action. Son effet sébosuppresseur est moins important par rapport à l'effet retrouvé par voie générale car en topique, l'isotrétinoïne ne permet pas de réduire la taille de la glande sébacée. Par contre, son effet anti-inflammatoire est proche de celui obtenu avec le peroxyde de benzoyle, qui reste le traitement de référence par rapport à l'activité anti-inflammatoire.

L'adapalène possède une double action :

- « rétinoïde-like » par liaison aux mêmes récepteurs nucléaires, cette molécule va diminuer la cohérence des cellules de l'épithélium cornéen pour en moduler la kératinisation, et donc empêcher un phénomène de rétention sébacée.
- anti-inflammatoire en bloquant les phénomènes inflammatoires induit par l'action lipasique de *P. acnes* sur les triglycérides du sébum contenu dans le follicule pilo-sébacée.

Indications et posologies :

Les rétinoïdes topiques sont le traitement de première intention dans les acnés à prédominance rétentionnelle, mais ils sont aussi prescrits dans les acnés inflammatoires de sévérité moyenne et les acnés mixtes.

Ils s'appliquent le soir en couche mince sur toute la surface cutanée atteinte par l'acné. Le traitement doit être poursuivi pendant 4 à 6 mois.

La trétinoïne doit être appliquée tous les soirs en traitement d'attaque, puis 2 à 3 fois par semaine en traitement d'entretien, dans les cas d'acnés comédonienne ou microkystique (rétentionnelles) et pendant environ 4 mois pour obtenir un effet thérapeutique. Si les lésions ne sont pas inflammatoires elle est prescrite seule, ou en cas de signes inflammatoires associés, la prescription de traitements anti-inflammatoires locaux ou généraux est complémentaire. Les gels et les crèmes sont préférés sur le visage alors que les solutions (dont l'excipient est alcoolique) sont réservées aux lésions du dos.

L'isotrétinoïne est indiquée dans l'acné à prédominance rétentionnelle à composante inflammatoire modérée. Avec 1 à 2 applications par jour pendant environ 3 mois, elle est utilisée en relai des traitements par isotrétinoïne orale ou en cas de récurrence. Son action kératolytique étant moindre que celle de la trétinoïne, elle présente l'intérêt d'être moins irritante pour la peau.

L'adapalène convient aux acnés mixtes à la fois rétentionnelles et inflammatoires (90 % des acnés). La posologie est d'une application chaque soir pendant 3 à 6 mois. Si les lésions sont étendues au visage et au tronc, on y associe un antibiotique par voie générale (cycline).

Effets indésirables :

Les rétinoïdes sont principalement responsables de phénomènes irritatifs tels qu'érythème, desquamation fine avec sécheresse cutanée, sensation de brûlure ou de picotement qui sont fréquents en début de traitement (jusqu'à 60 % des cas). Le risque étant proportionnel à la

concentration utilisée, il faut débiter le traitement par la plus petite concentration et espacer les applications, puis en fonction de la tolérance, le rythme d'application pourra être augmenté. Cet effet asséchant est moins marqué avec l'adapalène qu'avec la trétinoïne et l'isotrétinoïne. Les crèmes sont en général moins irritantes que les gels ou les lotions.

Le risque tératogène des rétinoïdes en usage local doit être pris en considération, car malgré une application topique, un passage systémique faible a été démontré, leur utilisation est donc à déconseiller pendant la grossesse. En revanche il n'est pas nécessaire de leur associer une contraception systématique comme pour l'isotrétinoïne orale et l'exposition aux rétinoïdes topiques en début de grossesse ne justifie pas l'interruption de la grossesse. En cas d'allaitement, l'application sur les seins est à proscrire.

Ils sont photosensibilisants mais le risque de phototoxicité reste minime car l'application se fait le soir, d'autant plus qu'ils sont inactivés par la lumière. En cas d'exposition au soleil, appliquer un écran solaire haute protection le matin car la diminution de la couche cornée provoquée par le rétinoïde augmente la sensibilité au soleil.

Précautions d'emploi :

Lors de l'application de ces produits, il conviendra de respecter certaines précautions : tester la sensibilité individuelle du patient par applications répétées sur une petite surface (touche d'essai), appliquer ces produits sur une peau bien sèche et si possible 15 à 30 minutes après la toilette au savon car la peau est alors beaucoup plus sensible aux effets irritatifs, éviter une exposition au soleil, utiliser des produits de toilette anti-irritants et une crème hydratante (à appliquer de préférence le matin), et se laver les mains après application.

I.1.2 – Le peroxyde de benzoyle [13] [16] [51] [52] [54] [55]

Présentation :

Le peroxyde de benzoyle se présente sous forme de gel et de crème à des concentrations de 2,5 %, 5 % et 10 %.

On retrouve entre autres : Curaspot® gel 5%, Papclair® gel 5 %, Cutacnyl® gel 2,5%, 5%, 10%, Eclaran® gel 5 %et 10 %, Effacné® gel 2,5%, Pannogel® gel 10 %, Panoxyl® gel 5 % et 10 %.

En association stable avec un rétinoïde topique (l'adapalène à 0,1 %), le peroxyde de benzoyle dosé à 2,5 % a montré une efficacité et une bonne tolérance dans de récentes études (Epiduo®), ainsi qu'une meilleure observance du traitement.

Mode d'action :

Le peroxyde de benzoyle est un topique antibactérien notamment vis-à-vis de *P. acnes* par une activité anti-inflammatoire indirecte, mais il possède aussi une légère action kératolytique lui

conférant également une activité antirétentionnelle (cependant moindre que celle des rétinoïdes topiques).

Au contact de la peau, le peroxyde de benzoyle lipophile pénètre dans le follicule pilo-sébacé. Il se transforme alors en acide benzoïque et en oxygène natif qui va empêcher le développement de la bactérie anaérobie *P. acnes*, d'où une nette diminution du nombre de la bactérie à la surface de la peau et dans le canal folliculaire. Son action anti-inflammatoire se fait donc par oxydation cellulaire non spécifique, ce qui n'induit pas de résistance bactérienne. Le peroxyde de benzoyle est aussi kératolytique en réduisant la comédogénèse au niveau des couches cutanées externes, donc en inhibant la production de sébum et en augmentant son excrétion, ce qui diminue de façon significative le nombre de lésions rétentionnelles.

Indications et posologies :

Il est utilisé dans les acnés légères à prédominance inflammatoire ou modérément rétentionnelles. Pour le visage, les dosages à 2,5 % et 5 % sont suffisants, mais pour le dos, on préfère les dosages à 5 % ou 10 %.

L'application thérapeutique se fait le soir, non seulement sur les lésions papulo-pustuleuses mais également sur l'ensemble des zones habituellement atteintes pour prévenir l'apparition de nouvelles lésions inflammatoires. En traitement d'attaque, le peroxyde de benzoyle est appliqué 1 fois par jour en commençant par les dosages les plus faibles afin d'en améliorer la tolérance, puis en traitement d'entretien, le nombre d'applications est diminué à 1 à 3 par semaine.

Effets indésirables :

Les effets indésirables sont représentés majoritairement par des réactions locales dues à une irritation cutanée : sensation de desquamation et sécheresse cutanée, érythème, sensation de brûlure, ou dues à une phototoxicité par exposition au soleil. Pour pallier à ces effets irritatifs, il peut être intéressant d'espacer les applications en début de traitement (un soir sur deux) et d'utiliser les concentrations les plus faibles qui semblent aussi efficaces. Un eczéma de contact allergique (sensibilisation aux peroxydes) peut être rarement retrouvé (1 à 2 % des cas), contre-indiquant définitivement l'utilisation chez ces personnes. Le peroxyde de benzoyle est aussi responsable d'une décoloration des textiles (vêtements, linge de toilette, literie) et des phanères (cheveux, poils) du fait de son effet peroxydant.

Précautions d'emploi :

Les précautions d'emploi sont importantes à respecter lors de l'application de cette molécule : tester la sensibilité individuelle du patient par applications répétées sur une petite surface (touche d'essai), proscrire une exposition au soleil ou aux rayons UV (lampes à bronzer) ou le cas échéant, appliquer un écran solaire haute protection le matin, utiliser une crème anti-irritante et hydratante (à appliquer de préférence le matin), et se laver les mains après application.

Le peroxyde de benzoyle ne doit pas être appliqué en même temps que la trétinoïne et/ou l'érythromycine (inactivation de ces derniers par oxydation) donc il conviendra d'utiliser un produit le matin et l'autre le soir en cas de prescription associée.

Il est préférable de ne pas l'utiliser au cours de la grossesse ou de l'allaitement par mesure de précaution.

I.1.3 – Les antibiotiques locaux [3] [16] [52] [54] [56]

Présentation :

Les antibiotiques locaux sont représentés par deux molécules :

- l'érythromycine disponible sous forme de gels ou lotions dosés à 4 % : Erythrogel® gel 4 %, Erythromycine Bailleul® solution 4 %, Eryfluid® lotion 4 %, Eryacné® solution 4 %
- la clindamycine sous forme de lotion dosée à 1 % avec tampon applicateur : Clindafluid® 1 %, Dalacine T Topic® 1 %, et de gel dosé a 1 % : Zindacline®, Zanea®

Mode d'action :

Les antibiotiques topiques agissent à la fois par un mécanisme antibactérien et anti-inflammatoire, mais n'ont pas d'activité anti-séborrhéique.

L'activité anti-inflammatoire (moindre que celle du peroxyde de benzoyle) se manifeste essentiellement par une inhibition du chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles, mais aussi par réduction de l'activité lipasique de la bactérie *P. acnes* responsable de la transformation des triglycérides du sébum en acides gras irritants, ce qui permet une diminution du pourcentage d'acides gras libres pro-inflammatoires dans les lipides situés en surface et dans les follicules pilo-sébacés. L'érythromycine et la clindamycine ont une efficacité certaine et équivalente sur les lésions inflammatoires (diminution d'environ 20 à 30 %).

Leur léger effet comédolytique est cependant partiel et indirect, en réduisant la quantité de *P. acnes*, et est légèrement supérieur avec la clindamycine qu'avec l'érythromycine.

Indications et posologies :

La cible des antibiotiques locaux sont les lésions inflammatoires de l'acné (papules et pustules). Ils sont donc indiqués dans les acnés inflammatoires modérées.

Les applications doivent se faire 1 à 2 fois par jour en massages légers au niveau des lésions, pour une durée de traitement de 1 à 3 mois.

Effets indésirables :

La tolérance des antibiotiques locaux est en général très bonne, l'effet secondaire le plus fréquent étant une irritation cutanée avec érythème et sécheresse, le plus souvent d'intensité minimale et lié à l'excipient alcoolique.

De rares cas de colites pseudomembraneuses ont été mentionnés avec la clindamycine (passage transcutané possible), ainsi que des possibilités de manifestations allergiques.

Le problème posé par leur utilisation est l'émergence de souches résistantes de *P. acnes*. Il est donc déconseillé d'utiliser ces antibiotiques locaux seuls et sur des périodes de plus de 3 mois, et c'est pourquoi ils devront être associés au peroxyde de benzoyle ou aux rétinoïdes topiques afin de limiter ces résistances. L'association de traitements antibiotiques par voie locale et par voie générale n'est pas recommandée, en raison du risque majoré de résistances bactériennes et de l'absence d'efficacité prouvée d'une telle association.

Précautions d'emploi :

Celles-ci sont principalement : se laver les mains après application, ne pas les appliquer à proximité des yeux, de la bouche ou des muqueuses, ni sur une peau trop lésée (excoriation) ou après un rasage ou une épilation.

Par mesure de précaution, l'utilisation de la clindamycine par voie locale est déconseillée pendant la grossesse, mais l'utilisation de l'érythromycine par voie locale est possible.

I.1.4 – L'acide azélaïque [3] [50] [52]

Présentation :

L'acide azélaïque est commercialisé sous forme de crème à 20 % (Skinoren®) et de gel à 15 % (Finacea®).

Mode d'action :

Il s'agit d'un acide dicarboxylique qui était utilisé dans un premier temps pour son activité dépigmentante. Cette molécule possède une action bactériostatique sur *P. acnes*, ainsi que des propriétés kératolytiques (réduction de la prolifération des kératinocytes) et anti-inflammatoires faibles à modérées.

Indications et posologies :

Il peut être proposé dans les formes d'acnés légères à modérées, qu'elles soient rétentionnelles ou inflammatoires, mais surtout dans l'acné papulo-pustuleuse du visage.

L'application se fait deux fois par jour, le matin et le soir en massant légèrement au niveau des lésions. L'amélioration survient habituellement au bout de 4 à 8 semaines et le traitement doit être poursuivi plusieurs mois pour obtenir un résultat optimal.

Effets indésirables :

L'acide azélaïque peut être responsable de phénomènes d'irritation cutanée transitoires lors de son utilisation en début de traitement (érythème, desquamation, sensation de brûlure voire prurit), mais le risque est plus faible qu'avec les rétinoïdes topiques et le peroxyde de benzoyle. Très rarement (< 1 % des cas), il peut y avoir apparition de dermatite de contact, d'œdème facial ou d'hypopigmentation.

Précautions d'emploi :

Il conviendra de bien se laver les mains après usage, de ne pas en appliquer au niveau du contour de l'œil et des muqueuses, et d'espacer les applications en cas de phénomènes irritatifs trop importants.

Il n'est pas contre-indiqué pendant la grossesse, le passage systémique lors d'une application locale étant considéré comme faible, mais par mesure de précaution en l'absence de données cliniques, il est préférable de ne pas l'utiliser au cours de la grossesse.

I.2 – Les traitements généraux

Lorsque l'acné est d'intensité moyenne ou importante, les topiques anti-acnéiques se révèlent insuffisants et un traitement per os est recommandé. Le choix du traitement se fera en fonction de plusieurs éléments tels que :

- le terrain du patient : âge, sexe, antécédents médicaux, mode de vie
- l'aspect et la sévérité de l'acné
- la durée d'évolution et la réponse aux traitements précédents
- les contre-indications éventuelles

I.2.1 – Les antibiotiques per os : cyclines [3] [4] [52] [57] [58]

Présentation :

Ce sont des tétracyclines de 2^{ème} génération, semi-synthétiques :

- Doxycycline : dosage à 50 mg et 100 mg (Tolexine Gé®, Doxy Gé®, ...)
- Limécycline : dosage à 150 mg et 300 mg (Tetralysal®)
- Minocycline : dosage à 100 mg (Minolis Gé®, Zacnan®...). En raison du risque d'effets indésirables rares mais graves (syndrome d'hypersensibilité, hépatite, auto-immunité), il n'est pas recommandé d'utiliser la minocycline en 1^{ère} intention, mais seulement de manière

exceptionnelle avec une prescription hospitalière, uniquement en cas d'échec des autres cyclines et d'impossibilité d'utilisation de l'isotrétinoïne orale (cf. Annexe 1).

Mode d'action :

Les cyclines utilisées dans le traitement de l'acné possèdent un double mécanisme d'action :

- Une action bactériostatique, par inhibition de la prolifération bactérienne de *P. acnes*
- Une action anti-inflammatoire prononcée, par inhibition de la production de lipases par le *P. acnes*, donc en empêchant l'accumulation d'une trop grande concentration d'acides gras libres pro-inflammatoires transformés à partir des triglycérides du sébum ; mais également en inhibant le chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles au niveau du follicule pilo-sébacé et leur production de radicaux libres, et en modulant la production de cytokines pro-inflammatoires par les kératinocytes.

Indications et posologies :

Les cyclines sont utilisées en première intention dans les acnés à prédominance inflammatoire (papulo-pustuleuses) moyennes à sévères, ainsi que dans la composante inflammatoire des acnés mixtes.

Le traitement d'attaque pour la doxycycline est de 100 mg/jour pendant 10 à 15 jours puis 50 mg/jour pendant 3 mois minimum. Pour la limécycline, traitement d'attaque de 300 mg/jour pendant 10 à 15 jours puis 150 mg/jour pendant au minimum 3 mois.

L'apparition de résistances bactériologiques contre le *P. acnes* incite à utiliser ces cyclines sur une durée courte (entre 4 et 6 mois maximum), et en association avec un traitement local (peroxyde de benzoyle par exemple). Au-delà de cette période de traitement, l'efficacité obtenue avec la cycline orale pourra être maintenue par un traitement local (peroxyde de benzoyle, acide azélaïque, rétinoïde topique).

Effets indésirables et contre-indications :

Les effets indésirables sont ceux habituellement retrouvés lors de l'utilisation d'une tétracycline :

- Une photosensibilité cutanée dose-dépendante, plus fréquemment due à la doxycycline, qui impose de prendre le traitement le soir et d'éviter de s'exposer au soleil sans protection solaire.
- Des troubles digestifs : signes fonctionnels variés (brûlure épigastriques, nausées et surtout diarrhées par modification de la flore intestinale), candidoses digestives et génitales. La doxycycline peut entraîner une ulcération œsophagienne avec séquelles cicatricielles (il est recommandé de prendre le comprimé au milieu ou après le repas avec une quantité suffisante de liquide et d'attendre au moins une heure avant de se coucher).
- Des dyschromies dentaires (coloration de la dentine ou de l'émail en jaune) ou une hypoplasie de l'émail dentaire, contre-indiquant la prescription de cyclines chez l'enfant de moins de 8

ans et chez la femme enceinte à partir du second trimestre (déconseillée par mesure de précaution au 1^{er} trimestre).

- L'association des cyclines avec l'isotrétinoïne est contre-indiquée à cause du risque de survenue d'hypertension intracrânienne, et des cyclines avec le zinc également à cause du risque de chélation.

Précautions d'emploi :

En cas de contre-indication aux cyclines, les macrolides tels que l'érythromycine orale (1 g/jour) peuvent être une alternative, en association avec des traitements locaux (peroxyde de benzoyle ou rétinoïde topique, ou les deux). Selon l'ANSM, les macrolides ont également montré leur efficacité, mais le problème des résistances bactériennes acquises au cours de traitements prolongés conduit à ne pas recommander leur utilisation en première intention dans cette indication, car cet antibiotique se prête moins aux traitements prolongés. Ils devraient donc constituer une alternative dans les acnés où les cyclines sont contre-indiquées : allergies aux cyclines, enfant, grossesse.

Concernant cette résistance aux antibiotiques : il se développe de plus en plus de souches de *P. acnes* résistantes aux cyclines, impliquant d'une part une diminution de l'efficacité de ces antibiotiques sur l'acné, d'autre part une augmentation du risque d'infections graves à germes multi-résistants. De façon à éviter au maximum l'émergence de ces résistances, il faut éviter d'utiliser une antibiothérapie par voie générale sur une période prolongée (4 à 6 mois maximum), toujours utiliser le même antibiotique si plusieurs cures sont nécessaires, éviter l'association antibiotique local et antibiotique général. Il est également recommandé d'associer un traitement local à une antibiothérapie générale : soit le peroxyde de benzoyle afin d'augmenter l'efficacité sur les lésions inflammatoires et limiter l'apparition de résistances bactériennes ; soit un rétinoïde local afin d'améliorer l'efficacité sur les lésions rétentionnelles et également sur les lésions inflammatoires pour l'adapalène.

I.2.2 – Le zinc [3] [4] [52]

Présentation :

La forme utilisée est le gluconate de zinc. Il est disponible sous forme de gélules ou ampoules dosées à 15 mg : Effizinc® gélules, Rubozinc® gélules, Granions de zinc® ampoules buvables.

Mode d'action :

Le gluconate de zinc agit suivant différents mécanismes d'action tels que :

- Action anti-inflammatoire par inhibition du chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles et en favorisant le métabolisme des acides gras libres
- Action sur la composante hormonale par inhibition de l'activité 5 α -réductase
- Action antibactérienne en inhibant la prolifération de *P.acnes*

Cependant son action reste modérée par rapport aux autres molécules. Il est donc plutôt utilisé en tant que traitement d'appoint ou traitement de fond, et reste une bonne alternative chez les femmes

enceintes (mais par principe de précaution, il est préférable d'attendre le début du second trimestre avant de le prescrire), ou en période estivale car il n'induit pas de photosensibilisation.

Indications et posologies :

C'est une molécule prescrite en cas d'acné inflammatoire superficielle mineure à modérée.

La posologie recommandée est de 30 mg/jour en 1 seule prise, le matin à jeun ou le soir au coucher (2 gélules ou 2 ampoules à 15 mg) pendant 3 mois, ramené ensuite à 15 mg/jour (1 gélule ou 1 ampoule) jusqu'à guérison. Généralement, le traitement doit durer au moins 6 mois.

Effets indésirables :

Le principal effet indésirable retrouvé avec cette molécule est la survenue de troubles digestifs tels que nausées, douleurs abdominales, diarrhées qui sont de faible intensité et spontanément résolutive. Dans ce cas, la prise de zinc peut se faire au moment du repas pour limiter ces effets, pour ensuite repasser à une prise le soir au coucher dès la résolution des troubles, ou bien il est possible de diminuer la posologie à 15 mg/jour jusqu'à disparition des troubles.

Précautions d'emploi :

La prise doit toujours se faire à distance des repas pour éviter une diminution de son absorption par le bol alimentaire et pour éviter d'interagir avec certains aliments riches en phytates (maïs, pain complet, soja...).

L'association aux pansements gastriques et aux médicaments à base de calcium ou de fer doit être évitée (risque de chélation). De même, il ne faut pas associer zinc et tétracyclines.

I.2.3 – L'hormonothérapie [4] [16] [50] [52] [59] [60] [61]

Présentation :

Les hormones vont jouer un rôle dans le traitement de l'acné puisque les androgènes stimulent la sécrétion sébacée, mais à condition d'utiliser des hormones ayant une action anti-androgénique.

L'association de l'éthinylestradiol 35 µg et d'un progestatif anti-androgénique (acétate de cyprotérone 2 mg) retrouvée dans la Diane35® et ses génériques a récemment été l'objet d'une suspension d'AMM par l'ANSM en janvier 2013, et d'un retrait du marché en mai 2013 (cf Annexe 2). L'AMM de Diane35® ne concernait que le traitement de l'acné (et non une action contraceptive), mais elle était très souvent prescrite aux jeunes femmes acnéiques désireuses d'une contraception, ce qui a conduit les médecins à la prescrire trop largement. Cette décision basée sur des données de pharmaco-épidémiologie a démontré que compte tenu de leur efficacité modérée dans le traitement de l'acné et de leur risque thromboembolique veineux équivalent à une pilule de 3^{ème} génération, le rapport bénéfice/risque de Diane35® et de ses génériques a été considéré comme défavorable.

Depuis janvier 2014, l'ANSM et la Commission Européenne ont réévalué cette AMM qui est maintenant uniquement restreinte au traitement de 2^{ème} intention de l'acné modérée à sévère dans un contexte d'hyperandrogénie et/ou d'hirsutisme chez les femmes en âge de procréer (après échec d'un traitement topique ou d'un traitement antibiotique systémique), tout en précisant que les spécialités Diane35® et ses génériques ont une action contraceptive et qu'elles ne doivent pas être prescrites en même temps qu'un autre contraceptif hormonal (cf Annexe 3).

L'association de l'éthinylestradiol et d'un progestatif faiblement androgénique ou légèrement non-androgénique (3^{ème} génération : gestodène, désogestrel, norgestimate, ou 4^{ème} génération : acétate de chlormadinone, drospirénone, diogénest) permet le traitement hormonal de la femme acnéique désirant une contraception. A savoir que seules Triafemi® et Tricilest® contenant le progestatif norgestimate ainsi que Jasmine® et Jasminelle® contenant le progestatif drospirénone ont actuellement une AMM dans la contraception et l'acné mineure à modérée chez la femme.

Mode d'action :

Ces pilules ont un effet anti-androgénique par l'intermédiaire de deux mécanismes qui se potentialisent :

- Grâce à l'œstrogène (éthinylestradiol) : par un effet anti-gonadotrope qui s'oppose à la production ovarienne d'androgènes et par une augmentation de la SHBG plasmatique qui va diminuer la fraction libre de testostérone circulante utilisable par les cellules du follicule pilo-sébacé.
- Grâce aux progestatifs : le progestatif bloque la liaison de la DHT et de son récepteur cytosolique par fixation compétitive sur les récepteurs aux androgènes de la glande sébacée et diminue également l'activité de la 5 α -réductase, donc la transformation de la testostérone en DHT.

Indications et posologies :

L'hormonothérapie est indiquée dans les acnés mineures à modérées chez la femme.

La prise de Diane35® est de 1 comprimé par jour à commencer le premier jour des règles et à prendre pendant 21 jours consécutifs, à heure fixe. Entre chaque plaquette de 21 comprimés, un arrêt de 7 jours s'impose, puis le 8^{ème} jour correspond à la reprise d'une nouvelle plaquette.

L'efficacité est assez lente à apparaître, avec un délai d'action de 3 à 6 mois, le maximum d'efficacité étant à 1 an de traitement continu.

Effets indésirables :

La tolérance du traitement hormonal est en général assez bonne, mais il peut y avoir des effets indésirables comme avec les autres œstroprogestatifs tels que : nausées, vomissements, mastodynies, prise de poids, céphalées, asthénie, problèmes cardiovasculaires et

thromboemboliques...liés au fait que l'activité progestative de cette faible dose d'acétate de cyprotérone ne contrebalance pas toujours les 35 µg d'éthinylestradiol.

Précautions d'emploi :

Avant toute prescription de contraceptifs oraux ainsi que toute prescription de Diane35® même si elle n'a pas l'AMM dans la contraception, il est nécessaire de rechercher les contre-indications que sont les antécédents de thrombose veineuse personnels ou familiaux, les troubles congénitaux de l'hémostase (dosage de l'antithrombine III et de la protéine C) et le cancer du sein. Un bilan avec prise de tension artérielle, bilan lipidique (cholestérol et triglycérides) et une surveillance gynécologique est également nécessaire tous les ans.

Il vaut mieux éviter de prescrire Diane35® s'il existe un tabagisme important ou une hypercholestérolémie du fait de son dosage relativement élevé en éthinylestradiol, ce qui majore le risque thromboembolique.

I.2.4 – Les rétinoïdes systémiques : l'isotrétinoïne

L'isotrétinoïne est un traitement très efficace dans les formes sévères d'acné, pour lesquelles elle constitue un traitement curatif dans la majorité des cas. En effet, elle induit une atrophie de la glande sébacée, une réduction de la sécrétion de sébum, une diminution de l'hyperkératinisation du canal sébacé, tout en réduisant l'inflammation locale.

Son efficacité est selon toute vraisemblance supérieure à celle des autres traitements par voie locale ou générale mais en raison de ses effets secondaires, et en particulier à cause du risque tératogène, sa prescription reste réservée aux acnés sévères et résistantes aux autres traitements bien conduits. Il est impératif de respecter les recommandations associées à la prescription afin de diminuer la part évitable des effets indésirables, notamment la contre-indication absolue de prescription chez la femme en âge de procréer sauf si toutes les conditions du Programme de Prévention des Grossesses sont respectées.

Cette molécule sera détaillée dans la Partie 3 lors du focus sur les rétinoïdes systémiques.

II – Les traitements du psoriasis

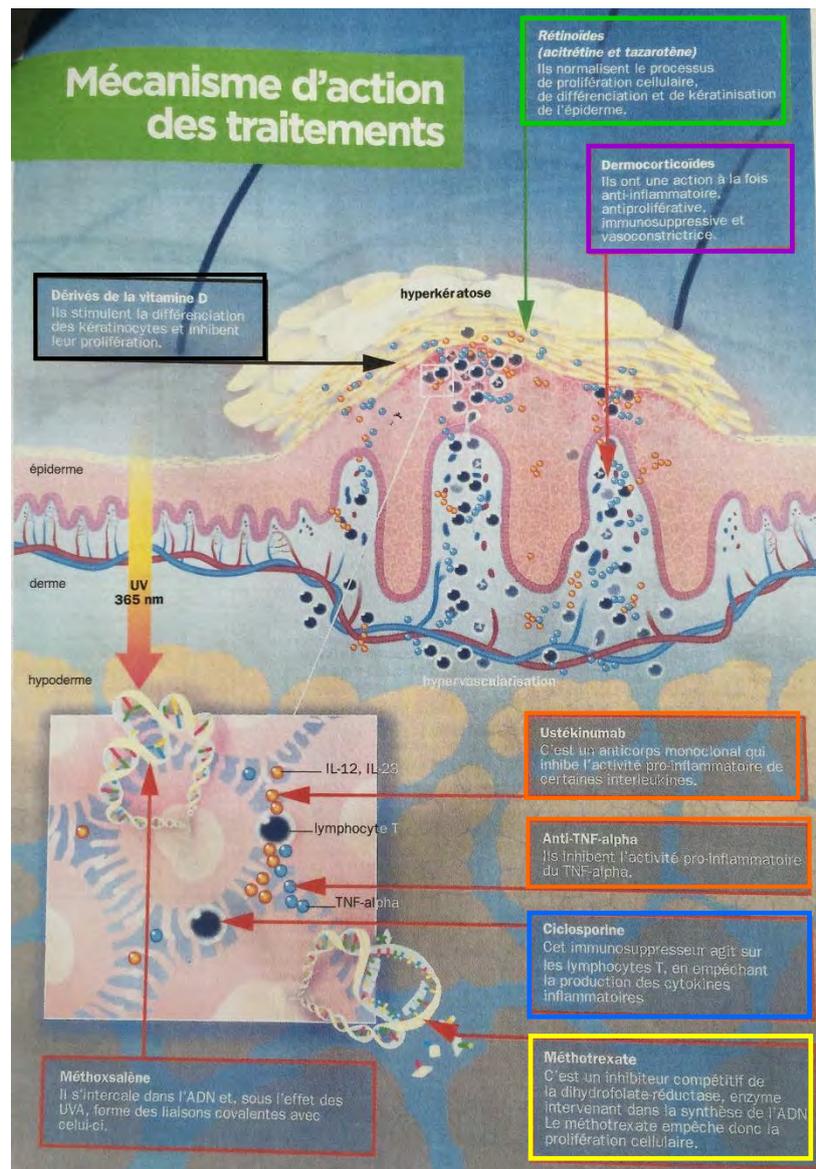


Figure 6 : Mécanismes d'action des différents traitements du psoriasis [94]

II.1 – Les traitements locaux

II.1.1 – L'hydratation cutanée [37] [40] [62]

L'hydratation cutanée permet d'améliorer le confort du patient. En effet, les émoullients diminuent la sécheresse cutanée pouvant conduire à des crevasses, ainsi que l'activité des plaques.

L'hydratation de la peau une à deux fois par jour est notamment apportée par le Dexeryl® ou un cold cream, et doit être réalisée juste après la douche sur une peau encore humide.

II.1.2 – La vaseline salicylée [37] [63]

L'acide salicylique est la molécule kératolytique la plus utilisée en préparation dans un excipient gras ayant des propriétés hydratantes comme la vaseline, car le principal effet indésirable est l'effet irritant.

Grâce à sa capacité à faire desquamer les cornéocytes, elle diminue l'épaisseur des plaques et va permettre d'obtenir un décapage des lésions très squameuses. Cette vaseline salicylée doit être appliquée 2 à 3 fois par jour pendant une dizaine de jours, préalablement à l'application de tout autre traitement local (le plus souvent un corticoïde) afin d'améliorer leur pénétration dans la peau.

L'acide salicylique est susceptible d'être absorbé par voie percutanée et peut causer une acidose métabolique associée à des troubles de la conscience, il ne faut donc pas l'utiliser sur des lésions étendues. Il est contre-indiqué chez l'enfant à cause de ce risque d'intoxication salicylée et il ne faut pas dépasser la concentration de 10 % (20 % en cas d'utilisation très limitée sur les paumes des mains et les plantes des pieds).

II.1.3 – Les corticoïdes locaux [37] [39] [40] [62] [63]

Les dermocorticoïdes restent le traitement local de référence du psoriasis dans de nombreux pays.

L'essentiel de leur activité réside dans leurs propriétés anti-inflammatoires mais ils exercent également une activité antiproliférative et immunosuppressive.

- Action anti-inflammatoire : par un effet vasoconstrictif (conduisant à un blanchiment des lésions) et par une inhibition de la phospholipase A2 (et donc également des médiateurs de l'acide arachidonique : prostaglandines, leucotriènes).
- Action antiproliférative : sur les cellules épidermiques et sur les fibroblastes (d'où l'action thérapeutique mais aussi l'apparition des effets secondaires atrophiants sur l'épiderme et le derme).
- Action immunosuppressive : sur les cellules de Langerhans, les lymphocytes T et les polynucléaires présents dans les lésions psoriasiques.

Il existe 4 classes de dermocorticoïdes qui se répartissent selon la puissance des molécules (classification internationale) :

- La classe 1 ou les dermocorticoïdes d'activité très forte : clobétasol propionate 0,05 % (Derموال®), bétaméthasone dipropionate 0,05 % avec propylène glycol (Diprolène®)
- La classe 2 ou les dermocorticoïdes d'activité forte : bétaméthasone valérate 0,1 % (Betneval®), bétaméthasone dipropionate 0,05% (Diprosone®), désônide 0,1 % (Locatop®), difluprednate 0,05 % (Epitopic®), fluticasone 0,05 % (Nérisone®), hydrocortisone acéponate 0,127 % (Efficort®), hydrocortisone butyrate 0,1 % (Locoïd®)

- La classe 3 ou les dermocorticoïdes d'activité modérée
- La classe 4 ou les dermocorticoïdes d'activité faible

Pour traiter le psoriasis, seules les classes 1 et 2 sont utilisées car cette dermatose n'est pas sensible aux autres classes.

La forme galénique sera adaptée à la zone à traiter, car les corticoïdes locaux voient leur efficacité modulée en fonction de leur degré de pénétration dans la peau. En effet, ces molécules ont la capacité de s'accumuler dans la couche cornée pour être ensuite relarguées progressivement vers les couches plus profondes de l'épiderme et du derme.

Le choix du dermocorticoïde dépend de la sévérité, du caractère inflammatoire et de la localisation des lésions. Sur le corps, des pommades sont utilisées puisqu'il s'agit de lésions sèches et kératosiques (elles favorisent l'hydratation cutanée par leur effet occlusif mais libèrent mal le produit) - sur le cuir chevelu sont utilisées des lotions, gels ou shampooings - et des crèmes sont utilisées dans les plis (pour éviter la macération). Dans les zones où les molécules pénètrent mal comme au niveau des coudes ou des genoux, il est possible d'avoir recours à l'occlusion sous un film plastique (ou un hydrocolloïde), qui est considéré comme le plus puissant des adjuvants de pénétration.

Le rythme d'application est d'une à deux fois par jour (attention à « l'effet réservoir » de la couche cornée). La durée de la corticothérapie locale doit être brève afin d'éviter les effets indésirables tels que le phénomène de tachyphylaxie (échappement thérapeutique par diminution progressive de l'efficacité), l'atrophie (qui est fonction de la puissance et de la fréquence d'application) avec télangiectasies et fragilité aux traumatismes cutanés, et également permettre de limiter les effets secondaires de type sécheresse ou irritation.

Le schéma le plus habituel pour les lésions des coudes et des genoux est l'utilisation d'un corticoïde de classe 1, tous les jours pendant un mois, un jour sur deux pendant deux mois, deux jours par semaine pendant trois mois et un jour par semaine pendant un an, en alternance avec des émoullients. Lors d'utilisations prolongées, l'arrêt devra être progressif pour éviter les rechutes voire les phénomènes de rebond. Sur les autres lésions du corps, les dermocorticoïdes de classe 2 sont appliqués, à l'exception du visage qui est une contre-indication.

La corticothérapie locale n'est jamais utilisée seule. Elle est associée à un traitement local ou général dont l'effet met plus longtemps à se manifester ou dont la tolérance, l'efficacité et l'adaptation de la peau doivent être améliorées pour pouvoir être utilisé au long cours (dérivés de la vitamine D, rétinoïdes locaux ou systémiques, méthotrexate). Dans le psoriasis, les corticoïdes locaux ne sont donc essentiellement utilisés que pour faire face à des situations d'urgence où un blanchiment doit être obtenu rapidement car ils permettent d'obtenir des rémissions ou des régressions de bonne qualité mais souvent de courte durée.

II.1.4 – Les dérivés de la vitamine D [37] [40] [62] [63]

Les dérivés de la vitamine D sont très utilisés dans le traitement du psoriasis. Actuellement, trois analogues de la vitamine D sont disponibles sur le marché : le calcipotriol (Daivonex® crème et lotion), le tacalcitol (Apsor® pommade) et le calcitriol (Silkis® pommade).

Le mécanisme d'action de ces dérivés est multiple :

- Action inhibitrice directe de la prolifération et de la différenciation des kératinocytes : les dérivés vont permettre l'augmentation du taux de calcium dans la cellule, qui est un élément régulateur de nombreuses fonctions, particulièrement la prolifération et la différenciation.
- Action génique directe : les dérivés vont aller se fixer sur les récepteurs nucléaires de la vitamine D dans les kératinocytes et les lymphocytes, ce qui déclenche une inhibition de la prolifération et de la différenciation cellulaire.
- Action immunomodulatrice : les dérivés vont modifier les fonctions immunitaires en altérant la production de nombreuses cytokines dont l'IL-2 et l'INF- γ , et en inhibant la prolifération des lymphocytes T.

Les effets indésirables sur le métabolisme phosphocalcique semblent exceptionnels pour des conditions normales d'utilisation. Par contre, les dérivés de la vitamine D sont à éviter chez la femme enceinte, et doivent être administrés avec prudence chez l'insuffisant rénal lorsqu'il existe des troubles calciques connus et lors de l'administration concomitantes de thérapeutiques à base de calcium ou de vitamine D.

Leur application peut en revanche être limitée par les effets secondaires irritatifs, en particulier sur le visage, dans les plis et la région génitale où leur utilisation est déconseillée. Ces phénomènes irritatifs avec sensation de brûlure et d'érythème sur et autour des lésions sont généralement transitoires et bénins et leur fréquence diminue si on espace les applications ou si on y associe un dermocorticoïde.

L'efficacité des trois produits est sensiblement équivalente, leur intérêt par rapport aux dermocorticoïdes étant d'éviter les phénomènes d'échappement thérapeutique, de rebond à l'arrêt et d'atrophie cutanée. Ils sont donc un excellent traitement d'entretien. L'amélioration débute généralement aux alentours du 15^{ème} jour d'application pour atteindre son maximum en 4 à 6 semaines. Le calcipotriol est appliqué deux fois par jour, le tacalcitol seulement une fois par jour, et le calcitriol deux fois par jour (seul dérivé à pouvoir être appliqué sur le visage ou les régions génitales). Il faudra respecter les doses maximales chez l'adulte de 100 g/semaine pour le calcipotriol, 50 g/semaine pour le tacalcitol et 30 g/semaine pour le calcitriol, le choix de l'un ou l'autre des traitements se faisant en fonction de l'étendue des lésions affectant la surface corporelle.

L'association synergique calcipotriol/bétaméthasone retrouvée dans le Daivobet® ou le Xamiol® permet une meilleure observance des patients car elle n'impose qu'une seule application par jour, tout en diminuant l'irritation cutanée locale induite par le calcipotriol grâce aux propriétés anti-

inflammatoires du dermocorticoïde. Il faut néanmoins le réserver au traitement d'attaque (une application quotidienne pendant un mois) et non à un traitement d'entretien en raison du risque d'effets secondaires liés à l'utilisation des dermocorticoïdes au long cours.

II.1.5 – Les rétinoïdes topiques [2] [37] [40] [62] [63]

Le seul rétinoïde topique utilisé dans le traitement du psoriasis est le tazarotène commercialisé sous le nom de Zorac® gel dosé à 0,1 % et 0,05 %. Il est particulièrement prescrit pour les psoriasis en plaques peu nombreuses et fixes, atteignant au maximum 10 % de la surface corporelle.

Ce rétinoïde de synthèse est une prodrogue convertie au niveau de la peau en son métabolite actif, l'acide tazaroténique. Il va ensuite aller agir sur des récepteurs nucléaires spécifiques capables de réguler la transcription de certains gènes impliqués dans l'hyperprolifération des kératinocytes, la différenciation anormale des kératinocytes et l'expression des protéines inflammatoires.

Les effets indésirables locaux majeurs sont une sensation d'irritation ou de brûlure, un érythème ou un prurit, comme avec tous les rétinoïdes topiques. Pour les éviter, il faut éduquer le patient à mettre la plus petite dose de produit à la concentration minimale la plus efficace (commencer par le gel à 0,05 % pendant un mois avant de passer au gel à 0,1 %), et à ajuster la fréquence des applications en fonction de la tolérance. Par exemple en commençant avec une application une fois par semaine, puis après quelques semaines d'accoutumance progressive de la peau, possibilité d'augmenter la fréquence d'application pour aboutir à une application tous les jours. La peau saine entourant la plaque pourra être protégée en la recouvrant par exemple d'une pâte au zinc pour prévenir toute irritation.

Etant donné la toxicité systémique potentielle de cette molécule, elle ne doit pas être prescrite chez la femme enceinte ou ayant un désir de l'être, et son utilisation pendant l'allaitement est impossible compte tenu du passage éventuel dans le lait maternel.

L'application s'effectue une seule fois par jour, le soir, en couche mince sur les zones à traiter en évitant les surfaces de peau saine et les plis. La durée de traitement ne dépasse habituellement pas 12 semaines.

Le tazarotène peut être utilisé en monothérapie ou en association avec les dermocorticoïdes. En effet, cette association a un effet synergique : les corticoïdes locaux peuvent servir à amener une réponse rapide et à diminuer l'irritation cutanée provoquée par le tazarotène, puis celui-ci prolongera l'effet thérapeutique, tout en diminuant l'effet atrophiant des corticoïdes et en supprimant l'effet rebond lié à l'arrêt d'une corticothérapie locale forte.

L'association tazarotène et des analogues de la vitamine D est déconseillée en raison du potentiel irritant des deux familles de médicaments.

II.2 – Les traitements généraux

II.2.1 – Le méthotrexate [37] [62] [63] [64] [65]

Le méthotrexate est considéré comme le traitement de référence des psoriasis modérés à sévères et est largement utilisé depuis de nombreuses années. Il est commercialisé en comprimés dosés à 2,5 mg et 10 mg (Novatrex®, Imeth®) et en solution injectable (Metoject®). Dans cette dermatose, il est utilisé à faibles doses ; à fortes doses, il peut être employé dans les chimiothérapies anticancéreuses. Son efficacité commence aux alentours de la seconde ou troisième semaine de traitement, et est maximale au bout de 2 mois, à partir duquel on débutera le traitement d'entretien.

C'est un agent antinéoplasique et anti-métabolique, analogue de l'acide folique, qui va inhiber la dihydrofolate réductase intracellulaire de manière compétitive, ce qui va inhiber la synthèse des bases puriques nécessaires à la synthèse d'ADN, et sera donc à l'origine d'une inhibition de la prolifération cellulaire, notamment des kératinocytes psoriasiques. Le méthotrexate a également un effet anti-inflammatoire et immunosuppresseur qui contribue à son effet psoriasique.

L'administration du méthotrexate est discontinuée. La première dose est généralement administrée à la posologie de 2,5 ou 5 mg pour permettre la détection d'un éventuel phénomène d'intolérance, puis la dose sera augmentée progressivement entre 7,5 et 25 mg par semaine par paliers de 5 mg jusqu'à la dose efficace.

La prise orale se fera soit de manière hebdomadaire et à jour fixe en une prise unique, soit en deux à trois prises hebdomadaires fractionnées et espacées de 12 heures (par exemple, le vendredi soir à 20h, le samedi matin à 8h et le samedi soir à 20h), ce qui réduit les troubles digestifs éventuels.

Il est possible de commencer le traitement par les injections pendant les premiers mois afin d'éviter les erreurs thérapeutiques puis le patient pourra passer à la prise orale, mais il peut y avoir une rechute lors du passage de la voie injectable à la voie per os à cause d'une moins bonne biodisponibilité par voie orale (effet de premier passage hépatique).

Le traitement d'attaque blanchit les lésions en 1 à 2 mois, et peut-être suivi d'un traitement d'entretien, toujours hebdomadaire, en réduisant la posologie par paliers mensuels de 2,5 à 5 mg jusqu'à la plus petite dose efficace.

La prescription de méthotrexate est associée à celle d'acide folique (Speciafoldine®) à 5 mg/jour, sauf les jours de prise du méthotrexate afin de réduire l'hépatotoxicité et les effets secondaires digestifs et cutanéomuqueux, sans que cela n'interfère avec l'efficacité du traitement.

Les effets secondaires du méthotrexate sont majoritairement des troubles digestifs survenant généralement dans les deux à trois jours suivant l'injection ou la prise de comprimés (nausées, vomissements, diarrhées, anorexie) sans que cela ne compromette la poursuite du traitement, et pouvant être diminués par la prise d'acide folique.

La toxicité hépatique étant dose-dépendante, le problème majeur de la fibrose hépatique ou de la cirrhose doivent être pris en compte en effectuant un suivi strict du traitement, et en contrôlant les facteurs de risque de perturbation hépatique tels que consommation élevée d'alcool, obésité, diabète.

Les complications pulmonaires sont peu fréquentes mais peuvent avoir de graves conséquences (fièvre, toux, dyspnée, fibrose pulmonaire), ce qui impose un arrêt du traitement.

Les complications hématologiques (thrombopénie, leucopénie, anémie mégalo-blastique) sont réversibles à l'arrêt du traitement. Des réactions de phototoxicité ou d'ulcérations cutanéomuqueuses sont possibles au cours d'un traitement par méthotrexate, ainsi que des complications osseuses telle que l'ostéoporose lors d'un traitement à long terme par de faibles doses.

L'administration de méthotrexate au cours du premier trimestre de grossesse expose au risque de malformation fœtale, c'est pourquoi la mise en place d'une contraception est essentielle chez la femme en âge de procréer durant le traitement et durant les 3 mois suivant son arrêt. Cette molécule cause également une altération de la spermatogénèse (réversible à l'arrêt du traitement), une même durée de contraception chez la partenaire est donc conseillée lorsque que l'homme est traité.

Pour débuter un traitement par méthotrexate, il est nécessaire d'effectuer un bilan pré-thérapeutique afin de s'assurer de l'absence de contre-indications :

- Bilan hématologique : une numération de formule sanguine (NFS) avec les plaquettes pour s'assurer de l'absence d'anomalie hématologique ou de macrocytose
- Bilan hépatique : les transaminases, les gamma-GT, les phosphatases pour s'assurer de l'absence d'hépatopathie
- Bilan rénal : la créatininémie pour vérifier l'absence d'insuffisance rénale
- L'absence d'interactions médicamenteuses avec un autre traitement en cours qui pourraient potentialiser les effets secondaires du méthotrexate (les médicaments qui interfèrent avec l'élimination rénale peuvent entraîner une accumulation de méthotrexate : les fortes doses d'acide salicylique ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens et les sulfamides diminuent la sécrétion tubulaire de façon compétitive)
- Mise en place d'une contraception qui durera pendant tout le traitement et pendant les trois mois qui suivent son arrêt, aussi bien pour l'homme que pour la femme

La surveillance biologique au cours du traitement consiste en une prise de sang avec suivi de la NFS et des plaquettes toutes les semaines pendant les deux premiers mois puis tous les mois ensuite, d'un dosage des transaminases tous les mois et d'un dosage de la créatininémie tous les trois mois.

II.2.2 – La ciclosporine [37] [62] [63] [65] [68]

La ciclosporine est indiquée pour le traitement des formes étendues et sévères de psoriasis et en cas d'inefficacité, d'intolérance ou de contre-indication aux autres traitements classiques (acitrétine, méthotrexate). Elle est actuellement commercialisée sous deux formes destinées à la voie orale : Sandimmun® et Néoral® en capsules de 10, 25, 50 et 100 mg et en solution buvable dosée à 100 mg/ml.

La ciclosporine possède des propriétés immunosuppressives puissantes et sélectives. Elle agit sur les lymphocytes T CD4 par inhibition de leur prolifération, mais elle inhibe également la synthèse des cytokines pro-inflammatoires produites par ces lymphocytes activés, notamment l'IL-2 et l'INF- γ en inhibant la transcription de leurs gènes. De façon secondaire, elle inhibe l'expression des molécules d'adhésion sur les cellules endothéliales, induit une action cytostatique directe sur les kératinocytes et inhibe la fonction de présentation des cellules de Langerhans.

La dose initiale est de 2,5 mg/kg/jour en deux prises à 12 heures d'intervalle et peut être augmentée jusqu'à la dose totale de 5 mg/kg/jour jusqu'à amélioration et blanchiment suffisants des lésions, sous réserve d'une bonne tolérance clinique et biologique.

L'effet bénéfique sur le psoriasis est très net en 4 à 6 semaines, donc la stratégie thérapeutique permet deux possibilités : soit un traitement court de 8 à 12 semaines en cures intermittentes, soit un traitement continu d'entretien à la plus petite dose efficace, mais qui ne devra pas dépasser 1 à 2 ans compte tenu des risques de néphrotoxicité, d'hypertension artérielle ou d'immunodépression à long terme et la survenue de carcinomes.

Les effets secondaires principaux autour desquels vont s'organiser la surveillance clinique et biologique sont la néphrotoxicité et l'hypertension artérielle.

L'atteinte rénale constitue le principal frein à l'utilisation prolongée de la ciclosporine car elle est relative à la dose et à la durée de traitement, d'autant que ces lésions se développent en particulier pour des doses élevées pendant plus de 6 mois, mais aussi pour des doses faibles en présence de facteurs favorisants associés (insuffisance rénale déjà installée, hypertension artérielle non contrôlée) ou sur une durée supérieure à 2 ans. Chaque fois que la durée cumulée de traitement atteint un an, il est prudent de faire une exploration fonctionnelle rénale car la créatininémie peut rester normale malgré l'installation d'une insuffisance rénale grave (lors d'une insuffisance rénale, il est possible que la sécrétion tubulaire de la créatinine et son élimination digestive habituellement négligeable augmentent, ce qui compromet l'évaluation du débit de filtration glomérulaire permettant d'évaluer la fonction rénale).

L'hypertension artérielle peut apparaître à n'importe quel moment du traitement et quel que soit le patient, mais il est plus fréquent chez les sujets de plus de 45 ans. Un traitement par inhibiteur calcique doit être prescrit, particulièrement par la nifédipine (la nifédipine qui favorise les hyperplasies gingivales est à éviter), mais si l'hypertension n'est pas contrôlée, la prise de ciclosporine est arrêtée. Comme tout traitement immunosuppresseur, la ciclosporine peut favoriser le

développement de tumeurs malignes (carcinomes). Des complications cutanéomuqueuses comme l'hyperplasie gingivale ou l'hypertrichose, ainsi que des anomalies métaboliques peuvent être retrouvées sous traitement par ciclosporine.

La ciclosporine passe la barrière placentaire mais elle ne semble pas avoir d'effet tératogène. Elle peut donc être utilisée chez la femme enceinte en cas de nécessité absolue mais l'allaitement est déconseillé en raison de son excrétion dans le lait.

La ciclosporine est donc contre-indiquée en cas d'hypertension artérielle incontrôlée, d'insuffisance rénale, d'antécédent de néoplasie, d'infection chronique. Tout comme le méthotrexate, la ciclosporine reste un traitement limité de l'ordre de quelques mois, et ne peut pas constituer un traitement de fond à durée indéfinie compte tenu de ses effets indésirables.

Les interactions médicamenteuses sont multiples, car la ciclosporine possède des propriétés inhibitrices du cytochrome P450, il est donc important d'y prêter attention lors de traitements concomitants inducteurs ou substrats du cytochrome P450. De plus, la prise de jus de pamplemousse qui est un puissant inducteur du cytochrome P450 est contre-indiquée.

Le bilan avant traitement par ciclosporine est complet :

- NFS et bilan inflammatoire (vitesse de sédimentation, protéine C réactive)
- Dosage de la créatininémie durant 3 jours de suite afin d'avoir une valeur moyenne qui permettra d'ajuster les doses du traitement en fonction de la tolérance rénale
- Bilan lipidique (triglycéridémie)
- Bilan gynécologique chez la femme pour s'assurer de l'absence de lésions à Papillomavirus pouvant être aggravées par l'immunosuppression provoquée par la ciclosporine
- Mesure de la pression artérielle
- Evaluation des autres prises de médicaments

La prescription initiale est toujours hospitalière et sa validité est de 6 mois, renouvelable par un médecin libéral.

Le suivi du traitement est constitué par un dosage mensuel de la créatininémie, ainsi que d'une mesure de la pression artérielle effectuée par le médecin. Si la créatininémie augmente de plus de 30 % par rapport à la valeur de base du patient calculée préalablement à l'instauration du traitement, il faut diminuer les doses de ciclosporine, voire arrêter le traitement si l'anomalie persiste. Devant une hypertension artérielle confirmée à deux semaines d'intervalle, diminuer la dose de ciclosporine de 25 à 50 %. La surveillance des triglycérides se fait tous les mois pendant les trois premiers mois de traitement et l'examen gynécologique chez la femme tous les ans.

II.2.3 – Les biothérapies

Les biothérapies sont indiquées dans le psoriasis en plaques modéré à sévère avec un retentissement important sur la qualité de vie et en cas de contre-indication, d'intolérance ou d'inefficacité de deux traitements systémiques du psoriasis.

Deux principales familles font partie de ces traitements dits « biologiques »: les anti-TNF- α et les anti-cytokines. Leur prescription est réservée aux médecins spécialistes.

II.2.3.1 – Les anti-TNF- α [65] [67] [68] [69] [70] [71] [72]

Il s'agit de l'éta nercept (Enbrel®), l'infliximab (Remicade®) et l'adalimumab (Humira®).

L'éta nercept est une protéine de fusion du récepteur soluble du TNF- α et du domaine Fc de l'immunoglobuline IgG1 humaine, qui va inhiber de façon compétitive la liaison du TNF- α à ses récepteurs cellulaires, ce qui va permettre le blocage des réponses inflammatoires induites par cette cytokine. Le traitement s'effectue à la posologie initiale de 50 mg à raison de deux injections de 25 mg par semaine pendant les trois premiers mois puis diminuée à une injection de 25 mg une fois par semaine au-delà, soit en cures intermittentes de 6 mois, soit en traitement continu. Si le patient ne présente pas de réponse suffisante après 12 semaines de traitement, le traitement doit être interrompu. Les effets indésirables fréquents sont les réactions au site d'injection et les infections (voies aériennes supérieures, bronchites, infections cutanées, cystites...). La surveillance est uniquement clinique (suspicion d'infection).

L'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique (75 % d'origine humaine et 25 % d'origine murine) qui se lie spécifiquement et avec une forte affinité au TNF- α pour inhiber son activité, et qui entraîne également une apoptose des cellules (lymphocytes T, macrophages) qui expriment la forme membranaire du TNF- α à leur surface. C'est le plus efficace des médicaments biologiques. La prescription reste réservée à l'usage hospitalier, et la dose initiale de 5 mg/kg est administrée en perfusion intraveineuse lente de deux heures selon le schéma suivant : semaine 0, semaine 2, semaine 6 puis toutes les 8 semaines. Les effets secondaires les plus fréquents sont des chocs anaphylactiques et des réactions d'hypersensibilité retardée, quelques cas d'infections opportunistes et des perturbations hépatiques transitoires. Une surveillance clinique et biologique est nécessaire avant chaque perfusion afin de s'assurer de l'absence d'infection évolutive.

L'adalimumab est un anticorps monoclonal recombinant d'origine totalement humaine qui lie spécifiquement le TNF- α en bloquant son interaction avec ses récepteurs membranaires. La prescription initiale est hospitalière puis est renouvelable pour une durée de 12 mois par des médecins spécialistes libéraux. La posologie initiale est de 80 mg en sous-cutanée la première semaine, puis 40 mg la deuxième semaine, puis 40 mg toutes les deux semaines en continu. Pour améliorer la tolérance locale, il faut réchauffer le produit à la sortie du frigidaire et l'injecter lentement en une minute environ. Les principaux effets indésirables concernent les infections opportunistes et des réactions locales au site d'injection. Il n'y a pas de surveillance biologique systémique.

II.2.3.2 – Les anticytokines [62] [65] [66] [73]

L'ustekinumab (Stelara®) est un anticorps monoclonal IgG1 entièrement humain qui va se lier avec une haute affinité et bloquer la sous-unité p40 retrouvée sur les cytokines sécrétées par les macrophages. Ces cytokines participent à l'activation des lymphocytes T CD4+. Cette molécule demande une prescription initiale hospitalière de 6 mois délivrée par un dermatologue et le renouvellement est réservé aux spécialistes en dermatologie et en médecine interne. Le schéma thérapeutique se présente comme suit : 45 mg en injection sous cutanée à la semaine 0 et la semaine 4, puis 45 mg toutes les 12 semaines. Si le patient pèse plus de 100 kg, l'injection est de 90 mg. L'absence de réponse après 28 semaines de traitement doit être considérée comme un échec. Les effets indésirables sont rares et inférieurs à ceux des anti-TNF- α , mais les plus fréquemment retrouvés sont des infections respiratoires, des arthralgies, des céphalées et de la toux. Aucune modalité de surveillance n'est indiquée avec ce traitement.

II.2.4 – Les rétinoïdes systémiques : l'acitrétine

L'acitrétine est le métabolite actif de l'étrétinate, traitement de fond de référence lorsque le psoriasis nécessite un traitement systémique. Actuellement, seule l'acitrétine est commercialisée en France. Ces rétinoïdes sont indiqués dans les formes modérées à sévères de psoriasis en plaques ou de psoriasis pustuleux. Son activité anti-psoriasique se manifeste par une modulation complexe de l'épiderme pathologique, en favorisant la différenciation et en réduisant la prolifération excessive des kératinocytes. De plus, elle possède une activité anti-inflammatoire car elle va inhiber la migration des polynucléaires neutrophiles du derme vers l'épiderme, mais elle est également immunomodulatrice par inhibition des propriétés de présentation d'antigène par les cellules épidermiques.

Son efficacité sur les lésions se manifeste lentement alors que les effets secondaires inconfortables du fait de la fragilisation de la barrière cutanée apparaissent eux dans les quinze premiers jours de traitement. Sa prescription chez la femme en âge de procréer implique une contraception mise en place depuis au moins un mois avant le début du traitement et qui doit être poursuivie jusqu'à deux ans après l'arrêt du traitement (trois ans par mesure de précaution), car la tératogénicité de l'acitrétine est l'effet secondaire le plus important.

L'acitrétine reste donc un traitement au long cours intéressant dans le traitement du psoriasis, avec cependant une contre-indication chez les femmes envisageant un désir de maternité.

Cette molécule sera détaillée dans la Partie 3 lors du focus sur les rétinoïdes systémiques.

Partie 3 : Focus sur
les rétinoïdes
systemiques
(isotrétinoïne et
acitrétine)

I – L'isotrétinoïne orale

I.1 – Molécule et structure [13] [52] [76] [77]

L'isotrétinoïne par voie orale (ou acide 13-cis rétinoïque) est un dérivé isomérique de la trétinoïne (ou acide tout-trans-rétinoïque), qui est elle-même le métabolite du rétinol (ou vitamine A). Cette molécule de la famille des rétinoïdes est le seul anti-acnéique majeur dans le traitement de l'acné sévère permettant d'obtenir une rémission prolongée, avec un bénéfice persistant après l'arrêt pour une majorité de patients.

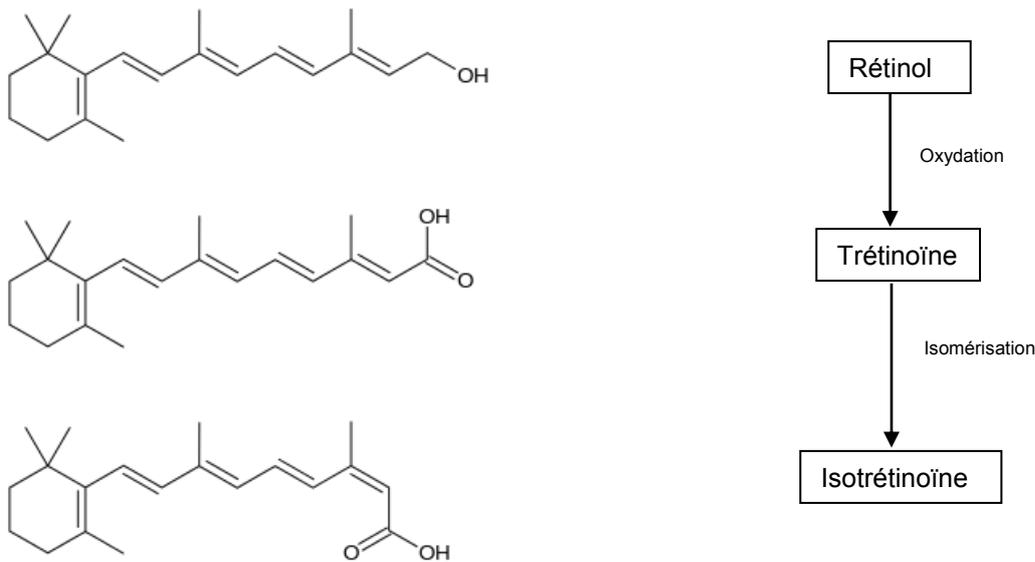


Figure 7 : Structure du rétinol, de la trétinoïne et de l'isotrétinoïne

I.2 – Spécialités et génériques [16] [78]

La première spécialité orale contenant de l'isotrétinoïne, Roaccutane®, a été mise sur le marché en France par le laboratoire Roche en 1986. Suite à l'apparition de ses génériques, ce dernier n'est plus commercialisé en France depuis septembre 2008. A ce jour, il existe quatre médicaments génériques disponibles : Curacné® (Pierre Fabre Dermatologie) et Procuta® (Expanscience) depuis 2002, Contracné® (Bailleur-Biorga) depuis juin 2005 et Acnetrait® (Arrow) depuis novembre 2014.

L'isotrétinoïne orale se présente sous la forme de capsules molles dosées à 5, 10, 20 et 40 mg.

I.3 – Indications [16] [50] [76]

Selon le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), l'isotrétinoïne n'est actuellement indiquée que dans les acnés sévères telles que l'acné nodulaire, l'acné conglobata ou une acné susceptible d'entraîner des cicatrices définitives, résistantes à un traitement classique comportant des antibiotiques systémiques et des traitements topiques, et bien menés pendant au moins trois mois.

Néanmoins, de nombreux dermatologues estiment qu'une prescription d'isotrétinoïne peut également être justifiée en deuxième intention devant des acnés papulo-pustuleuses à évolution cicatricielle et ayant un retentissement sur la qualité de vie du patient, et ce malgré l'absence d'études validant cette indication. L'ANSM a donc admis ce consensus dans ses recommandations de bonnes pratiques.

I.4 – Propriétés pharmacologiques [16] [77] [78] [79]

I.4.1 – Absorption

Après administration orale d'une dose d'isotrétinoïne, son absorption digestive est rapide mais elle est soumise à des variabilités inter et intra individuelles. En effet, sa biodisponibilité est d'environ 25 % mais est significativement deux fois plus élevée lorsque la prise s'effectue au cours d'un repas et non à jeun (molécule liposoluble qui a besoin des sels biliaires pour être absorbée).

I.4.2 – Distribution

L'isotrétinoïne circule fortement liée à l'albumine plasmatique, de l'ordre de 99,9 %. Au cours d'une administration quotidienne répétée, la cinétique reste linéaire, ce qui confirme l'absence d'accumulation et de stockage d'isotrétinoïne au sein du tissu adipeux. Le pic de concentration plasmatique maximale est atteint en 3 heures environ et la concentration retrouvée dans l'épiderme est inférieure de moitié à la concentration sérique.

I.4.3 – Métabolisation

L'isotrétinoïne se métabolise dans le plasma en trois métabolites principaux possédant une activité biologique : la 4-oxo-isotrétinoïne (ou 4-oxo-13-cis-rétinoïque), la trétinoïne (acide tout-trans rétinoïque) et la 4-oxo-trétinoïne. Le métabolite pharmacologiquement actif qui contribue grandement à l'efficacité thérapeutique, par réduction du taux d'excrétion sébacée, est la 4-oxo-isotrétinoïne. A l'état d'équilibre, sa concentration plasmatique est 2,5 fois plus élevée que celle de la molécule mère.

Les métabolismes de la trétinoïne et de l'isotrétinoïne sont étroitement liés car environ 20 à 30 % de la dose d'isotrétinoïne est transformée en trétinoïne (acide tout-trans rétinoïque) par une réaction d'isomérisation réversible.

La pharmacocinétique de l'isotrétinoïne est significativement dépendante de la circulation entérohépatique qui joue un rôle important, car plusieurs études in vitro ont montré l'implication des cytochromes P450 dans la transformation de l'isotrétinoïne en 4-oxo-isotrétinoïne et en trétinoïne. Cependant, leur rôle reste minime donc les interactions de l'isotrétinoïne et de ses métabolites avec ces enzymes ne sont pas à craindre.

I.4.4 – Elimination

L'élimination de l'isotrétinoïne et de ses métabolites se fait principalement par voie biliaire. La demi-vie d'élimination plasmatique de l'isotrétinoïne sous forme inchangée est en moyenne de 19 heures et celle de son métabolite principal, la 4-oxo-isotrétinoïne, est plus longue, environ 29 heures.

L'isotrétinoïne est présente dans l'organisme à l'état physiologique, et les concentrations endogènes de rétinoïdes n'atteignent leur valeur normale qu'au bout de deux semaines après l'arrêt du traitement, ce qui implique une contraception impérativement poursuivie chez la femme jusqu'à quatre semaines après l'arrêt de l'isotrétinoïne orale, par mesure de précaution.

I.5 – Mécanisme d'action [16] [77] [78]

Malgré un mécanisme d'action encore non précisément élucidé, l'isotrétinoïne orale est la seule molécule qui possède une action anti-acnéique majeure et multifactorielle puisqu'elle agit sur toutes les composantes de la lésion d'acné : l'hyperséborrhée, l'hyperkératinisation du canal pilo-sébacé et l'inflammation.

Son activité principale, observée après 12 à 16 semaines de traitement, serait associée à un effet sébo-suppresseur (diminution de la sécrétion sébacée de l'ordre de 90 %). En effet, les glandes sébacées constituées de sébocytes possèderaient des récepteurs nucléaires à l'acide rétinoïque, sur lesquels les métabolites de l'isotrétinoïne vont venir se fixer. L'isotrétinoïne agit donc sur l'hyperséborrhée en inhibant la croissance et l'activité des glandes sébacées par réduction de leur volume, et en inhibant la prolifération des sébocytes, ce qui réduit leur capacité de synthèse du sébum de façon dose-dépendante. Cette atrophie de la glande sébacée spécifique à l'isotrétinoïne est réversible puisque le taux de sébum augmente à nouveau à l'arrêt du traitement, mais de manière très lente.

De plus, l'isotrétinoïne va normaliser la kératinisation folliculaire en diminuant la différenciation des sébocytes en kératinocytes. Elle prévient ainsi la formation de comédons ou de lésions inflammatoires créées par une hyperkératinisation de l'épithélium du follicule pilo-sébacé (par rétention de kératine et excès de sébum), qui conduit à une obstruction du canal excréteur. La diminution de la kératinisation du canal pilo-sébacé va permettre une réduction de la cohésion intercornéocytaire, empêchant ainsi la formation d'un bouchon corné susceptible de se transformer en une lésion inflammatoire.

Enfin, cette molécule exerce également une action anti-inflammatoire indirecte au niveau du derme puisque la production de sébum, substrat essentiel à la croissance de *P. acnes*, est réduite par inhibition de la prolifération des sébocytes. Il y a donc une diminution de la colonisation du canal pilo-sébacé par cette bactérie, et donc une diminution des lésions inflammatoires induites. L'isotrétinoïne va aussi inhiber de façon directe les cytokines inflammatoires produites par *P. acnes*. Mais une action pro-inflammatoire est également possible car son utilisation provoque une libération d'antigènes de *P.*

acnes ainsi que d'antigènes du follicule pilo-sébacé qui vont déclencher une réaction inflammatoire, expliquant l'exacerbation des lésions pouvant être retrouvée en début de traitement.

En revanche, l'isotrétinoïne ne possède pas d'action sur la synthèse des androgènes.

I.6 – Posologie et durée d'administration [16] [52] [76] [78]

D'après le RCP, la posologie de départ d'un traitement par isotrétinoïne est de 0,5 mg/kg/jour. Puis les doses sont augmentées progressivement par paliers en fonction de l'efficacité et de la sensibilité du patient vis-à-vis de la molécule et de ses effets secondaires cutanéomuqueux, jusqu'à une posologie maximale de 1 mg/kg/jour. Un ajustement de la posologie peut donc être nécessaire tout au long du traitement par rapport à la réaction obtenue, la gravité de la pathologie et la tolérance au médicament.

La chronologie de l'amélioration de l'acné passe par une réduction de l'hyperséborrhée dès la première semaine, une exacerbation transitoire des lésions inflammatoires et pustuleuses à la deuxième semaine (qui sera importante à notifier au patient), une régression des lésions inflammatoires du visage à la quatrième semaine, puis une régression des lésions inflammatoires du tronc aux alentours de la sixième semaine.

La dose cumulée optimale recommandée, c'est-à-dire la dose totale d'isotrétinoïne prise par les patients pendant une cure de traitement continu, se situe entre 120 et 150 mg/kg, cette dernière ne devant pas être inférieure à 100 mg/kg (absence d'efficacité), ni supérieure à 150 mg/kg (absence de bénéfice supplémentaire). En règle générale, un traitement dure entre 16 à 24 semaines et permet dans la plupart des cas d'obtenir une disparition complète ou quasi-complète de l'acné.

Malgré un traitement bien conduit en termes de posologie, de dose cumulative optimale et de durée, une rechute est possible dans 20 à 50 % des cas. Dans ce cas, après confirmation de la rechute par le dermatologue, une nouvelle cure peut être envisagée à la même posologie quotidienne et à la même dose thérapeutique cumulée. Cependant, elle ne pourra être débutée que deux mois ou plus après la fin du premier traitement, puisqu'il a été démontré que l'amélioration de l'acné pouvait se poursuivre jusqu'à huit semaines après l'arrêt du traitement.

La capsule doit être avalée avec un grand verre d'eau sans être mâchée, de préférence avant ou au cours d'un repas soit en prise unique, soit en deux prises fractionnées dans la journée.

II – L'acitrétine

II.1 – Molécule et structure [64] [79]

L'acitrétine est le métabolite acide et actif de l'étrétinate, un autre rétinoïde aromatique qui est la molécule du Tigason®, mais qui n'est pas disponible en France.

C'est le traitement de fond de référence lorsque le psoriasis nécessite un traitement systémique.

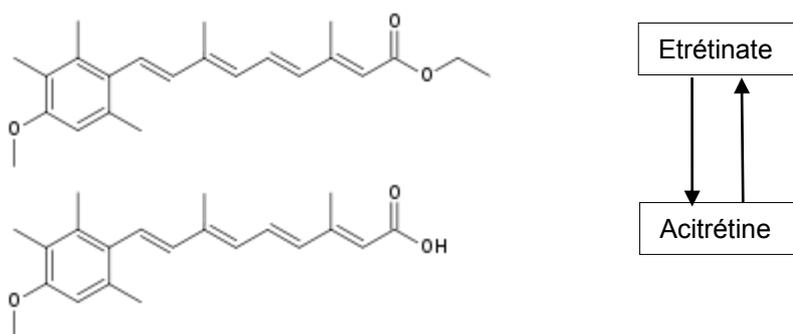


Figure 9 : Structure de l'étrétinate et de l'acitrétine

II.2 – Spécialité [78]

L'acitrétine est commercialisée sous le nom de Soriatane®, depuis l'obtention de son AMM en 1988 par les laboratoires Arrow génériques.

Elle est disponible sous formes de gélules dosées à 10 et à 25 mg.

II.3 – Indications [64] [91]

L'acitrétine est indiquée dans les formes modérées à sévères de psoriasis en plaques étendu, de psoriasis pustuleux et dans les formes très kératosiques de psoriasis palmo-plantaire, ayant un fort retentissement sur la qualité de vie du patient et étant réfractaires aux traitements locaux.

II.4 – Propriétés pharmacologiques [78] [79] [91]

II.4.1 – Absorption

Il existe une variabilité intra et interindividuelle significative dans l'absorption de l'acitrétine après une administration orale. La concentration plasmatique maximale est atteinte en 3 heures en moyenne, et elle est augmentée par la prise concomitante de nourriture. La biodisponibilité de l'acitrétine lors d'une prise pendant le repas sera d'environ 60 %.

II.4.2 – Distribution

L'acitrétine étant lipophile, elle pénètre facilement dans les tissus et circule en étant liée à plus de 99 % dans le plasma, principalement à l'albumine. Par contre, elle ne se stocke pas dans le tissu

adipeux car sa lipophilie est environ 50 fois plus faible que l'étrétinate, qui lui va se stocker très facilement.

II.4.3 – Métabolisation

L'acitrétine est métabolisée par isomérisation en son isomère 13-cis-acitrétine, qui sera ensuite transformé en dérivés glucuronoconjugués ou en dérivés à chaîne plus courte.

L'état d'équilibre pharmacocinétique est obtenu en 2 à 3 semaines de traitement ; il reste stationnaire à posologie constante et linéaire à doses variables, ce qui traduit l'absence d'accumulation d'acitrétine au cours du temps dans l'organisme. Cependant, en présence d'alcool, l'acitrétine est estérifiée en étrétinate circulant, qui peut alors se stocker dans le tissu adipeux pendant plusieurs mois.

II.4.4 – Elimination

Son élimination se fait par voie hépatique et rénale. La demi-vie d'élimination de l'acitrétine et de son métabolite le 13-cis-acitrétine est en moyenne de 50 à 60 heures, ce qui signifie que 99 % du médicament est éliminé dans les 36 jours qui suivent l'arrêt du traitement.

Cependant, comme des études ont montré que l'absorption d'acitrétine et d'alcool conduisait à la formation d'une quantité significative d'étrétinate (métabolisme inverse), et comme le profil d'élimination de l'étrétinate est très lent (120 jours en moyenne), la durée du maintien de la contraception après arrêt de l'acitrétine chez la femme en période d'activité génitale doit être la même que celle recommandée pour l'étrétinate : 2 ans au moins, 3 ans voire plus par mesure de précaution.

II.5 – Mécanisme d'action [78] [91]

Les mécanismes cellulaires à l'origine de l'action pharmacologique de l'acitrétine ne sont pas encore précisément connus, mais cette action passe très probablement par l'intermédiaire d'une fixation du rétinoïde à des récepteurs nucléaires sur des gènes impliqués dans les phénomènes de prolifération et de différenciation.

L'acitrétine va entraîner une modulation complexe de l'épiderme pathologique, en favorisant la différenciation et en réduisant la prolifération excessive des kératinocytes et des fibroblastes observée au cours du psoriasis par la formation de plaques.

Son action anti-inflammatoire passe par l'inhibition de la migration des polynucléaires neutrophiles du derme superficiel vers l'épiderme. Elle possède également des propriétés immunomodulatrices par inhibition des propriétés de présentation d'antigène par les cellules épidermiques (cellules de Langerhans, kératinocytes).

II.6 – Posologie et durée d'administration [78] [79] [91]

La posologie est choisie non pas en fonction de l'efficacité de la molécule mais en fonction de la tolérance du patient, tout comme l'isotrétinoïne. La dose optimale est individuelle : elle dépend de variations de biodisponibilité et du type de psoriasis. La fenêtre thérapeutique entre inefficacité et intolérance peut être très faible.

Le traitement débute à de faibles doses, habituellement avec un dosage de 10 mg par jour en une prise au cours d'un repas. Ensuite les doses sont progressivement augmentées par paliers de 5 mg tous les 15 jours jusqu'à la dose maximale tolérée, c'est-à-dire le plus souvent la dose entraînant une chéilite nette mais supportable au niveau des lèvres. Si l'on dépasse cette dose, la qualité de vie du patient diminue et le psoriasis peut s'aggraver, il faudra donc baisser la posologie jusqu'à retrouver la dose maximale tolérée. La dose minimale efficace doit être recherchée afin de limiter au maximum les effets indésirables à long terme (effets sur le développement osseux en particulier).

La posologie moyenne efficace chez l'adulte est de 35 à 40 mg par jour. Des posologies supérieures à 40 mg par jour ne sont pas nécessaires, la stratégie thérapeutique devant alors s'orienter vers des traitements associés pour obtenir le blanchiment.

L'efficacité thérapeutique se développe lentement, elle est jugée sur l'amélioration cutanée après 2 à 3 mois de traitement à la dose maximale tolérée et confortable.

Il est nécessaire de continuer le traitement pendant 6 mois à 1 an après la disparition des lésions. Ce traitement peut être prescrit sur plusieurs dizaines d'années si la tolérance est excellente.

III – Effets indésirables des rétinoïdes systémiques

[3] [4] [16] [52] [64] [76] [77] [78] [79] [80] [81] [83] [91] [98]

Les effets indésirables des rétinoïdes sont dose-dépendants. Ils apparaissent en général au bout de 15 jours de traitement du fait de la demi-vie du médicament, et disparaissent environ 15 jours après la diminution des doses.

III.1 – Tératogénicité

L'isotrétinoïne et l'acitrétine sont hautement tératogènes, surtout pendant le premier trimestre de grossesse. Elles justifient donc une contraception efficace chez la femme au moins un mois avant le début du traitement. La survenue d'une grossesse représente un risque élevé d'avortements spontanés ou de malformations congénitales majeures telles que : malformations du système nerveux central, dysmorphies cranio-faciales, absence de fermeture du tube neural, fentes palatines, anomalies de l'oreille externe, anomalies oculaires, malformations cardio-vasculaires, du thymus et des glandes parathyroïdes.

Ce risque d'embryopathies est extrêmement élevé : environ 20 à 30 % des enfants exposés in utéro au cours des deux premiers mois de grossesse sont malformés et sont atteints d'un syndrome polymalformatif caractéristique.

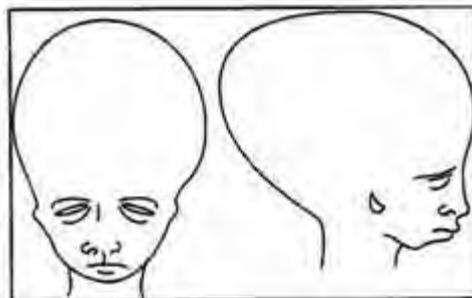


Figure 8 : Schéma des malformations externes possibles suite à une grossesse survenue lors d'un traitement à l'isotrétinoïne : oreille(s) absente(s) ou d'insertion basse, grosse tête et petit menton, anomalies oculaires, malformations du palais.

[<http://agence-prd.ansm.sante.fr/curacné>]

La contraception efficace doit être poursuivie après l'arrêt du traitement : un mois pour l'isotrétinoïne et au minimum deux ans pour l'acitrétine. Chez les femmes buvant même très rarement de l'alcool, le risque d'une grossesse à risque de malformations ne peut être totalement exclu du fait de la formation possible d'étrétinate. De ce fait, l'acitrétine est très peu utilisée chez la femme fertile.

Par ailleurs, ces dérivés de la vitamine A sont des molécules hautement lipophiles et passent donc très probablement dans le lait maternel. L'isotrétinoïne et l'acitrétine sont donc également contre-indiqués au cours de l'allaitement.

Chez le père prenant un traitement par isotrétinoïne ou acitrétine, aucune altération du génome des cellules germinales mâles n'a été retrouvée par les études expérimentales. Il n'y a donc aucun effet sur la fertilité ou la descendance des sujets masculins traités par ces molécules à doses thérapeutiques. Aucune condition particulière de prescription n'est donc imposée, mais il faut cependant informer le patient de tous les effets indésirables qu'elle peut entraîner, et lui rappeler de ne jamais donner son traitement à une autre personne, surtout pas à une femme.

III.1.1 – Atteinte du système nerveux central

Hydrocéphalie : augmentation pathologique de la quantité de liquide céphalo-rachidien contenue dans le crâne

Hydranencéphalie : malformation représentée par l'absence d'hémisphères cérébraux qui sont remplacés par du liquide céphalo-rachidien, avec des noyaux gris centraux et un cervelet généralement normalement formés. C'est une forme extrême d'hydrocéphalie.

Microcéphalie : malformation rare du cerveau aboutissant à une petite tête, la taille de la tête étant définie par la croissance du cerveau qui pousse les os du crâne au fil des semaines de la grossesse, puis des mois et des années après la naissance de l'enfant.

Malformation de la fosse cérébrale postérieure

Dysfonction des nerfs crâniens

Malformation du cervelet

III.1.2 – Atteintes cranio-faciales

Oreilles implantées bas, petitesse (microtie) ou absence du conduit auditif externe (anotie)

Microphthalmie : réduction des dimensions du globe oculaire dans ses différents diamètres

Dysmorphie faciale

Division palatine

III.1.3 – Atteintes cardiaques

Tétralogie de Fallot : malformation cardiaque congénitale caractérisée par l'association d'une sténose pulmonaire, d'une communication interventriculaire haute et d'une hypertrophie du ventricule droit

Transposition de gros vaisseaux : anomalie des rapports entre l'origine des gros vaisseaux (aorte et artère pulmonaire) et leur ventricule respectif

Tronc artériel commun

Ventricule à double entrée

III.1.4 – Atteinte du thymus

Ectoplasie : situation anormale congénitale du thymus

Aplasie : arrêt ou insuffisance de développement du thymus

Hypoplasie : diminution du volume du thymus due à une insuffisance du nombre de cellules qui constituent ses tissus

III.2 – Effets cutanéomuqueux

Ces effets indésirables sont de fréquence et d'intensité dose-dépendante, et sont constants pendant toute la durée de la cure. Ils apparaissent dès la deuxième semaine avec un maximum se situant entre la 8^{ème} et la 12^{ème} semaine et sont réversibles plus ou moins lentement à la diminution des doses ou à l'arrêt du traitement.

Les plus généralement observés sous isotrétinoïne sont une sécheresse de la peau (entraînant prurits, desquamations et fragilités cutanées) ainsi qu'un dessèchement des muqueuses, notamment oculaire (conjonctivite), nasale (épistaxis), labiale (chéilite) et vaginale.

L'acitrétine provoque une altération de la barrière cutanée et de la croissance des phanères de façon dose-dépendante. Au niveau cutané, on observe une xérose, une desquamation palmo-plantaire, un prurit, une fragilité unguéale et une aggravation de la chute physiologique ou une modification de la structure des cheveux. Au niveau des muqueuses, l'effet le plus précoce se manifeste par une chéilite au niveau des lèvres. Puis va apparaître une sécheresse oculaire et une rhinite sèche avec saignements de nez fréquents, et parfois une sécheresse buccale et des stomatites.

Pour faire face à ces effets, il est impératif d'informer le patient au préalable et de lui conseiller l'utilisation de soins d'hydratation appropriés avec ce traitement. Le prescripteur peut également diminuer la posologie voire arrêter le traitement si la gêne devient trop importante.

En début de traitement, une exacerbation aiguë de l'acné peut survenir mais elle s'atténue généralement en une dizaine de jours sans qu'aucun ajustement des doses ne soit nécessaire.

III.3 – Troubles psychiatriques

Le rôle éventuel des rétinoïdes systémiques dans la survenue ou l'aggravation de troubles psychiatriques (tels que changement d'humeur, anxiété, irritabilité, tendance agressive, apathie, syndrome dépressif, idées suicidaires et suicides, en particulier chez les adolescents et les jeunes adultes) fait partie des préoccupations des autorités de santé françaises et internationales depuis plusieurs années. En effet, depuis 1985, une centaine d'observations de ces cas ont été rapportées à l'ANSM par la pharmacovigilance suite à la prise d'isotrétinoïne et cela a fait l'objet d'un sujet très médiatisé.

Le médecin doit s'enquérir de ces manifestations possibles auprès des patients traités, surtout chez l'adolescent car la dépression est fréquente, difficile à évaluer et pourrait être aggravée par l'isotrétinoïne ou l'acitrétine.

Nous verrons où en est à ce jour le lien entre prise d'isotrétinoïne ou d'acitrétine et la survenue de troubles psychiatriques. Nous traiterons de cette implication et de cette controverse en Partie VII – Rétinoïdes et troubles psychiatriques : où en est-on ?

III.4 – Troubles du métabolisme lipidique et troubles hépatobiliaires

Les rétinoïdes systémiques peuvent induire des anomalies biologiques dose-dépendantes, généralement transitoires, modérées et réversibles telles que : hypercholestérolémie, hypertriglycémie et élévation des transaminases. Par conséquent, pendant toute sa durée, ce traitement nécessite un suivi avec recherche et surveillance de ces anomalies biologiques. Les lipides sanguins et les transaminases sont contrôlés à jeun, avant le traitement, un mois après le début du traitement puis tous les trois mois, sauf lorsque les circonstances médicales propres au patient justifient des contrôles plus fréquents (tous les mois).

Concernant l'isotrétinoïne :

- Les modifications du métabolisme lipidique sont souvent une hypercholestérolémie et une hypertriglycémie, et peuvent apparaître, particulièrement chez les sujets à risque (antécédents familiaux). Pour prendre en charge cette élévation, il faut diminuer la posologie de l'isotrétinoïne ainsi que mettre en place des mesures diététiques adaptées, mais si cela ne s'avère pas suffisant, le traitement doit être arrêté en cas de taux de triglycides supérieurs à 8 g/L (la valeur normale se situant entre 0,35 et 1,50 g/L) pour ne pas risquer une pancréatite.
- Les modifications hépatobiliaires concernent une élévation des transaminases hépatiques (ASAT et ALAT). Dans le cas où cette augmentation reste inférieure à trois fois la normale, la réduction de posologie est indispensable et le contrôle se fait tous les quinze jours. Si ce n'est pas suffisant ou si l'augmentation des transaminases est supérieure à trois fois la normale, il faut procéder à l'arrêt du traitement et confier le patient à un spécialiste.
- Il existe exceptionnellement des modifications de la glycémie chez les patients diabétiques traités par isotrétinoïne.

L'acitrétine peut ainsi entraîner une augmentation du taux plasmatique de base des triglycides (avec risque de pancréatite si elle est brutale) et du cholestérol total, avec une plus grande importance chez les sujets à risque comme ceux qui sont déjà atteints de troubles lipidiques ou de diabète. L'acitrétine n'est qu'exceptionnellement hépatotoxique mais elle peut provoquer une augmentation des transaminases ASAT et ALAT. Dans la plupart des cas, il y a normalisation du bilan à l'arrêt du traitement.

III.5 – Photosensibilité

La fragilité et la sécheresse cutanée entraînent une plus grande sensibilité accrue au soleil qui peut apparaître sous traitement par isotrétinoïne orale.

L'acitrétine n'est pas photosensibilisante, mais elle diminue l'épaisseur de la couche cornée, ce qui entraîne une fragilité et une sensibilité de la peau vis-à-vis des UV.

L'exposition intense de la peau aux rayons UV (soleil, lampes à bronzer...) doit être évitée pendant toute la durée du traitement ou dans le cas contraire, l'utilisation d'une crème solaire à haut coefficient de protection (Sun Protection Factor SPF égal à 50) est nécessaire.

III.6 – Troubles musculo-squelettiques

Le traitement par isotrétinoïne peut entraîner des myalgies, des arthralgies et une élévation du taux de la créatine phosphokinase sérique (CPK). Ces effets qui obligent parfois à une réduction de la posologie sont favorisés par la pratique d'une activité physique intense, qui est de ce fait déconseillée durant le traitement.

III.7 – Troubles osseux

Chez l'adulte traité par acitrétine, il existe un risque de calcification des insertions tendineuses. La présence d'hyperostoses est plus fréquente chez les sujets psoriasiques que dans le reste de la population mais les rétinoïdes peuvent favoriser leur développement. Dans les traitements de plus de 5 ans ou en cas de douleurs osseuses localisées à une insertion ligamentaire, des clichés radiologiques doivent être effectués à la recherche d'ostéophytes, mais la surveillance systématique n'est pas obligatoire du fait de la rareté de cet effet secondaire.

La surveillance osseuse est par contre indispensable quand l'acitrétine est prescrite chez l'enfant. En effet, si les rétinoïdes sont remarquablement efficaces, le dermatologue en collaboration avec le pédiatre, devra s'assurer qu'il n'existe pas d'altération de la courbe de croissance, même si aux doses thérapeutiques utilisées dans le psoriasis, l'acitrétine ne semble pas interférer dans la croissance.

III.8 – Hypertension intracrânienne

Cet effet possible sous isotrétinoïne orale et acitrétine, particulièrement lors d'utilisation concomitante avec les tétracyclines, se manifeste par des nausées, des vomissements, des céphalées, des troubles visuels et des œdèmes papillaires. L'arrêt du traitement doit être immédiat.

III.9 – Troubles oculaires

Les troubles de la vision, liés à la sécheresse oculaire, peuvent apparaître au cours d'un traitement par isotrétinoïne orale mais disparaissent généralement après l'arrêt du traitement. On retrouve notamment une photophobie, une intolérance aux lentilles de contact, une kératite, des opacités cornéennes et une diminution parfois brutale de la vision nocturne. Pendant toute la durée du

traitement, il est conseillé de favoriser le port de lunettes, d'éviter le port de lentilles de contact et d'éventuellement utiliser des larmes artificielles.

IV – Contre-indications des rétinoïdes systémiques [78]

Grossesse et allaitement

Femme en âge de procréer, sauf si toutes les conditions du « Programme de Prévention de la Grossesse » sont remplies

Insuffisance hépatique

Hyperlipidémie

Hypervitaminose A (attention à l'automédication vitaminique)

Hypersensibilité à l'isotrétinoïne, à l'acitrétine ou à l'un des autres composants du produit

Allergie à l'huile de soja pour le Procuta® et à l'huile d'arachide pour Curacné®, Acnetrait® et Contracné®

Association avec les cyclines

L'isotrétinoïne n'est pas recommandée chez l'enfant de moins de 12 ans, en raison d'un risque possible de retard de croissance.

La consommation d'alcool (boissons, aliments, médicaments) est formellement déconseillée chez la femme pendant toute la durée du traitement et dans les deux ans suivants l'arrêt de l'acitrétine si la contraception n'est pas maintenue, car l'alcool augmente la formation d'étrétinate dans le sang.

En raison de la présence d'isotrétinoïne ou d'acitrétine dans le sang, les patients doivent éviter de donner leur sang au risque d'une éventuelle contamination de femmes enceintes : pendant toute la durée du traitement et jusqu'à un mois suivant l'arrêt pour l'isotrétinoïne, et jusqu'à deux voire trois ans suivant l'arrêt par mesure de précaution pour l'acitrétine.

V – Interactions médicamenteuses des rétinoïdes systémiques [76] [78] [91]

En raison d'un risque d'hypervitaminose A provoquant notamment des troubles digestifs (nausées et vomissements), vertiges, céphalées..., l'administration simultanée avec de la vitamine A est déconseillée.

Compte tenu de la survenue de cas d'hypertension intracrânienne bénigne rapportés, surtout en cas d'association avec les cyclines, la prise d'isotrétinoïne ou d'acitrétine est donc contre-indiquée en même temps qu'un traitement par tétracyclines.

L'association avec les pilules progestatives est déconseillée du fait d'un risque de réduction d'activité contraceptive (retrouvé surtout avec l'acitrétine), et la prise d'inducteurs enzymatiques sera à prendre en compte (si possible à éviter) pour ne pas inactiver le contraceptif hormonal impératif en cas de traitement chez la femme en période d'activité génitale.

Au niveau local, l'application d'anti-acnéiques exfoliants ou de kératolytiques doit être évitée lors d'un traitement par isotrétinoïne en raison du risque accru d'irritation locale qu'ils peuvent entraîner.

L'acitrétine ne doit pas être associée avec les molécules potentiellement hépatotoxiques, en particulier le méthotrexate et les autres rétinoïdes, en raison du risque potentialisé d'hépatotoxicité entre les deux molécules. De plus, elle augmente la vitesse de décroissance de la glycémie chez les sujets traités par glibenclamide. Une surveillance de la glycémie est donc recommandée chez les diabétiques traités par acitrétine, surtout en cas de traitement par sulfamides hypoglycémifiants.

VI – Modalités à respecter concernant le potentiel tératogène de l'isotrétinoïne et de l'acitrétine : Programme de Prévention des Grossesses

VI.1 – Contexte

VI.1.1 – Concernant l'isotrétinoïne [82] [83] [84] [85] [86] [87] [89] [90] [137] [138] [139] [140] [141] [143]

En raison de son caractère inducteur majeur de malformations fœtales, l'isotrétinoïne bénéficie d'une analyse sur la sécurité d'emploi essentielle depuis sa commercialisation en France, principalement par le biais d'un suivi de pharmacovigilance.

De 1987 à 1995, le bilan des notifications spontanées montre que 318 grossesses ont été exposées à l'isotrétinoïne. Dès lors, l'ANSM (anciennement AFSSAPS) a mené trois autres enquêtes nationales de pharmacovigilance en 1997, 1999 et 2003, permettant ainsi de suivre les grossesses notifiées survenant au cours d'un traitement par isotrétinoïne (cf. Tableau 1).

	Etude 1	Etude 2	Etude 3	Etude 4
	1987 à juin 1995	mars 1997 à décembre 1998	janvier 1999 à décembre 2002	janvier 2003 à décembre 2006
Durée de l'étude	102 mois	22 mois	48 mois	48 mois
Nombre de grossesses rapportées	318	37	103	147

Tableau 1 : Commission Nationale de Pharmacovigilance du 30 septembre 2008, AFSSAPS, Quatrième enquête officielle isotrétinoïne et grossesse (Roaccutane® et génériques) [86]

Les principales causes de survenue de ces grossesses sont :

- L'absence de contraception (non prescrite ou prescrite mais non prise par la patiente)
- Une contraception inadéquate (association de 35 µg d'éthinylestradiol et de 2 mg d'acétate de cyprotérone n'ayant pas l'AMM contraception)
- Une contraception irrégulière non suivie (mauvaise observance)
- La consommation d'isotrétinoïne sans prescription (automédication) ou non suivie par un professionnel de santé

L'évolution de ces grossesses était une interruption de grossesse pour la plus grande majorité d'entre elles.

Les résultats de ces enquêtes ont successivement conduit à la mise en place de mesures et d'outils pour encadrer de manière plus renforcée la prescription et la délivrance des spécialités orales

contenant de l'isotrétinoïne afin de limiter la survenue de grossesses au cours du traitement chez les femmes en âge de procréer.

Les dernières modifications datent de 2009 avec l'introduction du carnet-patiente obligatoire à chaque prescription et chaque délivrance pour toutes les patientes en âge de procréer (cf. Annexe 4) et de 2012 avec la mise en place du « feuillet d'information patient » intitulé « Ce qu'il faut savoir avant de commencer un traitement par isotrétinoïne orale » (cf. Annexe 5).

De plus, les résultats récemment publiés d'une étude rétrospective basée sur l'échantillon des bénéficiaires de l'Assurance Maladie des jeunes filles ou femmes âgées de 11 à 50 ans en âge de procréer ayant débuté un traitement par isotrétinoïne entre le 1^{er} janvier 2007 et le 31 décembre 2013 ont montré que le respect des recommandations relatives aux tests de grossesse sous isotrétinoïne orale est insuffisant, en particulier au moment des renouvellements et après l'arrêt du traitement. Une prescription rédigée par un dermatologue a été significativement associée à une meilleure observance que par un médecin généraliste, quel que soit le stade de la cure, instauration, renouvellements ou après le traitement.

La mise en évidence de ces non-respects de conditions de prescription (instauration en 2^{ème} intention dans 1 cas sur 2) et de délivrance (absence de test de grossesse avant l'instauration dans 1 cas sur 3) a conduit l'ANSM à réserver la prescription initiale de l'isotrétinoïne par voie orale aux seuls dermatologues depuis avril 2015, tandis que le renouvellement pourra notamment concerner les médecins généralistes (cf. Annexe 6). En parallèle, les laboratoires commercialisant des spécialités orales à base d'isotrétinoïne devront adjoindre au carnet-patiente envoyé aux dermatologues, des courriers de liaison, dans le but d'avertir leurs confrères des risques tératogènes, mais également des risques psychiatriques :

- entre dermatologue et médecin généraliste en charge du suivi et/ou des renouvellements (cf. Annexe 8)
- et entre dermatologue et professionnel de santé en charge de la contraception (cf. Annexe 9)

En novembre 2015, dans cet objectif du renforcement de bon usage de ce médicament, une actualisation des documents destinés aux professionnels de santé pour la minimisation des risques liés à la prise d'isotrétinoïne orale a été publiée sur le site de l'ANSM, mettant en place :

- un guide du médecin pour la prescription et le suivi du traitement, dans lequel il peut retrouver les points à aborder avec la patiente lors de la prescription concernant le risque tératogène, le risque psychiatrique et les autres précautions auxquelles prêter attention (interactions médicamenteuses, troubles du métabolisme lipidique et hépatique, ...). Il est adressé systématiquement aux dermatologues qui vont initier le traitement par isotrétinoïne orale et sur demande aux médecins qui vont renouveler la prescription.
- un guide du pharmacien pour l'aide à la délivrance de l'isotrétinoïne orale, rappelant les conditions de délivrance lors d'une primo-prescription ou des renouvellements mensuels, des

informations sur les risques psychiatriques ou métaboliques, ainsi que quelques conseils liés aux effets indésirables.

- des brochures d'informations destinées aux hommes (avec suivi biologique) et aux femmes (avec carnet-patient) traités par isotrétinoïne reprenant toutes les recommandations relatives au traitement.

VI.1.2 – Concernant l'acitrétine [93] [95] [96] [97] [99] [100] [101]

Depuis sa commercialisation en 1988, l'acitrétine a fait l'objet de nombreux renforcements concernant sa prescription et sa délivrance, principalement par rapport aux recommandations de contraception.

En 1999, la durée du maintien de la contraception a été étendue à 2 ans après l'arrêt du Soriatane®. A l'initiation du traitement, un test de grossesse plasmatique devait être réalisé dans les 3 jours précédant la prescription, mais ceux réalisés pendant le traitement n'étaient obligatoires que tous les 2 mois selon le RCP. La durée de prescription renouvelable était limitée à 1 an.

Malgré ce léger durcissement, une étude de cohorte sur le respect des conditions de prescription et de délivrance de l'acitrétine chez les femmes en âge de procréer a été réalisée par l'ANSM en partenariat avec la Caisse Nationale d'Assurance Maladie durant la période de janvier 2007 à décembre 2012. Cette étude a montré le non-respect des recommandations de prévention de grossesse chez les femmes traitées en France et a conduit à un nouveau renforcement (cf. Tableau 2)

En 2012, le cadre réglementaire d'utilisation du Soriatane® a donc été de nouveau renforcé avec la mise en place d'un programme de prévention des grossesses et de nouvelles conditions de prescription et de délivrance chez les femmes en âge de procréer. Ainsi, depuis mars 2012, un test de grossesse dosant les β -hCG plasmatiques doit être effectué tous les mois, dans les 3 jours précédant la prescription d'acitrétine. Un test de grossesse est recommandé 2 mois après l'arrêt du traitement puis régulièrement pendant 2 ans à cause de la transestérification de l'acitrétine en étrétinate due à la consommation d'alcool. De plus, la contraception doit avoir été mise en place depuis au moins 1 mois avant le début du traitement, poursuivie sans interruption durant tout le traitement et pendant les 2 ans qui suivent la prise de la dernière dose de traitement. La prescription est désormais limitée à 1 mois et la délivrance doit s'effectuer dans les 7 jours suivant la prescription (cf. Tableau 2).

	RCP* (1999 à mars 2012)	RCP* (à partir de mars 2012)
Conditions de prescription et de délivrance (CPD)	Liste 1 Non renouvelable Durée prescription : limitée à 1 an	Liste 1 Non renouvelable Durée prescription : limitée à 1 mois Délivrance dans les 7 jours suivant la prescription
Tests de grossesse	Initiation : 3 jours avant la délivrance Pendant le traitement : tous les 2 mois Arrêt : régulièrement pendant 2 ans	Initiation : 3 jours avant la prescription Pendant le traitement : tous les mois Arrêt : 2 mois après l'arrêt puis régulièrement pendant 2 ans
Contraception	Contraception mise en place 1 mois avant l'initiation, pendant le traitement et jusqu'à 2 ans après arrêt	Contraception mise en place 1 mois avant l'initiation, pendant le traitement et jusqu'à 2 ans après arrêt

* RCP : Résumé des caractéristiques du produit (mention légale du texte d'information sur un médicament destiné au professionnel de santé)

Tableau 2 : Comparaison des conditions réglementaires en France de prescription et de délivrance de l'acitrétine avant et après mars 2012

[99] http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6306f3ba1914189c5801ac6d45ae3e56.pdf

La remise d'un carnet-patient à toute femme en âge de procréer est désormais obligatoire depuis juillet 2012, à présenter à chaque nouvelle prescription et à chaque délivrance, dans lequel seront répertoriés chacun des tests de grossesse réalisés, ainsi que chaque prescription et chaque délivrance.

En 2014, l'ANSM prend de nouvelles décisions et met en place les mesures suivantes :

- restriction de la prescription initiale réservée aux dermatologues, renouvelable 1 an par tout médecin
- mise en place de courrier de liaison entre dermatologues et autres médecins en charge de la contraception ou du renouvellement de la prescription

Cependant, en mars 2015, la poursuite de l'étude de l'ANSM montre que le test de grossesse obligatoire avant, pendant et après le traitement n'a été réalisé que dans 11,8 % des cas, tandis que 470 grossesses sous acitrétine ou dans les deux ans suivant son arrêt ont été signalées de 2007 à 2014, malgré les mesures mises en place pour minimiser ce risque.

VI.2 – Règles de prescription des rétinoïdes systémiques [83] [84] [85] [88] [90] [96] [97] [100] [101] [137] [139] [140] [143]

Aujourd'hui, d'après le RCP, les conditions de prescription et de délivrance de l'isotrétinoïne et de l'acitrétine à respecter pour les femmes en âge de procréer sont :

- Avant la première prescription :
 - o Le dermatologue (dont la prescription initiale lui est réservée depuis le 20 avril 2015 pour l'isotrétinoïne et depuis février 2014 pour l'acitrétine) doit évaluer le niveau de compréhension de la patiente vis-à-vis du caractère tératogène de la molécule et de la nécessité de suivre une contraception afin d'éviter toute grossesse durant le

traitement ou dans les 5 semaines suivant l'arrêt de l'isotrétinoïne / les 2 ans qui suivent l'arrêt de l'acitrétine.

S'assurer que la patiente accepte de réaliser un test de grossesse avant l'initiation du traitement, pendant le traitement et aux dates convenues avec les médecins.

- L'accord de soins et de contraception avec le cachet et la signature du dermatologue est signé et conservé par la patiente dans le carnet-patient en première page (cf. Annexe 7).
- Une brochure sur la contraception doit être remise à la patiente.
- Un carnet-patient complété est remis à la patiente (cf. Annexes 4 et 10).
- Une contraception efficace (pilule, dispositif intra-utérin, implant, patch) doit être mise en place au minimum 4 semaines avant de débiter le traitement.
- Un test de grossesse sérologique au début du cycle menstruel doit être effectué dans les 3 jours précédant la prescription et doit être négatif.

Sa date de réalisation et son résultat doivent être reportés par le dermatologue dans le carnet-patient.

- La prescription est limitée à 1 mois de traitement, aucun renouvellement n'est possible sans une nouvelle ordonnance.
- Un bilan biologique sanguin doit être réalisé comprenant le dosage du cholestérol, des triglycérides et des transaminases.
- Le dermatologue doit prescrire un dosage des β -hCG plasmatiques pour le mois suivant en même temps que l'ordonnance initiale d'isotrétinoïne.
- Le dermatologue avertit la patiente qu'il est formellement contre-indiqué de consommer de l'alcool (boisson, aliment, médicament) pendant le traitement par acitrétine et durant les 2 mois qui suivent son arrêt au minimum et s'assure de sa compréhension vis-à-vis des conséquences tératogènes encourues.
- Le dermatologue doit enfin remplir un courrier de liaison destiné aux autres médecins en charge de la contraception ou du renouvellement de la prescription (cf. Annexe 8 et 9).

- Lors des prescriptions suivantes :

- Une évaluation du niveau de compréhension doit être effectuée à chaque consultation (par le dermatologue ou un médecin généraliste).
- Un test de grossesse négatif doit être réalisé tous les mois dans les 3 jours avant chaque consultation.
- La contraception efficace doit être poursuivie sans oubli.
- Le carnet-patient doit être présenté à chaque consultation complété par le médecin. Il doit mentionner la méthode de contraception utilisée, s'assurer que le test de grossesse et sa négativité datent de moins de 3 jours, puis inscrire la date du prochain rendez-vous, la date du prochain test de grossesse ainsi que le nom du médicament prescrit.

- Un bilan biologique sanguin comprenant le dosage du cholestérol, des triglycérides et des transaminases doit être réalisé après 1 mois de traitement puis tous les 3 mois.
- A la fin du traitement :
- La méthode de contraception efficace doit être poursuivie pendant 1 mois après la fin du traitement par isotrétinoïne et pendant au minimum 2 ans après la fin du traitement par acitrétine.
 - Un dernier test de grossesse sérologique doit être effectué 5 semaines après la fin du traitement pour l'isotrétinoïne et 2 mois après l'arrêt du traitement, puis régulièrement aux dates convenues avec le dermatologue ou le médecin pour l'acitrétine.
 - La patiente devra rapporter toutes les capsules ou gélules non utilisées à la pharmacie.

Obligatoire depuis le 15 mars 2010 et réactualisé en novembre 2015 pour l'isotrétinoïne orale, le carnet-patient (cf. Annexes 4 et 10) doit désormais être remis à toute femme en âge d'avoir des enfants avant de débiter un traitement par isotrétinoïne ou acitrétine. Il est distribué auprès des dermatologues par les laboratoires commercialisant ces rétinoïdes systémiques. Il contient toutes les informations nécessaires au bon déroulement d'un traitement par isotrétinoïne orale ou acitrétine (nécessité d'utiliser une contraception efficace et bien suivie, réalisation d'un test sérologique de grossesse négatif tous les mois dans les 3 jours précédant la prescription, conseils pour lutter contre les effets indésirables...), ainsi qu'un exemplaire de l'accord de soins et de contraception signé et conservé par la patiente (cf. Annexe 7). Les patientes doivent dorénavant présenter leur carnet comportant systématiquement la date et les résultats des tests de grossesse, à chaque consultation et lors de chaque délivrance.

Ce carnet-patient représente ainsi un véritable outil de liaison et de communication entre les différents professionnels de santé (médecins et pharmaciens) mais aussi avec la patiente. Il permet une responsabilisation de chaque acteur car il facilite le suivi du traitement par isotrétinoïne ou par acitrétine et le suivi de la contraception en mettant par écrit toutes les informations nécessaires au bon usage de cette molécule (dates et résultats des tests de grossesse, dates de prescription et de délivrance...).

Pour renforcer encore une fois la prévention et l'information liée aux effets indésirables graves de l'isotrétinoïne, un « feuillet d'information patient » à imprimer et à remettre aux patients avant de débiter tout traitement par isotrétinoïne orale et intitulé « Ce qu'il faut savoir avant de commencer un traitement par isotrétinoïne orale » a été mis en ligne sur le site internet de l'ANSM depuis début 2012 (cf. Annexe 5). Cet outil de dialogue permet de sensibiliser et d'alerter le patient et son entourage en insistant sur les interdictions, les surveillances indispensables et les signes de certains effets indésirables importants à connaître et nécessitant une attention particulière pendant le traitement.

Depuis novembre 2015, le carnet-patient est inséré dans une brochure d'information distribuée par le dermatologue à toutes les femmes débutant un traitement par isotrétinoïne orale, dans laquelle elles peuvent retrouver des informations sur la contraception, mais aussi sur les autres effets indésirables, notamment les risques psychiatriques, lipidiques et hépatiques. Pour les hommes traités par isotrétinoïne orale, le dermatologue distribuera également une brochure spécifique visant à apporter aux patients des informations sur les risques importants identifiés de tératogénicité, de survenue de troubles psychiatriques, lipidiques et hépatiques.

VI.3 – Règles de délivrance des rétinoïdes systémiques [83] [84] [85] [88] [95] [96] [100] [101] [138] [143]

Le rôle du pharmacien est de contrôler que toutes les conditions de prescription ont été respectées et ne peut dispenser le traitement que si elles sont toutes remplies. Il doit également rappeler aux patientes les informations essentielles à retenir.

Pour accompagner les pharmaciens dans cet acte de contrôle lors de la dispensation, l'ANSM a mis à leur disposition un « Guide du pharmacien pour la délivrance de l'isotrétinoïne orale » en novembre 2015, reprenant les informations concernant les nouvelles conditions de prescription et de délivrance ainsi que les risques associés à ce médicament.

Pour toutes les femmes en âge de procréer, le pharmacien doit vérifier que :

- La patiente possède le carnet-patient dans lequel doit figurer l'accord de soins et de contraception signé.
- La négativité du test de grossesse (β -hCG plasmatiques) a été réalisé le deuxième ou le troisième jour du cycle menstruel, le délai entre la date du test de grossesse et celle de la prescription ne dépasse pas 3 jours, et les dates du prochain test de grossesse et du prochain rendez-vous sont inscrites sur le carnet-patient.
- La délivrance sur ordonnance a lieu au plus tard dans les 7 jours suivant la date de prescription et la prescription n'est pas renouvelable.
- Un bilan biologique sanguin comprenant le dosage des triglycérides, du cholestérol total et des transaminases a été effectué avant la première prise et un autre a été prescrit dans le mois qui suit le début du traitement, puis tous les trois mois.
- Dans l'historique ou dans le dossier pharmaceutique :
 - o il n'y a pas de traitement contre-indiqué avec l'isotrétinoïne ou l'acitrétine (vitamine A ou cyclines)
 - o une méthode de contraception efficace (pilule, dispositif intra-utérin, implant, patch, anneau) a été mise en place au moins 4 semaines avant le début du traitement, sauf en cas de stérilité définitive et documentée de la patiente (l'association d'éthinylestradiol-acétate de cyprotérone ne doit pas être utilisée) et doit être poursuivie 5 semaines ou 2 ans après l'arrêt du traitement selon le rétinoïde
 - o il est bon de rappeler à la patiente qu'il est fortement conseillé d'ajouter une contraception mécanique (préservatif)

- la consommation d'alcool est formellement déconseillée que ce soit sous forme de boissons, d'aliment ou de médicaments pendant le traitement et durant au moins 2 mois après l'arrêt de l'acitrétine (métabolisme inverse)
- Et pour finir, le pharmacien doit remplir sur le carnet-patient, le nom du médicament délivré, la date de délivrance ainsi que le tampon de la pharmacie.
Il doit refuser la délivrance si la patiente ne possède pas de carnet.

Pour tous les autres patients, l'isotrétinoïne et l'acitrétine ne possèdent pas de procédure de délivrance particulière. Cependant, le dosage des triglycérides, du cholestérol et des transaminases doit être effectué avant le traitement, un mois après le début puis tous les trois mois sauf lorsque des circonstances médicales particulières (diabète, obésité, alcoolisme...) justifient des contrôles plus fréquents. De plus, l'ordonnance ne pourra être renouvelable pour une durée totale supérieure à 3 mois.

VII – Rétinoïdes systémiques et troubles psychiatriques : où en est-on ?

Depuis la mise sur le marché des rétinoïdes systémiques, l'isotrétinoïne est considérée comme un produit « miracle » dans le traitement de l'acné, mais reste cependant très surveillée, de même que l'acitrétine, en raison d'un effet de classe pharmacologique. Cela s'explique notamment à cause de la tératogénicité de ces molécules, mais également depuis quelques années à cause d'un effet indésirable très controversé concernant des troubles dépressifs et des cas de suicide.

De nombreuses études ont ainsi été réalisées à travers le monde, pour essayer d'établir un lien entre les rétinoïdes de synthèse et les cas de dépression recensés, imputés pour l'heure essentiellement à l'isotrétinoïne.

VII.1 – Mise en évidence d'une relation entre acné, psoriasis et dépression [104] [105] [110] [114] [119] [122] [123]

L'acné est la plus commune des pathologies dermatologiques rencontrées à l'adolescence. Lors de cette période de changement, les jeunes sont alors plus vulnérables et sensibles aux métamorphoses physiques et psychiques qui s'opèrent.

L'acné peut ainsi diminuer leur qualité de vie et avoir un impact psycho-social important sur leur estime de soi, car elle est le plus souvent localisée sur le visage. La souffrance psychologique liée à cette pathologie pourrait entraîner des troubles tels que l'anxiété, la dépression et les idées suicidaires.

Quelques auteurs ont cherché à mettre en évidence des symptômes dépressifs fréquents chez les adolescents souffrant d'acné.

Une étude de cas croisés réalisée à Oslo par l'équipe de Halvorsen sur 3775 adolescents de 18 à 19 ans a essayé d'établir un lien entre l'acné, les troubles de l'humeur et les idées suicidaires. Sur ces 3775 adolescents, 493 (14 %) souffraient d'acné sévère. La comparaison avec les adolescents n'ayant qu'une acné légère ou très peu d'acné a montré que la prévalence des idées suicidaires chez les adolescents souffrant d'acné sévère était deux fois plus élevée chez les jeunes de sexe féminin (25,5 % contre 11,9 %) et trois fois plus élevée chez les jeunes de sexe masculin (22,6 % contre 6,3 %).

Une autre étude suédoise a montré que le taux de symptômes dépressifs est statistiquement plus élevé chez les patients acnéiques garçons et filles que chez les non-acnéiques (20 à 51 % contre 14 à 20 %).

Ces études considèrent que l'adolescence est une période fragile de la vie qui favorise la mise en évidence d'un lien entre les troubles dépressifs et l'acné sévère et leurs résultats suggèrent que les adolescents susceptibles d'être traités par isotrétinoïne pour leur acné sévère seront donc prédisposés à avoir des idées suicidaires et des troubles de l'humeur.

Néanmoins, plusieurs études dont une étude iranienne ont démontré qu'un traitement réussi par isotrétinoïne pouvait conduire à diminuer les troubles dépressifs chez certains patients.

La science s'accorde donc à dire que les personnes traitées par isotrétinoïne sont alors plus exposées au risque de dépression puisque le traitement est prescrit aux patients souffrant d'acné sévère, mais pour autant, si des symptômes dépressifs ou des tentatives de suicide surviennent chez des patients traités par isotrétinoïne, ils ne sont pas nécessairement liés au traitement.

Concernant le psoriasis, il est bien évident que l'altération majeure de la qualité de vie chez les patients atteints par cette dermatose peut être une cause de dépression. En effet, le fait que les lésions de psoriasis soient encore associées à une maladie contagieuse dans l'inconscient collectif voire suscitent du dégoût impacte grandement le patient qui se sent dégradé, honteux, anxieux et déprimé par sa maladie.

Une étude comparant des sujets atteints de psoriasis et des sujets sans maladie de peau a évalué les signes dépressifs par le questionnaire de Beck (cf. Annexe 10). Les résultats révèlent que les patients atteints de psoriasis présentent des scores de dépression plus élevés que les patients indemnes, scores d'autant plus élevés selon l'augmentation de la sévérité du psoriasis.

Une autre étude a montré que la prévalence d'idées suicidaires chez les patients atteints de psoriasis peu sévère serait de 2,5 % contre 7,2 % chez les patients ayant un psoriasis sévère.

Il est donc nécessaire de rechercher la présence de symptômes dépressifs dans la prise en charge de patients atteints de psoriasis afin de proposer une prise en charge globale, surtout lors d'une initiation de traitement par acitrétine.

VII.2 – Mise en évidence d'une relation entre rétinoïdes et dépression au niveau biologique

Pour induire des effets indésirables, une molécule doit avoir un mécanisme d'action lié à cet effet. Puisque la dépression est un désordre psychiatrique lié au cerveau, les rétinoïdes de synthèse de première génération (isotrétinoïne) et aromatique de deuxième génération (acitrétine) devraient donc avoir un effet sur les fonctions cérébrales.

VII.2.1 – Mécanisme d'action des rétinoïdes [109] [112] [115]

Le rétinol (ou vitamine A) existe naturellement dans l'organisme mais ne peut pas être synthétisé, il est donc apporté par l'alimentation (origine animale ou végétale). Après absorption au niveau intestinal par les cellules épithéliales, le rétinol est ensuite stocké au niveau hépatique sous forme estérifiée.

Après hydrolyse, le rétinol est libéré dans le plasma et circule lié à la RBP (retinol binding protein), protéine de transport synthétisée par le foie permettant de maintenir des taux constants de

particulièrement importante dans la peau, qui contient également RAR- γ , mais très peu RAR- β . Les récepteurs RXR- α sont eux fortement exprimés dans la peau par le follicule pileux, le kératinocyte, le mélanocyte, le fibroblaste et la cellule de Langerhans.

La liaison du ligand (rétinoïde naturel ou de synthèse) aux dimères de récepteurs nucléaires entraîne ainsi une modulation transcriptionnelle des gènes cibles codant pour diverses protéines impliquées dans la différenciation kératinocytaire et la prolifération cellulaire épidermique. Les RAR- α seraient les médiateurs de l'irritation cutanée imputable aux rétinoïdes, tandis qu'au sein du sébocyte, les RAR seraient impliqués dans les effets antiprolifératifs et antidifférenciants.

Beaucoup d'incertitudes persistent dans la compréhension du mécanisme d'action pharmacologique des rétinoïdes de synthèse. L'isotrétinoïne (rétinoïde de première génération) et l'acitrétine (rétinoïde aromatique de deuxième génération) sont des ligands de synthèse ayant une affinité variable pour le récepteur cytosolique CRABP, ainsi que pour les récepteurs nucléaires RAR. Cependant, on sait que l'acide 13-cis-rétinoïque qui est la molécule active de l'isotrétinoïne peut agir selon deux voies : après pénétration dans la cellule cible, soit il est isomérisé en ATTR et se lie au récepteur nucléaire RAR, soit il se lie directement au RAR mais avec une affinité 30 à 50 fois moins importante que l'ATTR. La transcription des gènes se fait ensuite via RARE.

La balance entre la synthèse d'acide rétinoïque et son utilisation dans les cellules permet d'obtenir un équilibre correct pour réguler la transcription. L'exposition des cellules à l'isotrétinoïne ou à l'acitrétine pourrait déstabiliser cet équilibre et entraîner des troubles dans la transcription des gènes impliqués dans l'apparition de troubles psychiatriques (en particulier les gènes liés à la voie de la sérotonine portés par le chromosome 17 en cause dans les troubles dépressifs).

VII.2.2 – Acide rétinoïque, système nerveux central et dépression [109]

[112] [115] [116] [117] [118]

Le rôle de l'acide rétinoïque dans la régulation du développement du système nerveux central a été mis en évidence depuis plusieurs années, principalement dans l'exemple d'un traitement par l'acide 13-cis-rétinoïque qui a montré que l'exposition à des concentrations anormales d'acide rétinoïque entraîne des malformations de croissance, de développement et de structurations du système nerveux embryonnaire. Les études récentes se sont donc intéressées à l'influence de l'acide rétinoïque sur les fonctions neuronales du cerveau adulte et suggèrent que comme chez l'embryon, le système nerveux adulte peut être sensible à un excès d'acide rétinoïque.

Plusieurs régions du cerveau soupçonnées d'être impliquées dans la dépression sont régulées par l'acide rétinoïque et peuvent donc être perturbées par la prise de rétinoïdes de synthèse. Selon les études de Bremner et al. réalisées en 2007 et 2012, les zones limbiques telles que le cortex préfrontal, l'hippocampe, le striatum, et l'hypothalamus en font partie. De plus, les rétinoïdes exercent également une influence sur les neurotransmetteurs clés connus dans le dérèglement de l'humeur et des émotions, en particulier la dopamine, mais aussi la sérotonine et la noradrénaline.

Le cortex préfrontal joue un rôle bien établi dans le contrôle cognitif et émotionnel, ainsi que dans le contrôle de la mémoire et du comportement social. Chez des patients souffrant de dépression, cette zone cérébrale est hypoactive aussi bien au repos que lors d'une induction émotionnelle, ce que l'on peut mettre en rapport avec les troubles de la mémoire et de l'attention et avec le défaut de régulation émotionnelle pouvant entraîner irritabilité et agressivité. En effet, les travaux réalisés en post-mortem chez des sujets dépressifs montrent une diminution des cellules gliales et/ou des neurones dans le cortex préfrontal ainsi qu'un plus petit volume du cortex préfrontal. Une étude effectuée sur des animaux a démontré que des lésions du cortex préfrontal entraînent une altération de la capacité de régulation émotionnelle et une déficience dans le contrôle des impulsions avec augmentation des agressions violentes.

Des images cérébrales ont été réalisées sur 28 sujets traités par isotrétinoïne (N = 13) ou antibiotiques (N=15) pendant quatre mois. Il en résulte que l'administration d'isotrétinoïne a été associée à une diminution de 16 % du métabolisme dans le cortex préfrontal après quatre mois de traitement, avec de plus des changements subtils de l'humeur ou une irritabilité décrits par les patients eux-mêmes ou leur famille. A l'inverse, le groupe témoin traité par antibiotique n'a montré aucune diminution du métabolisme. Il est donc probable que le cortex préfrontal, qui a des connexions avec l'hippocampe, joue un rôle crucial dans l'hypothèse d'une sensibilité accrue à la dépression induite par les rétinoïdes.

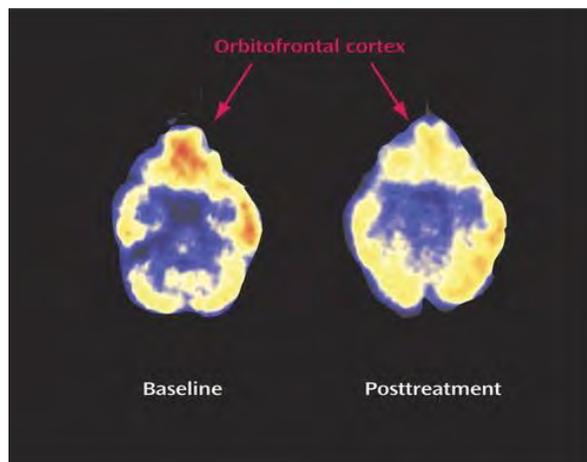


Figure 11 : Diminution du métabolisme dans le cortex préfrontal après 4 mois d'administration d'isotrétinoïne

L'hypothalamus est le centre de régulation des hormones dans le cerveau. Il participe notamment au mécanisme de réponse au stress par le biais de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénal. En effet, l'hypothalamus sécrète la corticolibérine ou CRH (corticotrophin releasing hormone), qui va permettre de libérer du cortisol (hormone du stress) au niveau des glandes surrénales.

Chez les patients sévèrement déprimés, on retrouve une hyperactivité de cette zone cervicale, entraînant un déficit dans la régulation du système de réponse au stress car le cortisol potentiellement neurotoxique est sécrété en trop grande concentration.

Une étude a mis en évidence une augmentation du nombre de cellules exprimant le récepteur RAR dans le noyau paraventriculaire hypothalamique de patients atteints de troubles affectifs. Or, ces récepteurs RAR sont localisés au même endroit que les neurones exprimant la CRH. Au niveau hypothalamique, le lien entre la dépression et l'acide rétinoïque pourrait donc provenir de la CRH car elle va être en partie régulée par celui-ci voulant se fixer sur les récepteurs RAR. Un excès d'acide rétinoïque pourrait alors être responsable de l'hyperactivité de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien par le biais d'augmentation du nombre de RAR dans cette zone. Sachant que l'isotrétinoïne agit parallèlement à l'acide rétinoïque au niveau du noyau des cellules, on peut ainsi supposer qu'elle induit une augmentation du nombre de RAR comme dans l'étude citée précédemment et aurait donc un rôle dans la dépression. Ces résultats soulignent l'importance de l'acide rétinoïque dans l'hypothalamus et attirent l'attention sur la relation entre la régulation des voies hypothalamiques et les mécanismes de la dépression.

De plus, une sécrétion anormalement élevée de cortisol peut également entraîner une désorganisation, voire une dégénérescence neuronale dans l'hippocampe, phénomène retrouvé chez les personnes atteintes de troubles dépressifs. L'hippocampe est la région du cerveau impliquée dans la cognition et les émotions. Elle est essentielle dans l'apprentissage et la mémoire spatiale. C'est l'une des rares zones du cerveau adulte dans laquelle s'effectue le phénomène de neurogénèse. Etant donné que l'acide rétinoïque est un régulateur de la différenciation neuronale dans le système nerveux embryonnaire, il influe également sur la neurogénèse dans le système nerveux adulte. Le traitement de souris par l'acide 13-cis-rétinoïque a montré une diminution de la neurogénèse hippocampique conduisant à une incapacité des souris à se repérer dans un labyrinthe spatial. Or chez la souris, l'exposition au stress (modèle animal de la dépression) conduit à une augmentation de la sécrétion de cortisol, ce qui entraîne une diminution de la neurogénèse. L'étude du modèle animal amène ainsi à penser que les rétinoïdes de synthèse pourraient être considérés comme un facteur de développement de la dépression, corrélation principalement suggérée par la diminution de la neurogénèse au niveau hippocampique.

Une baisse d'activité monoaminergique est reconnue comme étant un facteur de dépression. La dépression peut être caractérisée par une diminution de la transmission dopaminergique, principalement dans le cortex préfrontal, entraînant un manque de motivation, une incapacité à se concentrer ou à éprouver du plaisir. Des analyses quantitatives ont démontré que les concentrations d'acide rétinoïque dans le cerveau adulte étaient élevées dans le striatum, de manière semblable à la dopamine, car la rétinaldéhyde déshydrogénase nécessaire à la synthèse de l'acide rétinoïque est présente dans les terminaisons dopaminergiques. L'acide rétinoïque va alors pouvoir moduler l'action de la dopamine et empêcher la transmission dopaminergique par diminution de la dopamine disponible ; ceci en augmentant le nombre de récepteurs dopaminergiques D2 post-synaptiques dans le striatum, en activant la transcription de la tyrosine hydroxylase impliquée dans la synthèse de la dopamine et en stimulant la monoamine oxydase B, une enzyme qui dégrade la dopamine après sa recapture dans les cellules. D'autre part, il a été trouvé que l'acide rétinoïque pourrait jouer un rôle dans le métabolisme de la sérotonine en augmentant le nombre de récepteurs 5-HT1A pré-

synaptiques et de systèmes de recapture de la sérotonine, conduisant à une diminution de la sérotonine disponible au niveau des synapses.

L'hypothèse la plus générale propose donc que l'administration répétée d'acide 13-cis-rétinoïque entraîne l'épuisement de la dopamine ou de la sérotonine car il exerce une influence sur le système de régulation de la neurotransmission. Les effets sur la dépression ne sont donc pas immédiats mais nécessitent plusieurs semaines car l'influence de l'acide 13-cis-rétinoïque ne s'effectue pas directement sur l'expression des gènes impliqués dans la transduction du signal. La dépression serait donc un effet secondaire qui apparaît par déséquilibre après exposition prolongée à des concentrations de rétinoïdes.

VII.3 – Mise en évidence d'une relation entre rétinoïdes et dépression dans la littérature

VII.3.1 – A partir de cas individuels [109]

De nombreux cas individuels de dépression et de suicide liés à la prise d'isotrétinoïne sont rapportés dans la littérature internationale ou par le biais de déclarations de pharmacovigilance.

Une évaluation de la sévérité de la dépression de ces différents cas est très souvent constituée grâce à l'échelle de dépression de Hamilton (HAM-D) (cf. Annexe 11), l'échelle de Beck (BDI : Beck Depression Inventory) (cf. Annexe 12), ou d'autres échelles permettant d'évaluer la qualité de vie des patients traités. Ces méthodes permettent d'établir la gravité du cas, par réponse du patient à un questionnaire, et plus le score est élevé, plus la dépression est sévère.

En 2012, Bremner et ses collaborateurs ont recensés plusieurs cas individuels de patients démontrant un lien entre la prise d'isotrétinoïne et l'apparition de troubles dépressifs à partir de plusieurs études effectuées par différentes équipes de recherche au cours des dernières années.

Cas n°1 : un jeune homme de 18 ans présente une humeur dépressive avec perte d'intérêt, baisse d'énergie, irritabilité, insomnie et perte de lien social après 2 mois de traitement par isotrétinoïne. Il tente de se suicider au 5^{ème} mois de traitement. Au moment de l'évaluation psychiatrique, la dépression est diagnostiquée par un HAM-D élevé. Le traitement par isotrétinoïne est arrêté et le patient débute un traitement par fluoxétine. Quatre semaines plus tard, on note une amélioration de l'humeur et le HAM-D est réévalué à la baisse.

Cas n°2 : une femme de 20 ans sous isotrétinoïne développe une dépression et des idées suicidaires, confirmée par un score de HAM-D élevé. Un traitement par antidépresseurs imipraminiques est mis en place mais son état ne s'améliore pas. Elle avouera plus tard avoir continué son traitement contre l'acné. L'isotrétinoïne est finalement arrêtée et un traitement par fluoxétine mis en place, la patiente voit alors ses symptômes régresser au bout de deux semaines.

Cas n°3 : un jeune homme de 17 ans sans antécédents de dépression est traité par isotrétinoïne, il développe une fatigue importante l'empêchant de continuer le sport qu'il pratiquait, avec des insomnies et une tristesse omniprésente. Il demande donc l'arrêt du traitement par isotrétinoïne. Il s'est suicidé 3 mois après l'arrêt du traitement.

Cas n°4 : une femme traitée par une cure isotrétinoïne a commencé à développer des symptômes d'irritabilité, d'agressivité, de fatigue, de tristesse et de perte de lien familial et social. Dix mois après l'arrêt du traitement, elle consulte un psychologue pour ces symptômes qui évalue un HAM-D élevé. Cinq semaines après l'administration d'un antidépresseur, son HAM-D est réévalué à la baisse, indiquant la réussite du traitement antidépresseur.

Cas n° 5 : une jeune fille de 15 ans sans antécédents psychiatriques débutant un traitement par isotrétinoïne commence à développer un comportement maussade, renfermé, et devient irritable avec des troubles du sommeil, faisant diagnostiquer une dépression à son médecin qui lui arrête le traitement. Deux jours plus tard, elle tente de se suicider. Après plusieurs mois de traitement antidépresseur, la patiente était redevenue normale.

La lecture de ces différents cas de littérature permet de montrer qu'un traitement par isotrétinoïne affecte chaque individu de manière différente, mais bien que la diversité et la sévérité des symptômes soient variées (irritabilité, fatigue, tristesse, dépression, tentative de suicide, suicide...), ceux-ci présentaient tous des effets indésirables affectant leur équilibre psychologique.

Même si aucune de ces études de cas individuels ne permet de tirer des conclusions quant au rôle de l'isotrétinoïne dans l'initiation de troubles psychiatriques, ils appuient pour autant la preuve possible d'une association entre rétinoïdes et dépression, même si cela reste relativement rare.

On cherche donc à mettre en évidence ce lien à partir d'études comportementales sur des souris et d'études de groupes d'individus afin de déterminer le nombre de patients concernés et interpréter les résultats d'une possible dépression induite par les rétinoïdes sur des échantillons plus larges.

VII.3.2 – A partir d'études comportementales animales [134] [135] [136]

Les différentes études réalisées ont eu pour but de tester l'hypothèse selon laquelle l'administration chronique de l'acide 13-cis rétinoïque conduirait à des comportements liés à la dépression chez la souris, de la même façon que chez l'humain auquel il a été associé à des cas de dépression et de comportements suicidaires.

Dans une de ces études, les souris sont traitées par 1 mg/kg d'acide 13-cis rétinoïque pendant 6 semaines, ce qui permet selon ces scientifiques de produire des niveaux plasmatiques d'acide 13-cis rétinoïque comparables à ceux retrouvés chez des patients traités par une cure d'isotrétinoïne. Cette étude a démontré que le taux de réussite aux épreuves de suspension par la queue et de nage était moins élevé chez les souris traitées que chez les souris « contrôle ». Ces

résultats suggèrent que l'administration d'acide 13-cis rétinoïque chez les souris augmente les comportements liés à la dépression.

Cependant, d'autres équipes de chercheurs ont traité des rats avec 0 mg/kg/jour, 7,5 mg/kg/jour (permettant dans cette étude de produire des niveaux plasmatiques d'acide 13-cis rétinoïque comparables à ceux retrouvés chez des patients traités par une cure d'isotrétinoïne) ou 30 mg/kg/jour d'acide 13-cis rétinoïque pendant 16 semaines. Les rats traités avec l'acide 13-cis rétinoïque ont montré un comportement anxieux plus élevé que les rats non traités, mais les résultats des tests sur les roues d'entraînement, ou de mémoire spatiale et environnementale étaient équivalents dans les trois groupes de rats.

Les résultats de l'implication de l'acide 13-cis rétinoïque dans le comportement dépressif qui se dégagent de ces études, en faveur pour certains et contre pour d'autres, ne permettent pas de confirmer que les rétinoïdes systémiques puissent jouer un rôle réel dans l'apparition d'une dépression.

VII.3.3 – A partir de groupes d'études [102] [109] [111] [112] [113] [114] [120] [121]

De nombreuses études de groupes de patients ont été réalisées pour essayer de prouver ou non un lien entre isotrétinoïne et dépression et attirer l'attention sur le rapport bénéfice-risque de cette molécule.

La plupart des études réalisées sont des études prospectives non randomisées sans groupe témoin, mais certaines ont été randomisées et/ou contrôlées. D'autres sont des études rétrospectives, ou des méta-analyses de la littérature, regroupant toutes les données publiées relatives à l'isotrétinoïne et aux troubles psychiatriques (cf. Annexe 13 pour retrouver un tableau récapitulatif de ces différentes études).

VII.3.3.1 – Etudes rétrospectives

- **Azoulay et al., 2008** :

L'étude canadienne est la seule ayant démontré un risque significativement élevé de développer des troubles dépressifs lors d'un traitement par isotrétinoïne. Sur environ 30 000 patients traités de 1984 à 2003, 126 ont montré des symptômes de dépression ayant nécessité une prescription d'antidépresseurs ou une hospitalisation. Il a été conclu que le risque relatif d'un patient traité par isotrétinoïne de développer une dépression était de 2,68, mais qu'une dose cumulative d'au moins 1200 mg était nécessaire pour induire un risque.

- **Sundstrom et al., 2010** :

Cette étude suédoise a observé un total de 5756 patients atteints d'acné sévère âgés de 15 à 49 ans trois ans avant et jusqu'à quinze ans après le traitement par isotrétinoïne à une posologie

moyenne de 40 mg/kg/jour dans le but d'évaluer le risque de suicide avant, pendant et après un traitement par isotrétinoïne. Un total de 128 patients (2,2 %) a fait une tentative de suicide durant le traitement et jusqu'à six mois après l'arrêt du traitement, amenant à la conclusion qu'un risque accru de tentative de suicide était manifeste jusqu'à six mois après la fin d'un traitement par isotrétinoïne. Cependant, aucun lien d'incidence évident avec l'isotrétinoïne n'a été conclu par les auteurs car le risque de tentative de suicide était déjà élevé chez ces patients avant le début du traitement.

VII.3.3.2 – Méta-analyses

- **Scheiman et al., 1990** :

Dans cette étude clinique réalisée sur 700 patients traités pour une acné nodulaire sévère, 7 (1 %) ont développé des troubles psychiatriques, et 5 de ces 7 cas se sont déclarés dans le premier mois de traitement. Le diagnostic de dépression est rapporté par les patients eux-mêmes et confirmé par un psychiatre pour 3 cas. Pour les 4 autres personnes, les symptômes ont régressé à l'arrêt du traitement avant d'avoir consulté le médecin.

- **Marqueling et Zane, 2007** :

Cette étude a analysé plus de 11 000 patients traités par des doses variables d'isotrétinoïne allant de 0,5 à 2 mg/kg/jour sur une période de 4 à 20 semaines. Aucune preuve n'a pu être mise en évidence entre une administration d'isotrétinoïne et l'augmentation du risque de développer une dépression dans cette étude selon les auteurs, même si une faible association ne peut être complètement exclue.

- **Strahan et Raimer, 2006** :

C'est une méta-analyse de 10 cas individuels, 8 études prospectives, 5 déclarations de pharmacovigilance et 1 étude rétrospective. Au total, les autodiagnostic de dépression de plus de 900 patients ont été analysés. Il en résulte que l'isotrétinoïne peut influencer l'humeur mais aucun lien concret ne peut mettre en cause isotrétinoïne et apparition de troubles psychiatriques.

- **Bremner et al., 2012** :

Dans cette méta-analyse, Bremner et son équipe ont analysé toutes les études relatant d'un lien possible entre l'isotrétinoïne, la dépression et le suicide depuis sa mise sur le marché. Selon eux, les données de la littérature sont en faveur d'un lien entre isotrétinoïne et troubles dépressifs, surtout chez les personnes vulnérables avant le début du traitement.

VII.3.3.3 – Etudes prospectives, non contrôlées, non randomisées

- **Kellett & Gawkrödger, 1999** :

Dans cette étude non contrôlée, sans groupe témoin, 15 patients acnéiques ont reçu 1 mg/kg/jour d'isotrétinoïne pendant 16 semaines. A l'inclusion, 18 % des patients présentaient une dépression. A la fin de l'étude, aucun des patients ne présentait un score de dépression significatif calculé avec la Hospital Anxiety and Depression Scale et l'échelle de Beck. Les auteurs ont conclu que la preuve d'une association entre administration d'isotrétinoïne et troubles psychiatriques n'était pas significative du fait du nombre de patients trop peu important pour détecter un effet indésirable considéré comme rare.

- **Hull et Demkiw-Bartel, 2000** :

C'est une étude non contrôlée, sans groupe témoin. Une série de 124 patients atteints d'acné sévère a été traitée par isotrétinoïne à raison de 1 mg/kg/jour pendant 4 mois. Des symptômes de dépression sont apparus chez 4 % des patients traités et ont persistés après l'arrêt du traitement. Les auteurs sont donc en faveur d'une probable association entre isotrétinoïne et dépression.

- **Ferahbas et al., 2004** :

Dans cette étude non contrôlée, 23 patients reçoivent 0,5 à 1 mg/kg/jour d'isotrétinoïne pendant 16 semaines. Aucune description de dépression ou de suicide n'a été rapportée, de même qu'aucun changement n'a été constaté sur la Montgomery-Asberg Depression Rating Scale. Les auteurs ont conclu que la preuve d'une association entre administration d'isotrétinoïne et troubles psychiatriques n'était pas significative du fait du nombre de patients trop peu important pour détecter un effet indésirable considéré comme rare.

- **Ergun et al., 2012** :

Cette étude non contrôlée inclut 48 patients auxquels on a administré 0,5 mg/kg/jour d'isotrétinoïne le premier mois, puis 1 mg/kg les mois suivants jusqu'à une dose cumulée de 150 mg/kg. Cinq patients (8 %) ont rapporté une humeur dépressive ; sur ces 5 patients, 2 avaient des antécédents de dépression. Cependant, les scores de dépression durant le traitement par isotrétinoïne étaient plus faibles que les scores avant le traitement. Les auteurs n'ont donc pas tiré de conclusion positive quant à l'association d'une preuve possible entre isotrétinoïne et dépression.

- **Tomas-Aragones et al., 2013** :

Cette étude prospective a mesuré les scores de dépression par la Hospital Anxiety and Depression Scale avant et après traitement de 346 patients acnéiques. Ils ont reçu une dose cumulative de 120 mg/kg pendant 30 semaines. A la fin du traitement, une réduction significative de l'acné a été démontrée et le niveau de satisfaction des patients était élevé. Dans le même sens, les

scores de dépression mesurés ont significativement diminué. Les auteurs ne mettent donc aucunement en cause l'isotrétinoïne dans l'apparition de troubles dépressifs.

- **Fakour et al., 2014** :

Dans cette étude prospective incluant 98 patients souffrant d'acné sévère traités par 0,5 mg/kg/jour d'isotrétinoïne pendant 16 semaines, l'évaluation de la dépression a montré que sur 48 patients ayant une prédisposition à la dépression (basée sur le BDI score), 13 avaient ressenti une humeur dépressive au cours du traitement. De plus, l'analyse des scores de dépression avant et après le traitement par isotrétinoïne a montré une augmentation de ceux-ci. En parallèle, le traitement a grandement amélioré les lésions acnéiques des patients (basé sur le DLQI : Dermatology Life Quality Index). Les auteurs rapportent donc que le traitement par isotrétinoïne a largement amélioré la qualité de vie des patients acnéiques, mais les effets dépressifs ont été accentués chez ceux ayant des antécédents de dépression.

VII.3.3.4 – Etudes prospectives, contrôlées, non randomisées

- **Ng et al., 2002** :

Cette étude contrôlée compare des patients traités par isotrétinoïne à des patients traités par des antibiotiques topiques ou systémiques. Sur les 174 patients prenant de l'isotrétinoïne à raison de 40 mg/jour pendant un mois puis 1mg/kg/jour pendant 6 mois jusqu'à une dose cumulative d'environ 120mg/kg, 5 (3 %) développent des troubles de l'humeur (calculé sur l'échelle de Beck). Cependant, aucune dépression majeure n'a été rapportée, ni de différence de niveau de dépression entre le groupe isotrétinoïne et le groupe contrôle. Parmi les 41 patients qui sont traités par antibiotiques, aucun ne développe de dépression. Les auteurs ne se prononcent donc pas en faveur d'une possible association.

- **Cohen et al., 2004** :

Cette étude contrôlée a étudié 3 groupes de patients. Le groupe 1 composé de 100 personnes recevait de l'isotrétinoïne, le groupe 2 composé de 41 personnes recevait un antibiotique systémique et le groupe 3 composé de 51 personnes recevait un antibiotique topique. Les doses administrées n'ont pas été communiquées. Les sujets ont été évalués avant et après le traitement par la Zung Depression Status Inventory et aucune différence n'a été démontrée dans les scores des patients, quel que soit leur groupe. Les auteurs ne sont donc pas en faveur d'une association probable entre isotrétinoïne et dépression.

- **Kaymak et al., 2009** :

Cette étude contrôlée compare 36 patients traités par 0,5 à 0,8 mg/kg/jour d'isotrétinoïne à des patients traités par des anti-acnéiques topiques. Après 20 semaines de traitement, il n'y a pas eu d'augmentation de symptômes dépressifs ou anxieux que ce soit dans le groupe isotrétinoïne ou dans

le groupe topiques, calculés selon l'échelle de Beck. Cependant, là encore, le nombre de patients inclus est trop faible pour tirer une conclusion significative.

VII.3.3.5 – Etudes prospectives, contrôlées, randomisées

- **Bruno et al., 1984** :

Cette étude randomisée en aveugle a été réalisée sur une série de 94 individus traités par isotrétinoïne pendant 16 semaines. Dans le groupe 1, les doses administrées étaient de 0,75 mg/kg/jour alors que le groupe 2 a pris 0,22 mg/kg/jour. Sur l'ensemble des deux groupes, 10 patients (11 %) développent une dépression en moyenne 1 mois après le début de la thérapie. Chez les patients du groupe 1 traités à forte dose, 7 % présentent des insomnies, 22 % une fatigue accrue, 11 % des maux de tête, 7 % une perte de poids et 9 % une baisse de la libido. Aucun de ces symptômes n'est rapporté chez les individus du groupe 2 traités à des doses plus faibles. Les auteurs en ont conclu que l'administration de fortes doses d'isotrétinoïne pourrait jouer un rôle dans l'apparition de la dépression.

- **Rubinow et al., 1987** :

Dans cette étude, 72 patients atteints d'acné sévère ont été randomisés en trois groupes avec administration d'une dose plus ou moins élevée d'isotrétinoïne. Le groupe 1 a pris 2 mg/kg/jour les deux premières semaines, puis 0,5 mg/kg pendant 14 semaines. Le groupe 2 a pris 2 mg/kg/jour les deux premières semaines puis un placebo par la suite. Le groupe 3 a été traité pendant 16 semaines à une posologie de 0,5 mg/kg/jour. Il en résulte aucun changement significatif des scores de dépression des patients quel que soit leur groupe, et aucun n'a développé de dépression majeure. Cependant, il y a eu une réduction significative des scores de dépression chez les patients atteints d'acné au visage. Le nombre peu élevé de patients dans chaque groupe n'a toutefois pas permis aux auteurs de se prononcer en faveur d'une possible association entre dépression et prise d'isotrétinoïne.

Il y a une disparité très importante entre les études, que ce soit au niveau du schéma thérapeutique, des techniques d'évaluation de la dépression, de la taille de l'échantillon de patients utilisée ou des conflits d'intérêts des auteurs. La plupart des études de groupes de patients rapportent des cas de dépression survenus au cours du traitement par isotrétinoïne, mais estiment que cela ne suffit pas pour établir un lien entre isotrétinoïne et dépression. D'autres, au contraire, suggèrent une association entre le traitement par isotrétinoïne et la dépression pouvant varier de 1 à 11 % selon les études. D'autre part, certaines études ont même décrit un effet bénéfique de l'isotrétinoïne sur la qualité de vie des patients acnéiques.

A partir de ces études, il est difficile d'établir une réelle conclusion. Les résultats obtenus sont très différents et manquent d'unité. Un grand nombre d'études a été effectué, or ces dernières n'ont inclus que très peu de patients. Cela ne permet donc pas de tirer une conclusion suffisante sur la preuve d'une association entre isotrétinoïne et dépression. Le fait que la plupart des études soient

basées sur l'autodiagnostic du trouble dépressif peut induire des disparités importantes d'un groupe de patient à l'autre. Certains vont surestimer leur fatigue ou leur déprime quand d'autres vont sous-estimer leur dépression. De plus, il existe une difficulté d'interprétation des résultats de ces données psychologiques, car l'acné est une pathologie cutanée. Or la peau joue un rôle social important, et rien ne permet d'affirmer que la dépression est directement liée à l'isotrétinoïne ou à la pathologie elle-même susceptible de diminuer les relations sociales et d'induire isolement et dépression, particulièrement dans une population adolescente prédisposée.

Pour obtenir des résultats significatifs, les essais cliniques doivent être standardisés en nombre de patients et en méthode de diagnostic, suivis par des psychiatres et réalisés de façon indépendante car nombreux sont ceux initiés par des laboratoires pharmaceutiques fabriquant et commercialisant le produit.

VII.3.4 – A partir des modalités de traitement [109] [112] [121]

VII.3.4.1 – Délai d'apparition de l'effet indésirable

Afin de prouver une relation entre la dépression et l'isotrétinoïne, les auteurs s'appuient généralement sur le fait que la plupart des patients ne présentent pas de symptômes dépressifs à l'initiation d'un traitement. La plupart des cas de dépression rapportés dans les différentes études réalisées n'apparaissent qu'après en moyenne 1 à 4 mois de prise du médicament, et jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement. Les effets psychiatriques de l'isotrétinoïne seraient donc plutôt liés à un effet indésirable sur le long terme qu'à une concentration plasmatique à un moment donné.

De plus, le délai d'apparition des premiers symptômes est fonction des déclarations des patients, leur nature et la date d'apparition est souvent difficile à établir, surtout lorsque l'effet est psychiatrique. Ceci peut expliquer qu'un patient se suicide après l'arrêt du médicament alors qu'aucun symptôme de dépression n'avait été signalé au cours du traitement.

VII.3.4.2 – Dechallenge et rechallenge

Un autre facteur important afin d'aider à comprendre s'il existe un lien entre isotrétinoïne et dépression passe par la notion de « dechallenge/rechallenge », qui serait la preuve la plus convaincante de cette implication.

Dans son étude, Scheinman et son équipe ont rapporté qu'un patient ayant développé des symptômes de dépression lors du traitement par isotrétinoïne a connu une récurrence des mêmes symptômes lors de la réintroduction du médicament 3 mois après.

L'équipe de Ng a signalé le cas d'un jeune homme de 19 ans présentant des symptômes de dépression après deux semaines de traitement à base d'isotrétinoïne, symptômes qui se sont améliorés dès la diminution de posologie et l'introduction d'un traitement par un antidépresseur. Cependant, dès lors que la dose d'isotrétinoïne a de nouveau été augmentée, les symptômes

dépressifs sont réapparus, et ce malgré une amélioration des lésions acnéiques. A l'arrêt du traitement, les symptômes dépressifs se sont rapidement résolus.

Une autre étude a décrit le cas d'un jeune homme de 18 ans sans antécédents de troubles psychiatriques ayant reçu 1,1mg/kg/jour d'isotrétinoïne. Après 1 mois, il présente une perte d'intérêt et une baisse de performances scolaires, considérées comme des symptômes de la dépression. L'isotrétinoïne est arrêtée et les symptômes régressent en 8 jours. Après réintroduction du médicament à la posologie de 0,5 mg/kg/jour, les symptômes réapparaissent en 5 jours. L'arrêt de l'isotrétinoïne entraîne une disparition des symptômes en 7 jours.

Ces exemples rapportés dans la littérature montrent de nombreux cas de dépression induits par l'isotrétinoïne et résolus à l'arrêt du traitement, mais qui rechutent lors de la réintroduction du médicament. Le délai de guérison est alors variable, il peut s'étendre de quelques jours à quelques mois, avec ou sans traitement antidépresseur.

VII.3.4.3 – Relation dose-effet

Le fait qu'une dose élevée d'isotrétinoïne entraîne un risque accru de dépression peut être une indication que cette molécule est responsable du développement de troubles psychiatriques. Cette notion se rapporte à l'idée que l'utilisation de fortes doses d'un médicament conduirait à une fréquence plus élevée des effets indésirables

Plusieurs auteurs ont relaté qu'une augmentation de la dose pouvait créer des effets négatifs sur l'humeur alors qu'une réduction de la dose était bénéfique en diminuant les symptômes dépressifs.

En effet, Ng et son équipe ont signalé un cas où les symptômes de la dépression ont été améliorés lors de la réduction de posologie et de l'introduction d'un traitement antidépresseur. L'étude de Bruno comparant des patients traités à de fortes doses d'isotrétinoïne (1,2 mg/kg/jour) à d'autres patients traités par de faibles doses d'isotrétinoïne (0,5 mg/kg/jour) a montré que les symptômes dépressifs étaient plus élevés dans le groupe traité avec de fortes doses par rapport au groupe traité à de faibles doses d'isotrétinoïne.

De plus, en 1982, Meyskens a rapporté que lorsqu'une dose très élevée de 3 mg /kg/jour est utilisée (dans le cadre d'un traitement du mélanome), 25 % des patients développent des symptômes de dépression contre environ 4 % à une dose normale 3 à 6 fois moins élevée. Cette étude met en évidence une relation dose-effet entre l'isotrétinoïne et les troubles psychiatriques, relation qui avait déjà été confirmée avec les effets cutanéomuqueux. Cependant, les doses utilisées dans cette étude sont plus élevées que les posologies communément utilisées dans le traitement de l'acné sévère (0,5 à 1mg/kg/jour). Ceci, combiné avec le fait qu'il est délicat de mesurer la sévérité d'une dépression, il est donc difficile d'établir une relation dose-réponse pour les effets secondaires psychiatriques liés à l'isotrétinoïne dans le cadre d'un traitement de l'acné sévère.

VII.4 – Conclusion des différentes études [98] [109] [111] [112] [114] [120] [121]

La lecture du grand nombre de cas de dépression rapportés dans la littérature médicale attire l'attention sur le rôle de l'isotrétinoïne dans l'apparition de ces troubles psychiatriques, et son action biologique entraînant des modifications chimiques ou physiologiques sur le cerveau semble indéniable.

Cependant, la relation potentielle avec l'acitrétine largement utilisée dans le traitement du psoriasis reste toujours controversée et viendrait surtout du fait de la ressemblance chimique avec l'isotrétinoïne dont l'implication dans de nombreux cas de dépressions et de conduites suicidaires a été rapportée au cours des dernières années. En effet, seulement deux cas de dépression ont été rapportés dans la littérature depuis la mise sur le marché de l'acitrétine, contre de nombreux cas pour l'isotrétinoïne. Cela pourrait s'expliquer par le fait qu'il n'y a pas eu d'études cliniques systématiques cherchant à démontrer ce lien entre dépression et acitrétine, alors que les nombreuses déclarations de cas de dépressions et de suicides imputés à l'isotrétinoïne depuis sa mise sur le marché ont poussé les scientifiques à trouver une explication. Pour le moment, cela suggère que la relation entre l'acitrétine et les troubles dépressifs serait un étiquetage de classe pharmacologique plutôt qu'une association scientifiquement prouvée.

Les résultats des études scientifiques suggèrent donc une forte probabilité biologique de l'implication des rétinoïdes (en particulier de l'isotrétinoïne) dans l'apparition de troubles dépressifs, mais sans toutefois pouvoir quantifier la fréquence d'apparition de ces symptômes. Néanmoins, la preuve de cette association reste très complexe et ces résultats ne permettent encore pas d'élucider un réel modèle de mécanisme d'action concernant l'imputation d'une dépression engendrée par une exposition aux rétinoïdes systémiques.

Certains patients semblent plus sensibles à ces changements biologiques, et on peut supposer que l'âge et les conditions de prise du traitement pour l'acné par rapport au traitement pour le psoriasis prédisposent plus ou moins les personnes à des troubles de l'humeur. Les patients traités doivent impérativement être informés des risques de troubles dépressifs possibles avant de débiter leur traitement, et faire l'objet d'une surveillance psychologique par des professionnels de santé au cours du traitement, surtout à l'adolescence qui est une période de fragilité de la vie. L'effet bénéfique des rétinoïdes systémiques autant pour le traitement de l'acné sévère que pour le traitement du psoriasis étant prouvé, les patients traités retrouvent en général leur estime de soi et une meilleure qualité de vie, malgré des effets indésirables contraignants (effets cutanéomuqueux).

C'est pour cette raison qu'à ce jour, la balance bénéfices/risques de ces molécules reste positive, mais sous étroite surveillance des autorités de santé.

VII.5 – Implication de l'ANSM et des professionnels de santé dans l'évaluation et le suivi psychologique des patients traités par l'isotrétinoïne en France

Le rôle éventuel de l'isotrétinoïne dans la survenue de troubles psychiatriques fait partie des préoccupations des dermatologues et de l'ANSM depuis plusieurs années. Face à ces troubles comportementaux, de nombreuses mesures ont été mise en place depuis la commercialisation de l'isotrétinoïne jusqu'à aujourd'hui.

VII.5.1 – Évolutions successives du RCP de l'isotrétinoïne en France

[108]

Depuis 1995, l'isotrétinoïne fait l'objet d'un dispositif renforcé de la part des centres de pharmacovigilance (CRPV) en France, notamment sur le plan des effets indésirables psychiatriques. La probabilité d'apparition de symptômes dépressifs, tentatives de suicide ou suicide a conduit les autorités de santé à modifier au fil des années le RCP et la notice patient de la molécule, ce qui s'est traduit par des mises en gardes renforcées auprès des prescripteurs et des patients, ainsi que la création d'une liste d'effets indésirables concernant les troubles psychiatriques.

Les troubles neuropsychiatriques tels que le syndrome dépressif et les troubles du comportement apparaissent dans le RCP en 1989. En 1997, la rubrique « effets indésirables » est à nouveau corrigée avec l'ajout du risque de tentative de suicide. En 1998, les précautions d'emploi du RCP sont modifiées avec la mise en évidence du risque de suicide et les précautions à prendre chez les personnes ayant des antécédents de dépression. En 2004 et 2006, les caractéristiques sont à nouveau rectifiées avec l'ajout de comportements agressifs et de dépressions aggravées (cf. Tableau 3).

Date	Evolution du Résumé des Caractéristiques du Produit	Evolution de la notice du patient
1989	<ul style="list-style-type: none"> Rectificatif d'AMM du Roaccutane® avec introduction des troubles neuropsychiques (Vidal 1990) : <p>Ajout dans la rubrique « Effets Indésirables » : "de rares observations de troubles neuropsychiques ont été signalées (troubles du comportement, syndrome dépressif, crises convulsives)"</p>	
1997	<ul style="list-style-type: none"> Rectificatif d'AMM du Roaccutane® avec introduction des tentatives de suicide (Vidal 1998) : <p>Modification rubrique « Effets Indésirables » : "de rares observations de troubles neuropsychiques ont été signalées (troubles du comportement, syndrome dépressif, crises convulsives, tentative de suicide)"</p>	
1998	<ul style="list-style-type: none"> Rectificatif d'AMM du Roaccutane® avec introduction des suicides et de précautions d'emploi (Vidal 1999) : <p>Ajout dans la rubrique « Précautions d'emploi » : "des dépressions, des troubles du comportement et, rarement des tentatives de suicide et des suicides ont été rapportés chez des patients traités par Roaccutane®. Une attention particulière devra être portée aux patients présentant des antécédents de dépression. En cas d'apparition de signes de dépression chez les patients traités par Roaccutane®, l'arrêt immédiat du traitement devra être envisagé et un traitement approprié devra être entrepris"</p> <p>Modification rubrique « Effets Indésirables » : "de rares observations de troubles neuropsychiques ont été signalées (troubles du comportement, syndrome dépressif, crises convulsives, tentative de suicide, suicides)"</p>	<p>Rubrique « Précautions d'emploi » :</p> <p>« en cas d'antécédent de dépression, il est impératif de prévenir votre médecin. En cas d'apparition de signes de dépression pendant le traitement (troubles du sommeil, troubles du comportement, ...), il est impératif de prévenir votre médecin. Celui-ci pourra évaluer les troubles que vous présentez et ainsi juger de la nécessité de poursuivre le traitement. »</p> <p>Rubrique « Effets Indésirables » :</p> <p>« rares troubles neuro-psychiques : troubles du comportement, syndrome dépressif, convulsions, suicide ou tentative de suicide. »</p>
2004	<ul style="list-style-type: none"> Rectificatif d'AMM du Roaccutane® et ses génériques, suite à la réévaluation Européenne (Vidal 2005) : <p>Modification rubrique « Mises en garde et précautions d'emploi » :</p> <p>« Des dépressions, des symptômes psychotiques, rarement des tentatives de suicides et des suicides ont été rapportés chez des patients traités par isotrétinoïne (voir rubrique effets indésirables). Une attention particulière doit</p>	<p>Rubrique « Mises en garde et Précautions d'emploi » :</p> <p>« En cas d'antécédents de dépression, vous devez prévenir votre médecin. De rares cas de dépression et de symptômes psychotiques, de très rares cas de tentatives de suicide et de suicides ont été rapportés chez des patients traités par isotrétinoïne. Si vous ressentez des signes de dépression, il est indispensable d'en informer votre médecin. Lui seul pourra évaluer les troubles que vous présentez et</p>
	<p>être portée aux patients présentant des antécédents de dépression et une surveillance des éventuels signes de dépression doit être effectuée chez tous les patients avec recours à un traitement approprié si nécessaire. L'interruption de l'isotrétinoïne peut cependant être insuffisante pour maîtriser les symptômes et un bilan psychiatrique ou psychologique complémentaire peut alors être nécessaire. »</p> <p>Modification rubrique « Effets Indésirables » :</p> <p>Troubles psychiatriques : Rare (≥ 1/10 000, < 1/1000) Dépression. Très rare (≤ 1/10 000) Troubles du comportement, manifestations psychotiques, tentatives de suicide, suicide.</p>	<p>décider de l'arrêt du traitement. L'arrêt de XXX n'étant pas toujours suffisant pour faire régresser les symptômes, un avis psychiatrique ou psychologique ultérieur peut être nécessaire.</p> <p>Rubrique « Effets Indésirables graves » :</p> <p>« Effets psychiatriques : Rarement, des patients recevant de l'isotrétinoïne ont ressenti une dégradation de leur humeur. De rares cas de dépression et de très rares cas de suicide, de tentative de suicide, de troubles du comportement et de syndromes psychotiques ont été rapportés. Dans la mesure où la dépression, tout comme d'autres affections psychiatriques, peut être chronique et héréditaire, il importe de préciser à votre médecin si vous-même ou un membre de votre famille, souffrez ou avez souffert d'un quelconque trouble mental. Il est essentiel que vous lui signaliez aussi tout signe de dépression apparu sous isotrétinoïne. »</p>
2005-2006	<ul style="list-style-type: none"> Rectificatif d'AMM du Roaccutane® (Vidal 2006) puis en 2006 pour les génériques, suite à une nouvelle révision de l'information : <p>Rubrique « Mises en garde et Précautions d'emploi » :</p> <p>« des cas de dépressions, dépression aggravée, d'anxiété, de tendance agressive, de changement d'humeur, de symptômes psychotiques et de très rares cas d'idées suicidaires, de tentatives de suicides et de suicides ont été rapportés chez des patients traités par isotrétinoïne (voir rubrique effets indésirables). Une attention particulière doit être portée aux patients présentant des antécédents de dépression et une surveillance des éventuels signes de dépression doit être effectuée chez tous les patients avec recours à un traitement approprié si nécessaire. L'interruption de l'isotrétinoïne peut cependant être insuffisante pour maîtriser les symptômes et un bilan psychiatrique ou psychologique complémentaire peut alors être nécessaire. »</p> <p>Modification rubrique « Effets Indésirables » :</p> <p>Troubles psychiatriques : Rare (≥ 1/10 000, < 1/1000) Dépression, dépression aggravée, anxiété et changements d'humeur Très rare (≤ 1/10 000) Troubles du comportement, manifestations psychotiques, tentatives de suicide, suicide.</p>	<p>Rubrique « Mises en garde et Précautions d'emploi » :</p> <p>« En cas d'antécédents de dépression, vous devez prévenir votre médecin. De rares cas de dépression, d'aggravation de la dépression, d'anxiété, de changement d'humeur, de symptômes psychotiques, et de très rares cas de pensées suicidaires, de tentatives de suicide et de suicides ont été rapportés chez des patients traités par isotrétinoïne. Si vous souffrez d'un quelconque trouble mental, ou si vous ressentez des signes de dépression en prenant XXX, comme une sensation de tristesse sans raison, des crises de larmes, des difficultés de concentration ou un éloignement de la vie sociale ou familiale, il est indispensable d'en informer votre médecin. Lui seul pourra évaluer les troubles que vous présentez et décider de l'arrêt du traitement. L'arrêt de XXX n'étant pas toujours suffisant pour faire régresser les symptômes, un avis psychiatrique ou psychologique ultérieur peut être nécessaire.</p> <p>Rubrique « Effets Indésirables graves » :</p> <p>« Effets psychiatriques : Rarement, certains patients recevant de l'isotrétinoïne ou peu de temps après l'arrêt de l'isotrétinoïne sont devenus déprimés ou ont ressenti une aggravation de leur dépression, ou ont développé d'autres troubles mentaux importants. Ces troubles se traduisent par des symptômes tels que tristesse, anxiété, changement d'humeur, crises de larmes, irritabilité, perte de plaisir ou d'intérêt dans des activités sociales ou sportives, excès ou perte de sommeil, changements de poids ou d'appétit, baisse de la performance scolaire ou au travail, troubles de concentration. Très rarement, des patients déjà déprimés peuvent ressentir une aggravation de leur dépression. Dans de très rares cas, certains patients recevant de l'isotrétinoïne ont eu des pensées d'autodestruction ou ont envisagé de mettre fin à leur vie (idées</p>
		<p>suicidaires). Certains ont même essayé de se suicider et quelques uns y sont parvenus. On a rapporté que certains de ces patients n'avaient pas semblé déprimés.</p> <p>Dans la mesure où la dépression ou toute autre affection mentale sont des troubles médicaux fréquents et peuvent être provoqués par plusieurs facteurs différents, il est important de signaler à votre médecin si vous avez déjà présenté un trouble mental incluant la dépression, un comportement suicidaire, ou des psychoses.</p> <p>Une psychose signifie une perte de contact avec la réalité, comme entendre des voix ou voir des choses qui n'existent pas. Signalez à votre médecin si vous prenez des médicaments pour un de ces symptômes. Si vous pensez que vous développez un de ces symptômes, vous devrez contacter votre médecin tout de suite. Il vous conseillera peut-être d'arrêter l'isotrétinoïne. Cependant, l'arrêt de l'isotrétinoïne peut ne pas être suffisant pour soulager vos symptômes et vous pourriez avoir besoin d'une aide supplémentaire organisée par votre médecin.</p>

Tableau 3 : Évolution des mesures appliquées en France sur le RCP et la notice patient de l'isotrétinoïne

VII.5.2 – Mesures de communications de l'ANSM et des autorités de santé publique [87] [124] [125] [126] [127] [141] [142] [143]

En plus des modifications continues du RCP et des notices patients, l'ANSM publie régulièrement des communiqués rappelant les conditions de prescription de l'isotrétinoïne concernant les effets tératogènes, mais également concernant ses effets psychiatriques.

En 1998, l'ANSM adresse une lettre aux professionnels de santé leur demandant une vigilance particulière vis-à-vis des patients ayant des antécédents psychiatriques et préconisant un arrêt du traitement en cas de signes évocateurs de dépression.

En 2004, avec l'harmonisation européenne concernant le Roaccutane® et ses génériques, la réalisation d'une fiche d'information destinée aux professionnels de santé et une modification de la notice destinée aux patients ont été entreprises. Les dermatologues et les médecins sont invités à pratiquer une surveillance étroite des patients pendant le traitement, particulièrement en cas d'antécédents psychiatriques, afin de rechercher d'éventuels signes de dépression et d'avoir recours à un traitement approprié si nécessaire.

En novembre 2007, un communiqué de presse « Isotrétinoïne et effets psychiatriques » est publié sur le site internet de l'ANSM (cf. Annexe 14), suite à un cas médiatisé de suicide survenu chez un adolescent traité par isotrétinoïne. Plusieurs témoignages de patients ou de proches de patients ont ainsi été déclarés à la pharmacovigilance.

De ce fait, début 2008, un groupe de travail pluridisciplinaire composé d'experts dermatologues, de psychiatres, de pédopsychiatres et d'épidémiologistes a été réuni par l'ANSM pour dresser un état des lieux des éventuels effets indésirables psychiatriques provoqués par l'isotrétinoïne, mais aucune relation de cause à effet n'a pu être établie. C'est pourquoi les recommandations portent sur la surveillance renforcée de l'état psychologique des patients adolescents acnéiques sous ce traitement pour permettre un dépistage précoce des sujets à risques, d'autant plus que l'acné sévère elle-même peut engendrer des troubles psychologiques et comportementaux.

En mai 2009, l'ANSM publie une lettre destinée aux dermatologues, médecins généralistes et pharmaciens leur rappelant l'importance d'observer une grande vigilance afin de détecter et prendre en charge rapidement tout changement d'humeur ou de comportement du patient, avec ou non la nécessité d'adresser le patient en consultation psychiatrique (cf. Annexe 15). Dès lors, l'initiation d'un traitement par isotrétinoïne impose au prescripteur d'évaluer la santé mentale du patient, homme ou femme, et de l'informer des risques éventuels de survenue de troubles psychiatriques. Si l'enfant est mineur, une discussion avec les parents sur les difficultés psychologiques rencontrées au cours de l'acné et/ou pendant le traitement doit avoir lieu. Le patient ainsi que son entourage doivent savoir reconnaître et apprendre les signes permettant de déceler ces troubles pour avertir le médecin dès leur apparition.

En novembre 2010, une étude sur l'outil nommée Adolescent Depression Rating Scale (ADRS) qui pourrait être utilisée en pratique par les dermatologues pour rechercher et mesurer l'intensité des symptômes dépressifs est lancée par l'ANSM (cf. Annexe 16). Ce document de « 10 Questions/Réponses » sous la forme d'un auto-questionnaire permettrait d'aider les médecins dans l'évaluation et le repérage des troubles psychiatriques chez les adolescents à la fois, avant mais aussi pendant le traitement par isotrétinoïne.

Nous verrons les résultats de cette étude d'acceptabilité dans la Partie VII.5.3.

En février 2011, l'ANSM publie le Plan de Gestion des Risques (PGR) des spécialités orales contenant de l'isotrétinoïne. Il reprend les données essentielles du RCP : dénomination, statuts d'enregistrement, rappel des indications et de la posologie, synthèse du profil général de sécurité d'emploi avec les principaux risques, notamment des troubles psychiatriques.

En janvier 2015, conjointement au renforcement des conditions de prescription et de délivrance par rapport au risque tératogène, qui restreint la prescription initiale d'isotrétinoïne aux seuls dermatologues (cf. Annexe 6), l'ANSM demande aux laboratoires d'ajouter aux documents d'informations et au carnet-patient un courrier de liaison entre le dermatologue et le médecin généraliste dans le but de l'avertir du suivi particulier et des risques psychiatriques de la molécule, ainsi que de la possibilité d'utilisation de l'échelle ADRS validée et mise à disposition par la HAS depuis novembre 2014.

En novembre 2015, l'ANSM actualise les documents mis à disposition des professionnels de santé pour la minimisation des risques liés à l'utilisation de l'isotrétinoïne orale : un guide de prescription destiné aux dermatologues en charge de la prescription initiale et aux médecins en charge des renouvellements, un guide de délivrance pour accompagner le pharmacien dans son rôle de dispensation du médicament, des brochures destinées aux hommes et aux femmes traités par isotrétinoïne orale, et des courriers de liaison entre dermatologue et autres médecins en charge du suivi et/ou du renouvellement et de la contraception. L'ANSM a aussi adjoint au guide de prescription pour le médecin, un outil d'aide au dialogue entre le prescripteur et le patient, basé sur l'ADRS dans le but d'évaluer l'état psychologique du patient et de repérer d'éventuels signes de troubles de l'humeur (cf. Annexe 17).

VII.5.3 – Evaluation et suivi psychologique des patients [87] [103] [106] [107] [126] [137] [142]

En France, depuis sa commercialisation, plus de 2 millions de patients ont été traités par l'isotrétinoïne, dont environ 45 % sont des adolescents âgés de 14 à 19 ans, soit environ 100 000 traitements instaurés chaque année chez autant de femmes que d'hommes.

Très rapidement après son entrée sur le marché, le traitement par isotrétinoïne a été accusé d'engendrer de nombreux effets indésirables sur le plan psychiatrique tels que dépressions, idées suicidaires, tentatives de suicide et suicides dans la population prenant ou ayant pris ce médicament. En effet, à ce jour, les centres de pharmacovigilance ont recueilli chez des patients traités par

isotrétinoïne plus d'une centaine d'observations de troubles psychiatriques, dont une vingtaine de cas de suicides.

Ces drames ont conduit à des interrogations de la part des autorités sanitaires vis-à-vis de cette molécule, mais les travaux des commissions d'experts chargées d'analyser l'ensemble des données disponibles issues de la notification spontanée et concernant les études épidémiologiques publiées dans la littérature scientifique n'ont pas permis d'établir un lien de cause à effet entre la prise d'isotrétinoïne et l'apparition de troubles psychiatriques.

L'ANSM recommande néanmoins aux dermatologues et aux médecins généralistes de renforcer la surveillance de l'état psychologique de leurs patients adolescents acnéiques, d'autant plus que l'acné sévère elle-même peut engendrer des troubles psychologiques et comportementaux. En 2010, l'ANSM décide alors de lancer une étude visant à évaluer l'adhésion des dermatologues et des patients à un outil permettant de rechercher et mesurer en consultation de dermatologie l'intensité des symptômes de dépression avant et pendant le traitement par isotrétinoïne, dans le cadre de la prise en charge de l'acné sévère chez l'adolescent.

L'Adolescent Depression Rating Scale est un outil de mesure de l'intensité dépressive destinée à recueillir la singularité des expressions de la dépression chez l'adolescent de 13 à 20 ans. Cette étude nationale réalisée pendant 6 mois auprès de 83 dermatologues français tirés au sort, a porté sur les modalités de suivi du risque de dépression de 283 patients adolescents. Elle a confirmé l'acceptabilité globale de cette échelle, que ce soit au niveau des patients ou des dermatologues, ainsi que sa bonne intégration dans la pratique médicale sur le versant faisabilité et maniabilité.

L'ADRS existe dans une version destinée au patient sous la forme d'un auto-questionnaire en 10 items auxquels l'adolescent doit répondre par oui/non avant chaque consultation (cf. Annexe 14) et dans une version destinée au clinicien qui a pour but d'aider à orienter la discussion avec le patient sur son humeur et son quotidien (cf. Annexe 17). Ce nouvel instrument de mesure explore d'une part le facteur émotionnel à travers l'irritabilité, l'envahissement par le vécu dépressif, la perception de soi, les idées de mort et le sommeil, et d'autre part un facteur tourné vers l'investissement du monde extérieur à partir de l'implication dans la scolarité, dans les activités extrascolaires et les relations sociales.

Le score de l'ADRS compris entre 0 et 10 permet donc l'identification du risque de dépression selon trois champs : état émotionnel, manifestations non émotionnelles et fonctionnement social. Un résultat d'une valeur supérieure à 4 mais inférieure à 8 est considéré comme un risque de dépression modérée, tandis qu'un score d'une valeur supérieure à 8 est considéré comme un risque de dépression important.

Depuis décembre 2014, ce questionnaire est considéré comme le test le mieux validé pour aider à la détection d'un épisode dépressif caractérisé chez l'adolescent dans les recommandations de la HAS sur la prise en charge des troubles dépressifs de l'adolescent. Cette échelle est donc proposée en premier recours comme un outil d'aide au dialogue médecin-patient par son utilité et sa facilité d'utilisation par les praticiens comme pour les patients, favorisant ainsi le bon usage de

l'isotrétinoïne. Depuis novembre 2015, le médecin peut retrouver cet outil d'aide au dialogue dans le « Guide du médecin pour la prescription » fourni systématiquement par les laboratoires commercialisant l'isotrétinoïne orale.

Cependant, la décision de prescrire ou non l'isotrétinoïne ne doit pas se baser uniquement sur le calcul du score de l'ADRS, mais cet outil peut interférer avec le choix ou non du dermatologue de prescrire un traitement à base d'isotrétinoïne orale. Le dermatologue se doit également d'avoir une attitude empathique et attentive afin de mettre l'adolescent dans un climat de confiance favorable à la discussion, de repérer les signes cliniques en faveur d'un trouble dépressif, de rechercher les conduites à risques (addictions...), de poser des questions sur d'éventuels conflits familiaux, de donner éventuellement des conseils sur l'hygiène de vie si celle-ci paraît chamboulée (sommeil, alimentation, exercice physique...) et d'adresser le patient à des pédopsychiatres ou psychiatres afin d'évaluer la meilleure approche thérapeutique si cela est nécessaire.

Partie 4 : Rôle du
pharmacien d'officine
lors de la délivrance
d'un rétinoïde
systemique et
conseils associés

Comme nous l'avons vu précédemment, les rétinoïdes systémiques tels que l'isotrétinoïne et l'acitrétine obéissent à des règles de prescription strictes, liées principalement au risque tératogène, mais également au risque d'apparition de troubles psychiatriques et aux effets indésirables biologiques (dyslipidémies, hépatites...) qu'elles peuvent entraîner.

Outre les mesures prises par les autorités de santé pour minimiser la survenue de ces risques, qui mieux que le pharmacien peut contribuer au bon usage des médicaments et limiter les problèmes liés à leur prise ? Au centre de toutes les prescriptions médicales, le pharmacien est considéré comme un professionnel de santé de proximité toujours disponible, acteur de choix dans le parcours de soin pour assurer la sécurisation, le bon usage et le bon suivi du traitement, notamment en apportant aux patients des conseils associés à sa prescription.

Par conséquent, le pharmacien détient un rôle important, véritable enjeu de santé publique. Il doit bien sûr s'assurer de la sécurisation des délivrances très réglementées de l'isotrétinoïne et de l'acitrétine, en vérifiant les informations et la bonne tenue du carnet-patiente, puis en le remplissant selon la législation, mais il doit également jouer un rôle dans la mise en place et le suivi d'une contraception efficace associés à ces traitements dans le cadre du Programme de Prévention des Grossesses, ainsi que dans la détection éventuelle d'une dépression chez tous les patients traités, tout en prodiguant des conseils et des règles d'hygiène pour la prise en charge des peaux acnéiques ou psoriasiques.

I – Délivrance réglementée pour les patientes

(cf. les paragraphes sur les règles de délivrance de l'isotrétinoïne et de l'acitrétine)

I.1 – Rôle du pharmacien dans la délivrance de l'isotrétinoïne [83] [84] [85] [88] [138]

Le rôle du pharmacien est de contrôler que toutes les conditions de prescription ont été respectées et de rappeler aux patientes sous traitement par isotrétinoïne orale les informations essentielles à retenir.

Pour toutes les femmes en âge de procréer, le pharmacien doit vérifier que :

- La patiente possède le carnet-patiente dans lequel doit figurer l'accord de soins et de contraception signé.
- La négativité du test de grossesse (β -hCG plasmatiques) est effective, le délai entre la date du test de grossesse et celle de la prescription ne devant pas dépasser pas 3 jours, et les dates du prochain test de grossesse et du prochain rendez-vous avec le médecin sont inscrites sur le carnet-patiente.
- La délivrance sur ordonnance doit avoir lieu au plus tard 7 jours suivant la date de prescription et la prescription n'est pas renouvelable.

- Un bilan biologique sanguin comprenant le dosage des triglycérides, du cholestérol total et des transaminases a été effectué avant la première prise et un autre a été prescrit dans le mois qui suit le début du traitement, puis tous les trois mois.
- Dans l'historique ou dans le dossier pharmaceutique :
 - o il n'y a pas de traitement contre-indiqué avec l'isotrétinoïne (vitamine A ou cyclines)
 - o une méthode de contraception efficace (pilule œstroprogestative ou progestative, dispositif intra-utérin, implant, patch, anneau) a été mise en place au moins 4 semaines avant le début du traitement, sauf en cas de stérilité définitive et documentée de la patiente (l'association d'éthinylestradiol-acétate de cyprotérone ne doit pas être utilisée) et doit être poursuivie 5 semaines après l'arrêt du traitement
 - o il est bon de rappeler à la patiente qu'il est fortement conseillé d'ajouter une contraception mécanique (préservatif).
- Et pour finir, le pharmacien doit remplir sur le carnet-patient, le nom du médicament délivré (Curacné®, Procuta®, Acnetrait® ou Contracné®), la date de délivrance ainsi que le tampon de la pharmacie.

Il doit refuser la délivrance si la patiente ne possède pas de carnet.

Nous verrons au chapitre suivant (Partie III) quels sont les conseils associés à la prise en charge des effets indésirables et aux règles d'hygiène relatives aux peaux acnéiques.

I.2 – Rôle du pharmacien dans la délivrance de l'acitrétine [95] [96] [100] [101]

Le rôle du pharmacien est de contrôler que toutes les conditions de prescription ont été respectées et de rappeler aux patientes prenant de l'acitrétine pour traiter leur psoriasis les informations essentielles à retenir.

Pour toutes les femmes en âge de procréer, le pharmacien doit vérifier que :

- La patiente possède le carnet-patient dans lequel doit figurer l'accord de soins et de contraception signé.
- Le test de grossesse (β -hCG plasmatiques) réalisé est négatif, le délai entre la date du test de grossesse et celle de la prescription ne doit pas dépasser pas 3 jours, et les dates du prochain test de grossesse et du prochain rendez-vous sont inscrites sur le carnet-patient.
- La délivrance sur ordonnance a lieu au plus tard 7 jours suivant la date de prescription et la prescription n'est pas renouvelable.
- Un bilan biologique sanguin comprenant le dosage des triglycérides, du cholestérol total et des transaminases a été effectué avant la première prise et un autre a été prescrit dans un mois après le début du traitement.

- Dans l'historique ou dans le dossier pharmaceutique :
 - o il n'y a pas de traitement contre-indiqué avec l'acitrétine (vitamine A, méthotrexate ou cyclines)
 - o une méthode de contraception efficace (pilule œstroprogestative uniquement, dispositif intra-utérin, implant, patch, anneau) a été mise en place au moins 4 semaines avant le début du traitement, sauf en cas de stérilité définitive et documentée de la patiente.
- Le pharmacien peut rappeler à la patiente qu'il est fortement conseillé d'ajouter une contraception mécanique (préservatif) en plus de la méthode de contraception choisie, et que la contraception doit être poursuivie au minimum 2 ans après la prise de la dernière dose d'acitrétine.

De plus la consommation d'alcool est formellement déconseillée que ce soit sous forme de boissons, d'aliment ou de médicaments pendant le traitement et durant au moins 2 mois après son arrêt (métabolisme inverse de l'acitrétine).
- Et pour finir, le pharmacien doit remplir sur le carnet-patient, le nom du médicament délivré (Soriatane®), la date de délivrance ainsi que le tampon de la pharmacie.

Il doit refuser la délivrance si la patiente ne possède pas de carnet.

Nous verrons dans un prochain chapitre (Partie III) quels sont les conseils associés à la prise en charge des effets indésirables et aux règles d'hygiène relatives aux peaux psoriasiques.

II – Contraception efficace à respecter lors d'un traitement par isotrétinoïne ou acitrétine [3] [4] [37] [62] [78] [79] [80] [100] [133]

De par leur fort potentiel tératogène, les rétinoïdes systémiques imposent le suivi très rigoureux d'une contraception efficace chez la femme en âge de procréer. Le pharmacien a donc un rôle très important à jouer lors de la délivrance d'un contraceptif, que ce soit pour une patiente sous traitement tératogène ou non, mais surtout lors d'une prescription concernant une jeune fille débutant sa contraception en même temps que son traitement par un rétinoïde. Il devra expliquer les modalités d'utilisation de la méthode choisie, énumérer les principaux effets indésirables et surtout expliquer la conduite à tenir en cas d'oubli, de façon à favoriser l'observance de la contraception afin d'éviter toute grossesse sous isotrétinoïne ou acitrétine.

Lors d'un traitement par rétinoïdes systémiques, les contraceptifs efficaces autorisés sont les suivants.

II.1 – La pilule

C'est la méthode contraceptive de première intention. Les pilules contiennent une ou deux hormones similaires à celles fabriquées naturellement par les ovaires. On retrouve : les pilules œstroprogestatives dites « combinées » ou les pilules microprogestatives contenant uniquement un progestatif.

Lors d'un traitement par acitrétine, le RCP déconseille la prise de la pilule progestative Microval® (lévonorgestrel 0,03 mg) du fait d'un risque de réduction d'activité contraceptive. Cette pilule ne bloque pas l'ovulation (contrairement à Cérazette®, pilule progestative de 3ème génération), elle n'agit que sur l'épaississement de la glaire cervicale pour empêcher les spermatozoïdes de franchir le col utérin, donc son efficacité contraceptive est moins absolue par rapport à une pilule œstroprogestative, d'autant plus que la régularité de la prise est plus contraignante (3 heures au lieu de 12 heures pour les pilules œstroprogestatives). D'autre part, un cas d'interaction a été rapporté lors d'un essai clinique en 1988 cherchant à prouver si une interaction entre contraception et acitrétine était possible. En effet, la patiente sous contraception progestative à base de lévonorgestrel (0,03 mg) et traitée par acitrétine durant 3 cycles menstruels a montré une élévation significative de son taux plasmatique de progestérone durant la deuxième période du cycle, justifiant un échec de l'utilisation de ce type de contraception lors d'un traitement par acitrétine et de ce fait l'arrêt du traitement pour ne pas risquer une grossesse.

Cependant, aucune information du RCP de l'isotrétinoïne ne contre-indique la prise d'une pilule progestative. Par contre, l'association éthinylestradiol / acétate de cyprotérone (Diane 35® et génériques) ne doit pas être utilisée comme contraceptif en association à un traitement par isotrétinoïne ou acitrétine, car en France, cette pilule ne possède pas l'AMM « contraception » malgré son action incontestable comme inhibiteur de l'ovulation. Cela est dû au fait que le calcul de l'indice de Pearl, outil qui permet d'apprécier l'efficacité d'une méthode en exprimant le nombre de grossesses pour 100 femmes en un an, n'a pas été validé lors de la demande d'AMM.

Mise en place de la contraception :

Pour les pilules œstroprogestatives, le premier comprimé peut être pris, soit le premier jour des règles, soit à n'importe quel moment du cycle à condition d'utiliser des préservatifs pendant les 7 premiers jours car ces pilules ne bloquent l'ovulation qu'au bout de 7 jours de prise.

Pour les pilules microprogestatives, le premier comprimé peut être pris, soit le premier jour des règles, soit entre le 2^{ème} et le 5^{ème} jour des règles à condition d'utiliser des préservatifs pendant les 7 premiers jours de prise de comprimés car l'efficacité ne débute qu'après 48 heures.

Conduite à tenir en cas d'oubli :

Le pharmacien est le professionnel de santé consulté en première intention lors d'un oubli, par sa facilité d'accès, sans rendez-vous. Des fiches pratiques publiées sur le site du CESPARM

(Comité d'éducation sanitaire et sociale de la pharmacie française) sont disponibles afin d'aider le pharmacien dans sa pratique quotidienne (cf. Annexe 18).

En cas d'oubli inférieur à 12 heures (3 heures pour Microval®), prendre immédiatement le comprimé oublié et continuer la plaquette normalement.

En cas d'oubli supérieur à 12 heures, prendre immédiatement le comprimé oublié puis les suivants à l'heure habituelle (même si cela implique de prendre 2 comprimés en même temps), et utiliser des préservatifs durant les 7 jours suivants. Si l'oubli a lieu pendant la prise des 7 derniers comprimés actifs, supprimer l'intervalle sans hormone en jetant les comprimés placebo si besoin et enchaîner une nouvelle plaquette sans interruption.

De plus, la conduite à tenir en cas d'oubli est également présente dans la brochure d'information sur la contraception remise à la patiente avec le carnet-patient avant le début du traitement par isotrétinoïne ou acitrétine.

Rétinoïdes et contraception orale d'urgence :

- Lévonorgestrel (Norlevo®)

Le traitement nécessite la prise d'un comprimé unique par voie orale. L'efficacité du traitement est d'autant plus grande qu'il est mis en route rapidement après le rapport sexuel non protégé. C'est pourquoi le comprimé doit être pris le plus tôt possible, si possible dans les 12 heures après le rapport non protégé, et dans les 72 heures au plus tard après le rapport.

- Ulipristal acétate (Ellaone®)

Comme pour le lévonorgestrel, le traitement nécessite la prise d'un comprimé unique par voie orale à prendre le plus tôt possible après le rapport sexuel non protégé, si possible dans les 24 heures, et au plus tard dans les 120 heures (5 jours).

Ces deux types de contraception d'urgence sont disponibles en pharmacie sans ordonnance, gratuitement pour les mineures, et remboursables par l'Assurance Maladie sur prescription.

Lors de la délivrance d'une contraception d'urgence à une patiente prenant un traitement à base d'isotrétinoïne ou d'acitrétine, le rôle d'information et d'accompagnement du pharmacien est essentiel. Avant tout, il doit informer la patiente sur les modalités d'administration, les indications et les limites de cette contraception d'urgence, et l'informer sur la prévention des IST. De plus, il doit rappeler à la patiente le risque encouru par une potentielle grossesse, son traitement par isotrétinoïne ou acitrétine exposant l'enfant in utero à de multiples malformations embryonnaires, neurologiques, cranio-faciales ou cardiaques, voire à un risque d'avortement spontané. Le pharmacien doit diriger la patiente vers un médecin gynécologue pour s'assurer de l'absence de grossesse après la prise de la contraception d'urgence, et vers son médecin dermatologue pour discuter rapidement de la nécessité de la poursuite du traitement ou d'un changement de mode de contraception afin de ne pas reproduire la situation.

II.2 – Le patch œstroprogestatif

Le patch est un timbre à coller soi-même sur la peau, composé d'une association de deux hormones (estradiol et un progestatif) similaire à une pilule combinée. Ces substances passent à travers la peau pour rejoindre la circulation sanguine. Ce dispositif transdermique est pratique en cas d'oubli régulier de la pilule.

Mode d'emploi :

En cas d'initiation à la contraception ou de reprise d'une contraception interrompue temporairement, le dispositif doit être appliqué le 1^{er} jour des règles. Le patch doit être collé sur la peau pendant 7 jours consécutifs, renouvelé chaque semaine, pendant trois semaines consécutives, suivi d'un arrêt la 4^{ème} semaine qui provoque l'apparition des règles.

L'application se fait sur peau saine, propre, sèche et sans pilosité. Par exemple sur la fesse, l'abdomen, la face externe du bras ou la partie supérieure du dos, tout en pratiquant une rotation des endroits à chaque changement de patch. Il faut éviter de coller le patch sur la poitrine, sur une peau mouillée ou préalablement graissée par l'application d'une huile ou d'une crème, sur une lésion cutanée (plaie, grain de beauté...), ou sur une région soumise aux frottements des vêtements (ceinture, bretelle de soutien-gorge...). Le patch supporte l'humidité ou la pratique intensive d'un sport, mais il ne faut pas couper ou altérer le patch avant la pose afin de ne pas compromettre l'efficacité contraceptive.

En cas de lésions de psoriasis, il sera important d'apposer le patch sur une surface de peau saine et non touchée par des lésions érythémateuses.

Conseils en cas de décollement du patch ou de retard d'application : (cf. Annexe 19)

Si l'on observe un décollement partiel du dispositif depuis moins de 24 heures : essayer de le recoller sur une nouvelle zone ou appliquer un nouveau dispositif à retirer à la date prévue pour le précédent dispositif.

Si l'on observe un décollement du dispositif depuis plus de 24 heures, ou si le retard d'application du 2^{ème} ou 3^{ème} patch est supérieur à 48 heures, ou en cas d'oubli de pose du patch après la période d'arrêt : le cycle de 3 patches doit être repris à zéro. Un nouveau patch doit être placé pour une nouvelle durée de 7 jours (nouveau jour de pose), période pendant laquelle l'utilisation d'un préservatif est nécessaire, puis le patch est renouvelé normalement une fois par semaine jusqu'à la période d'arrêt de la 4^{ème} semaine.

II.3 – L'anneau vaginal

L'anneau vaginal (Nuvaring®) est une association hormonale combinée d'éthinylestradiol et d'étonogestrel qui se présente sous la forme d'un anneau flexible transparent à insérer par la patiente elle-même dans le fond du vagin en le pinçant entre le pouce et l'index.

La conservation à l'officine doit se faire entre 2 et 8 °C, puis pendant maximum 4 mois à température ambiante. Il est conseillé d'inscrire la date d'ouverture sur le sachet.

Mode d'emploi :

En cas d'initiation à la contraception ou de reprise de contraception interrompue temporairement, l'anneau doit être inséré le 1^{er} jour des règles. Il peut être inséré entre le 2^{ème} et le 5^{ème} jour des règles mais dans ce cas, l'utilisation de préservatifs est nécessaire durant les 7 jours suivants.

La mise en place se fait selon un cycle de 4 semaines : insertion d'un anneau sur 3 semaines consécutives suivie d'une semaine sans anneau durant laquelle surviennent les règles. La mise en place et le retrait doivent avoir lieu les mêmes jours de la semaine, de préférence à heures fixes.

Conseil en cas d'expulsion ou de retard de mise en place de l'anneau : (cf. Annexe 20)

Si l'expulsion est constatée dans un délai inférieur à 3 heures, rincer l'anneau à l'eau froide et le remettre en place normalement.

Si l'anneau est resté en place entre la 3^{ème} et la 4^{ème} semaine, retirer l'anneau et en remettre un nouveau en place au jour de changement prévu.

Si l'anneau est sorti plus de 3 heures :

- si cela survient au cours des semaines 1 et 2, remettre l'anneau après l'avoir rincé à l'eau froide et utiliser des préservatifs pendant les 7 jours suivants. La même conduite sera à tenir si la patiente a oublié de remettre un nouvel anneau après sa semaine d'arrêt.
- si cela survient pendant la 3^{ème} semaine, insérer un nouvel anneau pour recommencer un nouveau cycle de 4 semaines (nouveau jour de pose) et utiliser des préservatifs les 7 jours suivants.

II.4 – L'implant

L'implant (Nexplanon®) est un réservoir contenant de l'étonogestrel (progestatif) qui se présente sous la forme d'un petit bâtonnet cylindrique en plastique de 4 cm de long et de 2 mm de diamètre. La pose est effectuée par un médecin généraliste ou un gynécologue sous anesthésie locale qui va l'insérer sous la peau au niveau de la face interne du bras.

L'hormone diffuse ainsi au niveau sous-cutané dans le sang et supprime l'ovulation. L'implant est actif pendant 3 ans mais la patiente peut le faire retirer dès qu'elle le désire. Toutefois, chez les patientes pesant plus de 80 kilos, la durée de vie de l'implant est raccourcie ce qui entraîne un changement de l'implant au bout de 24 à 30 mois.

L'implant est positionné entre le 1^{er} et le 5^{ème} jour des règles, même si un saignement est encore présent et sera immédiatement actif. Si l'implant est mis en place à une autre période du cycle, l'utilisation de préservatifs devra être effective pendant les 7 jours suivant l'insertion (cf. Figure 12).

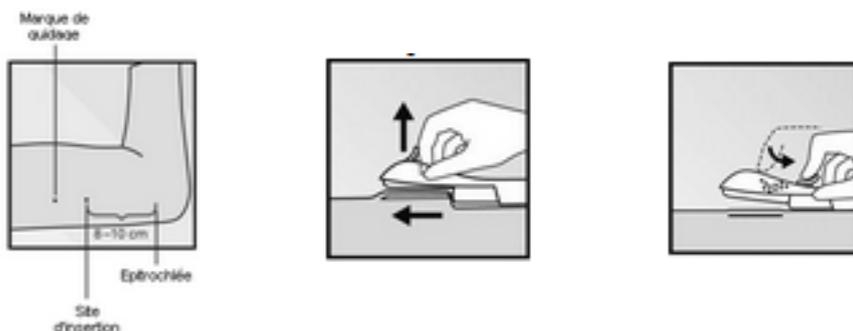


Figure 12 : Mise en place de l'implant par un professionnel de santé

[<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=66845924&typedoc=R&ref=R0256091.htm>]

En cas de relai d'un contraceptif hormonal combiné, le dernier comprimé actif doit être pris la veille de l'insertion du dispositif.

En cas de relai d'un patch contraceptif, le jour du retrait de ce dernier doit correspondre au jour d'insertion de l'implant. Le délai maximal sans qu'aucune contraception ne soit nécessaire après la pose est de 7 jours après la dernière prise du contraceptif oral, soit le lendemain du jour de la reprise prévue d'une nouvelle plaquette ou de la pose d'un nouveau patch.

En cas de relai d'un DIU, le jour du retrait de DIU doit correspondre au jour d'insertion de l'implant.

Une visite de contrôle chez le médecin ayant réalisé la pose est conseillée 3 mois après l'insertion de l'implant.

II.5 – Le dispositif intra-utérin

Le DIU est un petit dispositif contraceptif inséré dans l'utérus (cf. Figure 13). Il en existe deux sortes :

DIU au cuivre : dispositif constitué totalement ou partiellement de cuivre avec une armature plastique, qui va déclencher une réaction inflammatoire locale de l'endomètre entraînant la production d'enzymes responsables d'une altération et d'une inactivation des spermatozoïdes et de l'ovule. La taille « short » existe pour les femmes nullipares dont l'utérus est plus petit.

DIU hormonal : dispositif contenant du lévonorgestrel, hormone progestative qui sera libérée en petite quantité, provoquant un épaissement des sécrétions du col de l'utérus pour empêcher le passage des spermatozoïdes.

Le DIU est placé par un gynécologue ou une sage-femme dans la cavité utérine pour une durée de 3 à 10 ans selon les modèles, mais peut être retiré par la patiente dès qu'elle le désire.



Figure 13 : DIU au cuivre ou hormonal

Toutes les méthodes contraceptives décrites ci-dessus correspondent donc aux méthodes dites efficaces en cas de traitement par isotrétinoïne ou acitrétine. Chaque femme traitée peut choisir librement entre ces différentes méthodes de contraception, mais doit s'engager à en respecter scrupuleusement les modalités (signature de l'accord de soins et de contraception avant initiation du traitement), que ce soit la prise de sa pilule tous les jours à la même heure, le changement de son patch toutes les semaines, le changement de son anneau vaginal à chaque cycle, ou bien la surveillance annuelle de son implant ou DIU par un gynécologue.

En cas de survenue d'une grossesse sous isotrétinoïne ou acitrétine avec n'importe lequel de ces différents moyens de contraception, le pharmacien doit impérativement orienter la patiente vers un médecin spécialisé en tératologie afin de discuter de l'interruption immédiate et conseillée de la grossesse, la probabilité de survenue de risques malformatifs pour l'enfant à naître étant de 1 sur 4.

II.6 – Contraception mécanique complémentaire

Lors d'un traitement par isotrétinoïne ou acitrétine, les préservatifs et les spermicides ne constituent pas à eux seuls une contraception sûre et efficace et ne font donc pas partie des moyens de contraception autorisés seuls lors de la mise en place ou du renouvellement de ces traitements. Ils restent cependant complémentaires en tant que 2^{ème} méthode de contraception.

II.6.1 – Préservatifs

Les préservatifs masculins ou féminins sont les seules méthodes efficaces pour lutter contre les infections sexuellement transmissibles (IST). Ils permettent de retenir les spermatozoïdes qui ne pourront alors pas atteindre l'utérus.

Le préservatif féminin est constitué de 2 anneaux souples à chaque extrémité, et d'une gaine en polyuréthane très fine qui va tapisser la paroi vaginale. Sa mise en place doit se faire avant le rapport de la même manière qu'un tampon sans applicateur.

Le préservatif masculin existe en différentes tailles, en latex ou en polyuréthane en cas d'allergie.

II.6.2 – Spermicides

Les spermicides sont des substances antiseptiques (chlorure de benzalkonium) que la femme va introduire dans son vagin avant un rapport sexuel, et qui vont permettre d'inactiver et de détruire les spermatozoïdes à leur contact. Ils se présentent sous la forme de crèmes, ovules et capsules (cf. Tableau 4) mais leur efficacité est très aléatoire : entre 6 et 26 % d'échecs. Ils peuvent être utilisés seuls ou en association avec les préservatifs masculins.

Forme galénique	Produits	Délai d'efficacité	Durée d'action	Renouvellement de l'application
Crème	Pharmatex	Immédiate	10 heures au moins	Avant chaque nouveau rapport
Ovule	Pharmatex	Au bout de 5 minutes	4 heures	5 minutes avant chaque nouveau rapport
Capsule vaginale	Pharmatex	Au bout de 10 minutes	4 heures	10 minutes avant chaque nouveau rapport

Tableau 4 : Différentes formes galéniques de spermicides [Le Moniteur des Pharmacies – Cahier II – Formation 2008 – N°2729]

Aucun savon ne doit être utilisé dans les 6 à 8 heures qui suivent le rapport, car ils peuvent inactiver les spermicides.

III – Conseils associés aux traitements par rétinoïdes systémiques

III.1 – Conseils sur la prise en charge des effets indésirables [3] [4] [16] [76] [78] [80] [108] [110] [111] [138]

III.1.1 – Sécheresse cutanéomuqueuse

Pour pallier à la sécheresse cutanée induite par les rétinoïdes par voie orale, le pharmacien peut conseiller des produits de soins adaptés, c'est-à-dire hydratants, apaisants, réparateurs, anti-irritants afin de permettre une meilleure adhésion du patient au traitement.

Pour le corps et le visage, il est préférable d'utiliser un savon surgras ou un syndet dermatologique pour la toilette, et une crème contenant des actifs à la fois hydratants (allantoïne, glycérine, lactate de sodium...) pour réhydrater la couche cornée en attirant l'eau depuis le derme, et occlusifs (huiles minérales, vaseline, silicones...) pour empêcher l'évaporation de l'eau.

La chéilite plus ou moins constante au niveau des lèvres impose l'utilisation à la demande d'un stick hydratant pour les lèvres ou de vaseline officinale.

Pour lutter contre la sécheresse oculaire, il est important de conseiller le port de lunettes par rapport au port de lentilles de contact, et d'éventuellement proposer des larmes artificielles afin d'hydrater la muqueuse de l'œil.

Au niveau des narines, un épistaxis peut apparaître à cause de l'extrême sécheresse des muqueuses, il sera donc possible d'appliquer de la vaseline ou de la pommade cicatrisante.

En cas de sécheresse vaginale, le pharmacien pourra proposer un lubrifiant à base d'eau pour plus de confort.

Du fait de la fragilisation cutanée induite par le mécanisme d'action des rétinoïdes oraux, quelques recommandations doivent être mises à la connaissance du patient. Tout d'abord, éviter l'application locale de produits irritants (topiques kératolytiques, produits exfoliants plus d'une fois par semaine, topiques antiacnéiques...). L'épilation à la cire est fortement déconseillée en raison de possibles lésions cutanées parfois étendues par arrachement de l'épiderme, pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après son arrêt. Un risque de cicatrices hypertrophiques peut résulter d'un traitement par lasers dermatologiques ou de dermabrasions si ces techniques sont réalisées pendant la cure d'isotrétinoïne ou durant les 6 mois suivant son arrêt ; de plus, il est nécessaire d'attendre au minimum 3 mois entre une dermabrasion et le début d'un traitement par isotrétinoïne, donc les patients doivent impérativement le signaler à leur dermatologue.

III.1.2 – Photosensibilisation

Lors d'une délivrance d'isotrétinoïne, le pharmacien doit rappeler aux patients qu'il leur faut éviter une exposition intense au soleil en raison du risque de photosensibilisation, que ce soit les

rayons solaires ou les lampes UV. Si l'exposition ne peut être évitée, le patient doit utiliser une crème solaire d'indice de protection supérieur ou égal à 50, et penser à en remettre très régulièrement.

III.1.3 – Troubles musculo-articulaires

L'activité physique intense est à déconseiller pendant le traitement par isotrétinoïne car elle peut provoquer des myalgies et des arthralgies désagréables pour le patient.

III.1.4 – Troubles du métabolisme lipidique

Pour prendre en charge l'augmentation du taux de triglycérides et/ou de cholestérol, il faut inciter le patient à mettre en place des mesures diététiques adaptées avec ou sans l'aide d'une diététicienne, afin de permettre la bonne continuité de la cure, car si ces taux deviennent trop élevés, l'arrêt du traitement sera alors nécessaire.

Chez les patients diabétiques, les contrôles de glycémie devront être réalisés de manière plus rapprochée durant le traitement car l'isotrétinoïne peut exceptionnellement modifier les valeurs de glycémie.

III.1.5 – Troubles psychiatriques

Bien que le lien de cause à effet entre la prise d'isotrétinoïne ou d'acitrétine et l'apparition de syndromes dépressifs n'ait pas été réellement établi, les professionnels de santé tels que dermatologues, médecins généralistes mais également pharmaciens sont toutefois conscients de la gravité de ces effets secondaires, imputés surtout à l'isotrétinoïne.

Les médecins doivent notamment vérifier la présence d'antécédents de troubles psychologiques avant la mise en route du traitement, mais aussi effectuer une surveillance des éventuels signes de dépression que pourrait présenter leur patient traité par isotrétinoïne ou acitrétine au cours des renouvellements, avec un recours à un traitement approprié ou un arrêt du traitement si nécessaire. Avant d'initier le traitement, ils doivent impérativement prévenir les patients et leur entourage du risque éventuel de troubles dépressifs qui peuvent apparaître au cours du traitement.

Le pharmacien est souvent le premier professionnel de santé consulté par le patient, il peut donc jouer un rôle dans la détection et la surveillance de troubles dépressifs, que ce soit sur les plaintes du patient en lui-même ou d'après le témoignage de son entourage (souvent les parents). D'après l'ANSM, ces troubles se traduisent par « tristesse, anxiété, changement d'humeur, crises de larmes, irritabilité, perte de plaisir ou d'intérêt dans des activités sociales ou sportives, excès ou perte de sommeil, changement de poids ou d'appétit, baisse de la performance scolaire ou de travail, troubles de la concentration ». Etant à l'écoute de ses patients, le pharmacien pourra rapidement orienter vers un médecin pour une prise en charge de ces symptômes.

Lors d'un renouvellement du traitement par exemple, le pharmacien peut profiter de la délivrance pour discuter avec son jeune patient ou sa jeune patiente de son ressenti par rapport au

traitement (effets indésirables cutanéomuqueux, contraception et prise de sang mensuelle, modalités de prise, effets indésirables psychologiques...). Il peut lui proposer de passer dans l'espace de confidentialité pour parler plus librement qu'au comptoir s'il voit que cela est nécessaire. Il pourra ainsi créer une relation privilégiée avec son patient, propice aux confessions délicates telles que pourraient l'être un sentiment de mal-être. Il peut lui poser quelques questions basiques pour essayer d'évaluer ou non la présence d'une dépression, par exemple :

- as-tu des difficultés pour t'endormir le soir, te réveiller le matin ? te réveilles-tu régulièrement au cours de la nuit ?
- est-ce que tu trouves que tes habitudes quotidiennes ont changé récemment ?
- est-ce que tu penses que tu as perdu de l'intérêt pour des activités que tu aimais pratiquer ?
- est-ce que ton appétit a augmenté ou diminué depuis que tu as commencé ton traitement par isotrétinoïne ?
- est-ce que tu t'es senti mal ou triste récemment ?
- est-ce qu'il t'est arrivé de penser à la mort ces derniers temps ?

Si à la suite de cet entretien personnalisé, le pharmacien décèle un risque de dépression (réponse positive à deux ou plus de ces questions), il pourra en informer le médecin prescripteur, généraliste ou dermatologue, pour qu'il puisse renforcer la surveillance de l'état psychologique de son patient, notamment par exemple en utilisant l'échelle ADRS.

Il est possible que ce soit les parents du jeune patient ou de la jeune patiente qui viennent chercher son traitement par isotrétinoïne ou acitrétine. Dans ce cas, il peut être intéressant de poser des questions sur leur ressenti par rapport au traitement et leur recommander d'être attentifs à tout bouleversement dans le comportement de leur enfant (un changement d'humeur, des notes en baisse à l'école, une perte d'intérêt des activités que l'enfant avait auparavant du plaisir à accomplir...). Le rôle du pharmacien va également être de rassurer les parents face à la médiatisation de cas de suicide survenus sous traitement par isotrétinoïne, en mettant en avant les différentes mesures mises en œuvre par l'ANSM pour sensibiliser les prescripteurs et les pharmaciens face à ces effets indésirables psychiatriques, tout en leur rappelant que pour le moment, la balance bénéfice/risque des rétinoïdes par voie orale reste positive et sous surveillance des autorités de santé. En cas d'inquiétude, le pharmacien doit diriger les parents vers le médecin prescripteur, afin qu'ils puissent tous ensemble (médecin, parents, enfant sous traitement) rediscuter de l'intérêt du traitement par rétinoïdes, et de la possibilité d'un suivi par un psychologue.

III.2 – Conseils pour les peaux acnéiques [3] [4] [16] [19] [128] [129] [130] [131]

Le pharmacien a un rôle capital dans l'accompagnement et le traitement de l'acné. Il est en général le premier que les patients interrogent pour des conseils quant à l'aspect disgracieux de l'hyperséborrhée (peau brillante, pores dilatés, maquillage qui ne tient pas, cheveux gras devant être

lavés quotidiennement...). Lors de la délivrance des médicaments, il pourra profiter du moment privilégié avec son patient pour lui offrir ses conseils tant sur les effets indésirables pouvant être provoqués par son traitement que sur sa pathologie et les moyens de lutter contre ces effets gênants au quotidien.

Les produits dermocosmétiques actuels ont bénéficié de progrès considérables pour permettre aux patients atteints d'acné de prendre en charge leur peau de façon quotidienne et agréable, ce qui leur donnent aujourd'hui une réelle place dans le traitement de l'acné et dans son observance.

Règles et produits d'hygiène :

Les produits de toilette adaptés aux peaux acnéiques doivent pouvoir débarrasser l'épiderme des impuretés et éliminer l'excès de sébum sans pour autant altérer le film hydrolipidique de surface. Ils doivent être peu détergents pour éviter une séborrhée réactionnelle, peu irritants pour éviter la formation de comédons, de pH légèrement acide pour respecter l'équilibre physiologique de l'épiderme tout en évitant une prolifération bactérienne, et également anti-séborrhéiques et astringents pour régulariser la sécrétion de sébum.

Le nettoyage de la peau est un geste indispensable qui va permettre de préparer l'épiderme à recevoir l'application des traitements anti-acnéiques et contribuer à une bonne observance. La toilette effectuée matin et soir à l'aide d'un savon surgras, d'un syndet, d'un gel ou d'une mousse nettoyante adaptés aux peaux normales à grasses va permettre d'éliminer en douceur l'excès de sébum, la sueur et les bactéries. Le rinçage se fait à l'eau claire (attention aux régions où l'eau peut être calcaire donc desséchante) ou idéalement à l'eau thermale, puis le séchage par tapotements va permettre d'éviter la déshydratation et l'irritation.

Les savons à visée antiseptique ou antibactérienne sont à déconseiller car ils n'ont pas d'action spécifique sur *P. acnes* et sont souvent mal tolérés. Il faut proscrire les nettoyages répétés avec des lotions alcoolisées, parfumées ou détergentes donc trop acides pour le pH de la peau, ou encore le savon de Marseille dont le pH basique dessèche et décape la peau.

Pour les cheveux ayant tendance à regraisser trop rapidement, le pharmacien conseillera un shampoing contenant des tensioactifs anioniques associés à diverses substances séborégulatrices destinées à limiter l'hyperséborrhée telles que l'extrait de sabal, la cystéine, les dérivés soufrés ou la méthionine, et/ou un shampoing sec pour permettre d'espacer les shampoings.

Soins complémentaires :

Pour plus d'action anti-acnéique et de confort, le patient pourra utiliser des soins complémentaires assainissants et séborégulateurs, matin et soir après une toilette soignée. Ces produits vont prévenir la kératinisation, limiter la prolifération bactérienne et corriger la qualité du sébum.

Pour les femmes, on pourra proposer une crème fluide, teintée, traitante et matifiante pour permettre de camoufler les lésions et l'aspect brillant de la peau, et chez les hommes, une texture légère et non grasse sous forme de gel-crème, la plupart des produits contenant des actifs apaisants.

Pour le maquillage, utiliser des fonds de teint et des poudres libres non comédogènes spécialement conçus pour les peaux à problèmes, et penser à nettoyer régulièrement éponges et pinceaux pour éviter le développement de bactéries. Le démaquillage par une eau nettoyante ou un lait nettoyant à rincer doit obligatoirement être réalisé tous les soirs afin d'empêcher une obstruction des pores.

L'utilisation de produits exfoliants comme les gommages peuvent être utilisés en complément pour affiner le grain de peau. Ils désincrustent et exfolient la peau, ce qui permet d'éliminer les cellules mortes qui obstruent les pores. La fréquence d'utilisation se limitera à une à deux fois par semaine selon la sensibilité de chacun, en massant la peau humide par des mouvements circulaires.

Les masques purifient la peau par absorption de l'excès de sébum. Ils s'appliquent en couche épaisse sur le visage, puis après un temps de pose, l'excédent est à retirer avec un coton, puis on effectue un rinçage soigneux de la peau et on sèche en tamponnant.

Trop ou mal utilisés, ils peuvent induire des phénomènes irritatifs et aggraver la composante inflammatoire de l'acné.

Enfin, le pharmacien rappellera au patient qu'il faut éviter de manipuler les lésions d'acné, notamment en pressant la peau pour « faire sortir » les points noirs ou les points blancs, car ces manœuvres aggravent parfois l'acné en favorisant le développement de kystes inflammatoires qui risquent de former des cicatrices.

Rasage et soins après-rasage :

Le rasage des peaux acnéiques est parfois rendu difficile par la présence de boutons ou de petites lésions.

Il faut alors nettoyer préalablement le visage avec un gel nettoyant doux pour éliminer les impuretés, mais également hydrater le poil. L'utilisation de gel ou crème de rasage est préférable à celle des mousses car ils vont enrober le poil pour faciliter le glissement de la lame. Le passage de la lame doit se faire dans le sens du poil. Rincer à l'eau froide pour un effet astringent et vasoconstricteur et sécher immédiatement en tamponnant. L'après-rasage alcoolisé est à bannir, seuls les soins non gras aux propriétés antibactériennes, hydratantes, cicatrisantes, réparatrices et apaisantes sont à conseiller.

Soleil et photoprotection :

Le soleil est un faux ami de l'acné. Son action anti-inflammatoire soulage les symptômes de l'acné en améliorant de façon passagère l'aspect de la peau le temps des expositions, mais l'effet rebond favorisé par l'hyperkératinisation du follicule pileux entraîne la formation de lésions

rétionnelles à la rentrée. En effet, les UVB provoquent l'épaississement des couches superficielles de la peau et enkystent plus profondément les microkystes et comédons.

Il faut donc conseiller d'éviter les expositions au soleil ou d'appliquer des écrans solaires non comédogènes adaptés aux peaux acnéiques ou mixtes (avec des actifs matifiants ou apaisants, plus ou moins teintés), d'indice de protection supérieur ou égal à 50, de préférence en texture gels ou sprays pour leur galénique moins grasse, à renouveler toutes les 2 heures.

Par ailleurs, le pharmacien doit rappeler à son patient que les traitements anti-acnéiques oraux et topiques sont presque tous photosensibilisants.

III.3 – Conseils pour les peaux psoriasiques [37] [64] [132]

Tout d'abord, il est important de bien mettre à l'esprit du patient et de son entourage que le psoriasis n'est pas contagieux.

Règles et produits d'hygiène :

La toilette peut consister en une douche ou un bain à l'eau tiède (attention à l'eau trop chaude qui risque d'irriter et sécher la peau), avec des savons surgras, non parfumés de type syndet, qui vont réhydrater la peau sans la décaper. Le bain, en plus d'être apaisant, va également débarrasser la peau des cellules mortes superficielles car elles seront ramollies, permettant au patient de les enlever sans agresser la peau (avec l'aide d'une petite pince à épiler par exemple). Les produits à base d'avoine sont l'idéal pour adoucir la peau et éliminer les squames. Bien sécher la peau sans frotter par tamponnement pour éviter d'irriter la peau et appliquer directement un produit hydratant.

L'hydratation de la peau psoriasique est un geste indispensable à réaliser au moins une fois par jour. Appliqués quotidiennement, les crèmes ou laits hydratants non parfumés permettent de réduire de 50 % le renouvellement superficiel de la peau, empêchant petit à petit l'apparition de nouvelles plaques.

En cas de psoriasis du cuir chevelu, utiliser un shampooing kératolytique qui va détacher les squames sur le crâne, laisser sécher les cheveux à l'air libre si possible et les brosser délicatement avec une brosse à poils doux.

Le maquillage n'est pas contre-indiqué tant que les plaques ne se situent pas sur le visage. Par contre, en cas de psoriasis du visage, il est déconseillé, ainsi que les gommages et masques car ils peuvent agresser la peau. En cas de psoriasis des ongles, éviter l'application de vernis à ongles et les couper courts pour éviter tout risque de traumatismes mécaniques (chocs, cassures...).

Conseils supplémentaires :

Pour ne pas irriter les lésions, il faut conseiller au patient de porter des vêtements amples et confortables en coton, lin ou soie, et d'éviter les matières synthétiques ou les chaussures de sport qui peuvent faire transpirer et aggraver les lésions.

Eviter tout contact avec des produits agressifs ou irritants pour la peau : solvants, acides, lessives, insecticides, liquide vaisselle... ou porter des gants pour les manipuler dans le cas où l'éviction n'est pas réalisable.

Bien sûr, même s'il est terriblement difficile de résister, le patient ne doit surtout pas gratter ses plaques. Cela favorise un nouveau traumatisme de la peau qui va faire apparaître de nouvelles lésions provoquant des démangeaisons encore plus fortes (cercle vicieux).

Le stress pouvant favoriser une poussée, le pharmacien pourra conseiller au patient de s'aider d'un soutien psychologique pour apprendre à gérer ses émotions.

L'exposition au soleil n'est bénéfique que si elle est raisonnable. En effet, les UVA vont diminuer l'inflammation de la peau (réaction rouge, démangeaisons) et vont ralentir la multiplication des cellules, mais il faut absolument éviter les coups de soleil qui favorisent l'apparition d'une poussée.

Il faut enfin rappeler au patient que la règle la plus importante est de bien suivre le traitement prescrit par le dermatologue.

CONCLUSION

La prise en charge de l'acné et du psoriasis par les rétinoïdes systémiques reste complexe. Ces molécules sont généralement utilisées en seconde intention en raison des contraintes liées à leur prescription : effets indésirables tératogènes et cutanéomuqueux contraignants pour le patient. De ce fait, ces traitements sont majoritairement prescrits lorsque l'efficacité des traitements locaux est insuffisante.

Depuis quelques années, un autre élément s'est introduit dans le contexte de prescription des rétinoïdes systémiques, et plus particulièrement dans le cas de l'isotrétinoïne. La survenue de plusieurs cas de suicides a soulevé des interrogations, notamment sur le rôle éventuel de la molécule dans la survenue de troubles psychiatriques, en particulier chez les adolescents.

Les nombreuses études scientifiques publiées dans la littérature médicale internationale sur le sujet rapportent des cas de dépressions, d'idées suicidaires ou de suicides chez des patients traités par isotrétinoïne. D'un côté, les études effectuées à partir de cas individuels semblent incriminer l'isotrétinoïne dans la survenue de troubles psychiatriques. Ces données sont confirmées par les modalités de traitement, et notamment par la notion de « dechallenge/rechallenge » ou par la relation dose-effet. De l'autre cependant, aucune des études populationnelles ne permet de prouver de façon certaine la causalité principale de ce médicament, essentiellement en raison de la grande hétérogénéité du nombre de patients dans chaque étude et des méthodes utilisées pour évaluer la dépression. La plupart relatent des cas de dépression survenus au cours du traitement par isotrétinoïne, mais concluent que cela n'est pas suffisant pour incriminer le rétinoïde.

Pourtant, les recherches concernant la possibilité d'une preuve biologique entre isotrétinoïne et dépression ont montré un lien évident entre plusieurs régions du cerveau (cortex préfrontal, hippocampe, striatum, et hypothalamus) et acide rétinoïque. Un traitement par rétinoïdes de synthèse comme l'isotrétinoïne ou l'acitrétine est donc susceptible de perturber le fonctionnement endogène des zones corticales impliquées dans la dépression et initialement régulées par l'acide rétinoïque. Néanmoins, la preuve de cette association reste complexe et ne permet pas d'affirmer un réel lien de causalité entre une exposition aux rétinoïdes systémiques et l'apparition de troubles psychiatriques. Ainsi, si les rétinoïdes sont susceptibles d'induire des troubles de l'humeur, cet effet indésirable reste rare.

A ce jour, tout en étant parfaitement conscients des risques de malformations fœtales et de l'importance d'une surveillance psychiatrique des patients vulnérables, les dermatologues considèrent que l'isotrétinoïne et l'acitrétine sont des molécules dont l'efficacité est indéniable. Ces médicaments traitent depuis plus de 20 ans des patients atteints d'acné grave ou de psoriasis sévère, pathologies dermatologiques dont le retentissement psychologique est important avec un impact majeur sur la qualité de vie. Les autorités de santé continuent de surveiller attentivement ces molécules controversées en raison du risque tératogène et des problèmes psychiatriques, mais leur balance bénéfique/risque reste pour le moment positive.

Dès lors, l'application des mesures strictes encadrant ces médicaments est essentielle car de nombreux cas de grossesses sous isotrétinoïne ou acitrétine sont encore rapportés. Le rôle du pharmacien d'officine est donc primordial dans la stratégie thérapeutique, tant pour assurer une délivrance dans le respect des conditions mises en place, que pour informer le patient des modifications de l'humeur auxquelles lui et/ou son entourage doivent être attentifs, mais aussi pour poursuivre le programme de pharmacovigilance. De plus, sa place privilégiée d'acteur de santé au plus proche des patients lui confère la possibilité d'effectuer un véritable suivi de sa patientèle. Le pharmacien a donc un rôle éducatif dans l'apprentissage des règles d'hygiène qui font partie intégrante des traitements, un rôle de délivrance de conseils concernant la contraception, et un rôle d'informateur dans les recommandations par rapport aux effets indésirables susceptibles de se manifester.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] **Dictionnaire abrégé des termes de médecine**, 5^{ème} édition (2009), Jacques Delamare, éditions Maloine
- [2] **Vidal Recos**, 4^{ème} édition (2012), sous la direction du Pr Charles Caulin
- [3] **L'acné : de la clinique au traitement**, 2^{ème} édition (2008), N. Midoun-Mouaci, éditions Med'com, collection Guide Pratique de Dermatologie
- [4] **Acné : données nouvelles et prise en charge**, 2010, N. Auffret, C. Beylot, M. Chivot, B. Dréno, M. Faure, H. Pawin, F. Poli, sous la direction de J. Revuz, éditions Springer
- [5] **Syndicat National des Dermatologues-Vénérologues**, Maladies de la peau, Acné. Consulté le 15.01.15
Site disponible sur <http://www.syndicatdermatos.org/le-dermato-soigne/maladie-de-la-peau/acnee/>
- [6] **Maladies cutanées : diagnostic et traitement**, 2^{ème} édition, Thomas P. Habif, James L. Campbell Jr, M. Shane Chapman, James D. H. Dinulos, Kathryn A. Zug, éditions Elsevier-Masson
- [7] **Fréquence et retentissement des dermatoses en France**, P. Wolkeinstein, J. Revuz, Annales de Dermatologie et de Vénérologie, volume 131 - n° 4 - p.325-327 - avril 2004
- [8] **Acné des adolescents**, La Revue Prescrire – août 2011 – tome 31 n°334
- [9] **Acné vulgaire en bref**, La Revue Prescrire – Idées Forces – juillet 2012
- [10] **L'acné chez les adolescents : repérer les formes sévères d'acné**, La Revue Prescrire – octobre 2009 – tome 29 n°312
- [11] **Recent data of epidemiology of acne**, Dreno B., Ann Dermatol Venereol. 2010 Nov;137 Suppl 2:S49-51
- [12] **Quoi de neuf en physiopathologie de l'acné ?**, Auffret N., Annales de Dermatologie et de Vénérologie, volume 130 – p.101-106 – 2003
- [13] **L'acné : actualités**, Dreno B., Journal de pédiatrie et de puériculture – volume 23 – p.249-253 - 2010
- [14] **Prévalence de l'acné dans quatre pays européens : France, Espagne, Italie, Pologne** – Cazeau C., Ann Dermatol Venereol. 2014 Dec - Vol. 141 - N° 12S - p. 296-297
- [15] **Pathophysiological advances in acne**, Auffret N., Ann Dermatol Venereol. 2010 Nov -137 Suppl 2:S52-6
- [16] **Acné, Thérapeutique Dermatologique**, Beylot C., août 2012, consulté le 18.01.2015
Site disponible sur : <http://www.therapeutique-dermatologique.org/spip.php?article1017&lang=fr>
- [17] **Prevalence, severity and severity risk factors of acne in high school pupils : a community based study**, Ghodsi SZ., Orawa H., Zouboulis CC., J Invest Dermatology 2009 ; 129 ; 2136-41
- [18] **Involvement of Propionibacterium acnes in the augmentation of lipogenesis in hamster sebaceous glands in vivo and in vitro**, Linuma K., Sato T., Akimoto N., Noguchi N., Sasatsu M., Nishijima S et al., J Invest Dermatology 2009 ; 129 ; 2113-9
- [19] **Cosmétologie de la séborrhée et de l'acné**, Poli F., Revuz J., EMC – Cosmétologie et Dermatologie esthétique – 2014 ; 9(1) :1-5 ; article 50-220-C-10
- [20] **Sécrétion sébacée**, Bernard BA., Saint-Léger D., Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS), Cosmétologie et Dermatologie esthétique, 50-020-F-10, 2000, 6p.
- [21] **Fonction sébacée**, P.Berbis, Ann Dermatol Venereol, 2005 ; vol132 : 8S49-68
- [22] **Séborrhée, acné**, Lehucher-Ceyrac D., Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS), Cosmétologie et Dermatologie esthétique, 50-220-C-10, 2000, 5p.
- [23] **Fonction sébacée et métrologie de l'excrétion sébacée**, Clarys P., Barel A.O., Gabard B., EMC, Cosmétologie et Dermatologie esthétique, 50-140-C-10, 2011

- [24] **La Peau : De la santé à la beauté**, Dubois J., Notions de dermatologie et de dermocosmétologie, Editions Privat, 2007
- [25] **La glande sébacée**, Mils V., Barneon G., Objectif Peau, 463-466, 1996
- [26] **Régulation in vivo de la composition du sébum de sujets acnéiques permettant de retrouver un sébum proche d'une peau saine**, Chavagnac-Bonneville M., Lhoste A., Sayag M., Zouboulis CC, Picardo M., Jourdan E., Annales de Dermatologie et de Vénérologie, vol140 : 12S1, 2013, p.643
- [27] **La glande sébacée : la régulation hormonale de la glande sébacée**, Galtier-Dereure F., Bringer J., Objectif peau, 471-475, 1996
- [28] **The effect of estrogen and androgen on sebaceous gland turnover time**, Sweeney TM., Szarnicki RJ., Strauss JS., Chi PE., J Invest Dermatol, 1998 ; 53 : 8-10
- [29] **Cours de physiologie cutanée de 5ème année des études pharmaceutiques**, Cabou C., Faculté des Sciences Pharmaceutiques de Toulouse, 2013
- [30] **Activity of the type 1 5 α reductase exhibits regional differences in isolated sebaceous glands and whole skin**, Thiboutot D., Harris G., Iles V., Cimis G., Gilliland K., Hagari S., J Invest Dermatol, 1995;105:209-14
- [31] **Un antécédent d'acné chez l'un des deux parents a-t'il un impact sur l'acné de leur enfant ?**, Wolkenstein P., Annales de Dermatologie et de Vénérologie, volume 141 - numéro 12S - p.297 – décembre 2014
- [32] **Heredity : a pronostic factor for acne**, Ballanger F., Baudry P., N'Guyen JM., et al., Dermatology, 2006, 212 : 145-149
- [33] **L'acné**, Schenckery J., Lefort L., Le Moniteur des Pharmacies et des Laboratoires, 2001, Cahier pratique n°48
- [34] **Les maladies des glandes sébacées et l'acné**, Saurat JH., Grosshans E., Laugier P., Lachapelle P., Dermatologie et maladies sexuellement transmissibles, éditions Masson, 1999 : 732-42
- [35] **Les formes sévères de l'acné**, Humbert P., Annales de Dermatologie et de Vénérologie Vol 130, N° 1-C2 – janvier 2003 - p. 117-120
- [36] **Acné fulminans déclenchée par la prise d'isotrétinoïne**, Joly P. et al., ADV – 1991 – 11B – 369-372
- [37] **Le psoriasis : de la clinique au traitement**, 2^{ème} édition (2009), Pr L. Dubertret, éditions Med'Com, collection Guide Pratique de Dermatologie
- [38] **Epidémiologie et génétique du psoriasis**, Le psoriasis en questions, Dereure O., Guilhou JJ., Annales de Dermatologie et de Vénérologie, 2003 ; vol 130:829-36
- [39] **Psoriasis - item 123**, Bonnetblanc JM., Module 8 : immunopathologie, réaction inflammatoire, Annales de Dermatologie et de Vénérologie, 2012 ; vol 139 :A112-A120
- [40] **Psoriasis**, Guilhou JJ., Bessis D., AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 2-0725, 2002, 7p
- [41] **Histopathologie cutanée du psoriasis**, Cribier B., Annales de Dermatologie et de Vénérologie, 2004 ; vol 131:407-10
- [42] **Patient perception of psoriasis : a survey based on a representative sample of the French population** ; Demographic data and general concepts concerning the disease, Cribier B., Guillot B., Cambazard F. et al, Ann Dermatol Vénérolog 2002;129:1S752
- [43] **Bimodality in age of onset of psoriasis, in both patients and their relatives**, Smith AE., Kassab JY., Roland Payne CME., Beer WE., Dermatology, 1993;186:181-6
- [44] **Genetic counseling in psoriasis : empirical data on psoriasis among first-degree relatives of 3095 psoriasis probands**, Swanbeck G., Inerot A., Martisson T., Enerback C., Enlund F., et al., J Dermatology, 1997 ; 133 ; 768-773

- [45] **Psoriasis and stress : a prospective study**, Gaston L., Lassonde M., Bernier-Buzzanga J. et al., J Am Acad Dermatol, 1987; 17 : 82-86
- [46] **Drugs in exacerbation of psoriasis**, Abel EA., DiCicco LM., Orenberg EK., Fraki JE., Farber EM., J Am Dermatol, 1986 ; 15 : 1007-22
- [47] **Physiopathologie du psoriasis**, Le psoriasis en questions, Bérard F., Nicolas J-F., Ann Dermatol Venereol, 2003, 130:837-42
- [48] **Psoriasis : une maladie systémique inflammatoire chronique**, Jullien D., Annales de Dermatologie et de Vénérologie, 2008, 135 : S296-S300
- [49] **Le psoriasis : physiopathologie et immunogénétique**, Ammar M., Souissi-Bouchlaka C., Gati A., Zaraa I., Bouhaha R., Koidhi S., Ben Ammar-Gaied A., Doss N., Mokni M., Marrakchi R., Revue Générale de pathologie biologie, 2014, numéro 62 : 10-23
- [50] **Traitement de l'acné par voie locale et générale**, ANSM, Dossiers thématiques, Argumentaire du 27.11.2007, consulté le 15.03.2015
Site http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/f8a2a78ecb307240d64d20dfbe8a429b.pdf disponible sur :
- [51] **Prise en charge de l'acné chez l'adolescent**, Faure M., Archives de pédiatrie 14, 2007, 1152-1156
- [52] **Acné**, Dréno B., EMC, Dermatologie, 98-820-A-10, 2009
- [53] **What's new in acne ? New therapeutic approaches**, Bettoli V., Sarno O., Zauli S., Borghi A., Minghetti S., Ricci M., Mantovani L., Toni G., Virgili A., Department of Clinical and Experimental Medicine, Section of Dermatology, University of Ferrara, Italy, Annales de Dermatologie 137, supplement 2, S81-S85, 2010
- [54] **Les traitements de l'acné légère à modérée**, Chivot M., Ann Dermatol Venereol, 2003 ; 130 : 132-135
- [55] **Benzoyl peroxide : enhancing antibiotic efficacy in acne management**, Dutil M., Skin Therapy Lett, 2010, 15 : 5-7
- [56] **Treatment of acne with topical antibiotics : lessons from clinical studies**, Simonart T., Dramaix M., J Dermatol, 2005, 153 : 395-403
- [57] **Oral antibiotics therapy in acne vulgaris : pharmacokinetic and pharmacodynamic perspectives**, Leyden JJ., Del Rosso JQ., J Clin Aesthet Dermatol, 2011, 4 : 40-47
- [58] **Common and alternate oral antibiotic therapies for acne vulgaris : a review**, Amin K., Riddle CC., Schweiger ES., J Drugs Dermatol, 2007, 6 : 873-880
- [59] **Diane35®, un an après, quelles leçons retenir ?**, Conard J., Journal des Maladies Vasculaires, 2014, vol 39 : 2, p133
- [60] **Suspension de Diane35® et de ses génériques : une sur-réaction de l'ANSM non fondée au vu des connaissances médicales avérées ou acquises**, Debarre JM., Ann Dermatol Vénérologie, 2013, vol140 : 6-7, p474-478
- [61] **Diane 35 et ses génériques (acétate de cyprotérone 2 mg et éthinylestradiol 35 µg) : Remise sur le marché français avec restriction de l'indication, modification des contre-indications et renforcement des mises en garde**
Consulté le 26.03.2015
Site disponible sur : [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Diane-35-et-ses-generiques/Elements-de-contexte/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Diane-35-et-ses-generiques/Elements-de-contexte/(offset)/0)
- [62] **Acné et contraception hormonale**, Faure M., Drapier-Faure E., Annales de Dermatologie et de Vénérologie, 2009 ; 137, n°11, p746-749
- [63] **Effets bénéfiques des traitements hormonaux en cosmétologie**, Faure M., Drapier-Faure E., Cosmétologie et Dermatologie esthétique, 2006 ; [50-240-B-10]
- [64] **Psoriasis, Thérapeutique Dermatologique**, Dubertret L., mars 2013, consulté le 8.02.2015
Site disponible sur : <http://www.therapeutique-dermatologique.org/spip.php?article1283&lang=fr#start>

- [65] **Psoriasis**, Du-Thanh A., Girard C., Julien D, EMC – Dermatologie, 2013 ; 8(3) :1-20 [Article 98-520-A-10]
- [66] **Méthotrexate**, Richard MA., Guillaume JC., Annales de Dermatologie et de Vénérologie, 2007 ; vol 134, n°12 : p923-925
- [67] **Prescription et surveillance d'un traitement par agent systémique ou biothérapie dans le psoriasis**, Boulinguez S., Annales de Dermatologie et de Vénérologie, 2010 ; 137, 8-12
- [68] **Immunosuppresseurs systémiques en dermatologie**, Meyer N., Viraben R., Paul C., EMC Dermatologie, 2008, [98-950-A-30]
- [69] **Prise en charge thérapeutique du psoriasis en plaques : apport des anti-TNF- α** , Ortonne JP., Annales de Dermatologie et de Vénérologie, 2005 ; 132, n°8-9-C2, p6-9
- [70] **Lettre d'information pour le traitement du psoriasis par l'étanercept (Enbrel®)**, Société Française de Dermatologie, Annales de Dermatologie et de Vénérologie, 2011 ; 138, n°12, p871-873
- [71] **Etanercept (Enbrel®)**, Sparsa A., Annales de Dermatologie et de Vénérologie, 2007 ; 134, n°12, p972-977
- [72] **Biologic therapies in the treatment of psoriasis**, Farhi D., Dupin N., La Presse Médicale, 2009 ; 38, n°5, p832-843
- [73] **Infliximab (Remicade®)**, Bachelez H., Annales de Dermatologie et de Vénérologie, 2007 : 134, n°12, p978-981
- [74] **Lettre d'information pour le traitement du psoriasis par l'adalimumab (Humira®)**, Société Française de Dermatologie, Annales de Dermatologie et de Vénérologie, 2011 ; 138, n°12, p868-870
- [75] **Lettre d'information pour le traitement du psoriasis par l'ustékinumab (Stelara®)**, Société Française de Dermatologie, Annales de Dermatologie et de Vénérologie, 2011 ; 138, n°12, p874-875
- [76] **Recommandations de bonnes pratiques : traitement de l'acné par voie locale et générale**, Bernard P., Lebrun-Vignes B. et al., Annales de Dermatologie et de Vénérologie, 2008, volume 135, numéro S2, p75-136
- [77] **Traitement des acnés sévères**, Berbis P., Ann Dermatol Venereol, 2003 ; 130 : 136-141
- [78] **Rétinoïdes par voie générale (acitrétine-isotrétinoïne)**, Berbis P., Ann Dermatol Venereol, 2007 ; 134 : 935-941
- [79] **RCP : Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques**, ANSM, 2011, consulté le 10.04.2015 et le 30.04.2015
Site disponible sur : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php>
- [80] **Notice du Curacné®**, Laboratoires Pierre Fabre Dermatologie, juillet 2011
- [81] **Faut-il arrêter de traiter les acnéiques l'été ?**, Annales de Dermatologie et de Vénérologie, 2005 ; 132, n°4 : p404-406
- [82] **Isotrétinoïne administrée par voie orale : renforcement des règles de prescription et de délivrance**, AFSSAPS, 2002, consulté le 19.04.2015
Site disponible sur : [http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Isotretinoine-administree-par-voie-orale-renforcement-des-regles-de-prescription-et-de-delivrance/\(language\)/fre-FR](http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Isotretinoine-administree-par-voie-orale-renforcement-des-regles-de-prescription-et-de-delivrance/(language)/fre-FR)
- [83] **Isotrétinoïne orale : renforcement du Programme de Prévention de Grossesses et rappel sur la survenue éventuelle de troubles psychiatriques**, Lettre aux professionnels de santé, AFSSAPS, 2009, consulté le 19.04.2015
Site disponible sur : [http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Isotretinoine-orale-Renforcement-du-Programme-de-Prevention-des-Grossesses-et-rappel-sur-la-survenue-eventuelle-de-troubles-psychiatriques-Lettre-aux-professionnels-de-sante/\(language\)/fre-FR](http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Isotretinoine-orale-Renforcement-du-Programme-de-Prevention-des-Grossesses-et-rappel-sur-la-survenue-eventuelle-de-troubles-psychiatriques-Lettre-aux-professionnels-de-sante/(language)/fre-FR)
- [84] **Isotrétinoïne et carnet-patiente : rappel sur les conditions de prescription et de délivrance pour les patientes en âge de procréer**, Lettre aux professionnels de santé, AFSSAPS, 2010, consulté le 19.04.2015
Site disponible sur : [http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Isotretinoine-orale-et-carnet-patiente-rappel-sur-les-conditions-de-prescription-et-de-delivrance-pour-les-patientes-en-age-de-procreer-Lettre-aux-professionnels-de-sante/\(language\)/fre-FR](http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Isotretinoine-orale-et-carnet-patiente-rappel-sur-les-conditions-de-prescription-et-de-delivrance-pour-les-patientes-en-age-de-procreer-Lettre-aux-professionnels-de-sante/(language)/fre-FR)

- [85] **Feuille patient « Ce qu'il faut savoir avant de commencer un traitement par isotrétinoïne orale »**, Point d'information, AFSSAPS, 2012, consulté le 19.04.2015
Site disponible sur : [http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Feuille-patient-Ce-qu-il-faut-savoir-avant-de-commencer-un-traitement-par-isotretinoine-orale-Point-d-information/\(language\)/fre-FR](http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Feuille-patient-Ce-qu-il-faut-savoir-avant-de-commencer-un-traitement-par-isotretinoine-orale-Point-d-information/(language)/fre-FR)
- [86] **Commission Nationale de Pharmacovigilance du 30 septembre 2008**, AFSSAPS, Quatrième enquête officielle isotrétinoïne et grossesse (Roaccutane® et génériques), consulté le 19.04.2015
Site disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/44c88f6d7ce134fc2c4f0a337ce33109.pdf
- [87] **Communiqué de presse – Isotrétinoïne, nouvelles conditions de prescription et de délivrance**, Société Française de Dermatologie, janvier 2015, consulté le 19.04.2015
Site disponible sur : <http://www.sfdermato.org/media/pdf/communiqué-presse/isotretinoine-cp-vvd-janv2015-f60803c8c0963950af739e06a99fa6a3.pdf>
- [88] **Isotrétinoïne orale : un carnet de suivi pour chaque patiente traitée**, La Revue Prescrire, 2010 ; 30 (316) : 156-157
- [89] **Isotrétinoïne : substance tératogène connue dont l'encadrement a tardé**, La Revue Prescrire, 2013 ; 33 (358) : 569-573
- [90] **Etude sur le respect des recommandations relatives aux tests de grossesse du programme de prévention des grossesses de l'isotrétinoïne orale en France**, ANSM, mars 2015, consulté le 22.09.2015
Site disponible sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Restriction-de-la-prescription-initiale-de-l-isotretinoine-orale-aux-dermatologues-Point-d-Information>
- [91] **Acitrétine**, Dubertret L., Annales de Dermatologie et de Vénérologie, 2011, 138 ; 829-832
- [92] **Psoriasis en plaques chez les adultes : traitement par voie générale**, Idées-Forces de Prescrire jusqu'au n°349, novembre 2012
- [93] **Acitrétine : pas de grossesse pendant le traitement et par prudence jusqu'à 3 ans après**, La Revue Prescrire, mai 2013, tome 33 ; n°355 ; page 345
- [94] **Le Psoriasis, Analyse d'ordonnance : un renouvellement de Soriatane®**, Le Moniteur de Pharmacies, janvier 2015, n°3065 ; cahier 2
- [95] **Soriatane®, mise en place d'un programme de prévention de la grossesse**, Paitraud D., Vidal news, juillet 2012, consulté le 30.04.2015
Site disponible sur : http://www.vidal.fr/actualites/3395/soriatane_mise_en_place_d_un_programme_de_prevention_de_la_grossesse/
- [96] **Soriatane® (acitrétine) : les mesures de minimisation du risque tératogène sont renforcées**, Cochois I., Vidal news, février 2014, consulté le 30.04.2015
Site disponible sur : http://www.vidal.fr/actualites/13640/soriatane_acitretine_les_mesures_de_minimisation_du_risque_teratogene_sont_renforcees/
- [97] **Soriatane® (acitrétine) et risque tératogène : les recommandations de prévention insuffisamment suivies (étude ANSM – CNAMTS)**, Paitraud D., Vidal news, avril 2015, consultée le 30.04.2015
Site disponible sur : <http://www.eurekasante.fr/actualites/actualites-medicament/52399-soriatane-acitretine-et-risque-teratogene-les-recommandations-de-prevention-insuffisamment-suivies-etude-ansm-cnamts.html>
- [98] **Depression and acitretin : a true association or a class labeling ?**, Hayes J., Koo J., J Drugs Dermatol, 2011, 10 (4) : 409-412
- [99] **Etude de cohorte sur le respect des conditions de prescription et de délivrance de l'acitrétine chez les femmes en âge de procréer durant la période 2007 à 2012**, Etude ANSM-CNAMTS, Rapport final du 27.01.2014
- [100] **Nouvelles conditions de prescription et de délivrance de Soriatane®**, Commission de suivi du rapport de santé n°7, ANSM, janvier 2014, p.13-15
- [101] **Informations importantes sur le bon usage et la sécurité d'emploi du Soriatane®**, Laboratoires Actavis, lettre destinée aux médecins prescripteurs et aux pharmaciens, juillet 2012
- [102] **Isotrétinoïne et troubles psychiatriques**, Note de pharmacovigilance, Schmutz JL., Barbaud A., Trechot PH., Ann Dermatol Venereol, 2002 ; 129 : 96

- [103] **Aide au bon usage de l'isotrétinoïne en pratique libérale : observatoire prospectif de 1263 patients acnéiques**, Jeanmougin M., Jaramillo C., Ann Dermatol Venereol, 2009 ; 136 : 54-61
- [104] **Isotrétinoïne et dépression ; un sujet médiatisé**, Wolkenstein P., Ann Dermatol Venereol, 2010 ; supplément 2 : S69-S71
- [105] **Isotrétinoïne et dépression à l'adolescence**, Misery L., Feton-Danou N., Consoli A., Chastaing M., Consoli S., Schollhammer M., Société Française de Dermatologie, Ann Dermatol Venereol, 2012 ; 139 : 118-123
- [106] **Vers une meilleure prise en charge des patients sous isotrétinoïne ? Etude d'acceptabilité d'une conduite pratique de surveillance des troubles dépressifs en consultation de dermatologie pour une acné sévère**, Micallef J., Lapeyre-Mestre M., Revah-Levy A., Castot A., Jouve E., Dreno B., Chosidow O., décembre 2014, Ann Dermatol Venereol, 181 ; 12S : 248-249
- [107] **Isotrétinoïne et dépression : étude prospective contrôlée en pratique dermatologique de ville par mesure itérative du score Adolescent Depression Rating Scale (ADRS)**, Guibal F., Resche-Rigon M., Juillard C., Cordoliani F., Moraillon I., Heudes AM., Ramel F., Baccard M., Bagot M., Lehucher-Ceyrac D., décembre 2014, Ann Dermatol Venereol, 181 ; 12S : 249
- [108] **Dossier thématique : Acné, dépression, isotrétinoïne**, Conseil de Coordination en Dermatologie, Synthèse des données disponibles et des pratiques dermatologiques, mars 2011, consultée le 21.05.2015
Site disponible sur : <http://www.sfdermato.org/media/pdf/institutions/ccd-dossier-isotretinoine-9mars2011.pdf>
- [109] **Retinoic acid and affective disorders : the evidence for an association**, Douglas Bremner J., Shearer K., McCaffery P., J Clin Psychiatry, 2012 ; 73(1) : 37-50
- [110] **Isotretinoin and mental health in adolescents : Australian consensus**, Rowe C., Spelman L., Oziemski M., Ryan A., Manoharan S., Wilson P., Daubney M., Scott J., Australasian Journal of Dermatology, 2013
- [111] **Does isotretinoin therapy of acne cure or cause depression ?**, Borovaya A., Olisova O., Ruzicka T., Sardy M., International Journal of Dermatology, 2013 ; 52 : 1040-1052
- [112] **The neurobiology of retinoic acid in affective disorders**, Douglas Bremner J., McCaffery P., Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2008 ; 32 (2) : 315-331
- [113] **The effect of isotretinoin therapy on depression and quality of life of patients with severe acne**, Fakour Y., Ameri H., Mokhtari L., Khosrovanmehr N., Iranian J Psychiatry, 2014 ; 9 (4) : 237-240
- [114] **Anxiety, depression, quality of life and patient satisfaction in acne patients treated with oral isotretinoin**, Marron S., Tomas-Aragones L., Boira S., Acta Derm Venereol, 2013 ; 93 : 701-706
- [115] **Rétinoïdes**, Berbis P., EMC - Dermatologie, 2009 ; Article 98-938-A-10
- [116] **Functional brain imaging alterations in acne patients treated with isotretinoin**, Bremner et al., The American Journal of Psychiatry, 2005 ; 162 : 983-991
- [117] **Isotretinoin and psychopathology : a review**, Kontaxakis V., Skourides D., Ferentinos P., Papadimitriou G., Annals of General Psychiatry, 2009 ; 8 : 2
- [118] **Influence of isotretinoin on hippocampal-based learning in human subjects**, Ormerod A., Thind C., Rice S., Reid I., Williams J., McCaffery P., Psychopharmacology, 2012 ; 221 : 667-674
- [119] **Suicidal ideation, mental health problems, and social impairment are increased in adolescents with acne : a population-based study**, Halvorsen J., Stern R., Dalgard F., Thoresen M., Bjertness E., Lien L., Journal of Investigative Dermatology, 2011 ; 131 : 363-370
- [120] **Isotretinoin, depression and suicide : a review of the evidence**, Magin P., Pond D., Smith W., British Journal of General Practice, 2005 ; 55 : 134-138
- [121] **Association of suicide attempts with acne and treatment with isotretinoin : retrospective study Swedish cohort study**, Sundström A., British Medical Journal, 2010 ; 341 : c5812
- [122] **Dépression et psoriasis**, Misery L., Annales de Dermatologie et de Vénérologie, 2012 ; 139 (S2) : 53-57
- [123] **Psoriasis, dépression et anxiété**, Sakji-Dupré L., Cottencin AC., Staumont-Stallé D., Florin V., Delaporte E., Annales de Dermatologie et de Vénérologie, 2012, 139 (S12) : B245-B246
- [124] **Isotrétinoïne et effets psychiatriques**, AFSSAPS, novembre 2007, consultée le 21.05.2015

Site disponible sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Isotretinoine-et-effets-psychiatriques>

[125] **Point d'information sur l'isotrétinoïne et la survenue éventuelle de troubles psychiatriques ; Questions/Réponses**, AFSSAPS, mai 2009, consultée le 21.05.2015

Site disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/202d8f5ae72a6c6059f3402ccbeede33.pdf

[126] **Isotrétinoïne orale et prise en charge de l'acné sévère chez l'adolescent – Étude d'acceptabilité de l'utilisation d'un outil d'aide au repérage des symptômes dépressifs en consultation de dermatologie**, AFSSAPS, novembre 2010, consultée le 21.05.2015

Site disponible sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Isotretinoine-orale-et-prise-en-charge-de-l-acne-severe-chez-l-adolescent-Etude-d-acceptabilite-de-l-utilisation-d-un-outil-d-aide-au-reperage-des-symptomes-depressifs-en-consultation-de-dermatologie-Communique>

[127] **Restriction de la prescription initiale d'isotrétinoïne orale aux dermatologues – Point d'information**, ANSM, mai 2015, consultée le 16.05.2015

Site disponible sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Restriction-de-la-prescription-initiale-de-l-isotretinoine-orale-aux-dermatologues-Point-d-Information>

[128] **Acné : traiter sans médicament, quelques conseils pour ne pas nuire**, La Revue Prescrire, 2009 ; tome 29 ; n°313 : page 838-842

[129] **Isotrétinoïne et lésions cutanées provoquées par l'épilation à la cire**, La Revue Prescrire, 1998, tome 18 ; n° 186 : page 524

[130] **Prendre soin de son acné**, La Revue Prescrire, 2012

[131] **Acné et soleil : mieux vaut ne pas s'exposer**, La Revue Prescrire, 2009, tome 29 ; n°313 : page 843

[132] **Le psoriasis, Questions de patients**, Valeyrie L., Hubert G., Editions In Press

[133] **Acitretin (RO10-1670) and oral contraceptives : interaction study**, Berbis P., Bun H., Geiger JM., Rognin C., Durand A. Serradimigni A., Hartmann D., Privat Y., Arch Dermatol Res, 1988 ; 280 : 388-389

[134] **Chronic oral treatment with 13-cis retinoic acid (isotretinoin) or all-trans retinoic acid does not alters depression-like behaviors rats**, Ferguson S., Cisneros F., Gough B., Hanig J., Berry K., Toxicological Sciences, 2005 ; 87(2) : 451-459

[135] **Oral treatment with Accutane® does not increases measures of anhedonia or depression in rats**, Ferguson S, Cisneros F., Hanig J., Berry K, Neurotoxicology and Teratology, 2007; 29 : 642-651

[136] **Chronic administration of 13-cis retinoic acid increases depression-related behaviour in mice**, O'Reilly K., Shumake J., Gonzalez-Lima F., Lane M., Bailey S., Neuropsychopharmacology, 2006 ; 31 : 1919-1927

[137] **Guide du médecin pour la prescription de l'isotrétinoïne orale**, ANSM, novembre 2015, consultée le 10.11.2015

Site disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c176e90d784ff46462874c6ad37f632a.pdf

[138] **Guide du pharmacien pour la délivrance de l'isotrétinoïne orale**, ANSM, novembre 2015, consultée le 10.11.2015

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

[139] **Brochure d'information destinée aux hommes traités par isotrétinoïne orale**, ANSM, novembre 2015, consultée le 10.11.2015

Site disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/4779170a623503a6d44c2de05efbf1ef.pdf

[140] **Brochure d'information destinée aux femmes traitées par isotrétinoïne orale**, ANSM, novembre 2015, consultée le 10.11.2015

Site disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/9eeba4b0277f55f0dd3b1f221b8948f9.pdf

[141] **Traitement par isotrétinoïne orale – Questions / Réponses**, ANSM, novembre 2015, consultée le 10.11.2015

Site disponible sur :

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6db6daaa7b5797f8320db36d161a7adf.pdf

[142] **Outil d'aide au dialogue entre le patient et le prescripteur dans le cadre d'un traitement par isotrétinoïne orale**, ANSM, novembre 2015, consultée le 10.11.2015

Site disponible sur :

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/348ba6eb887febba2a3039354855aa18.pdf

[143] **Isotrétinoïne orale et grossesse : actualisation des documents pour la minimisation des risques - Information destinée aux dermatologues, aux médecins généralistes et gynécologues, et aux pharmaciens d'officine**, Lettres aux professionnels de santé, ANSM, novembre 2015, consultée le 10.11.2015

Site disponible sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Isotretinoine-orale-et-grossesse-Actualisation-des-documents-pour-la-minimisation-des-risques-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

ANNEXES

Annexe 1 : Restriction d'utilisation de la minocycline en raison d'un risque de syndromes d'hypersensibilité graves et d'atteintes auto-immunes



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Lettre aux professionnels de santé

Juin 2012

Déclaration des effets indésirables

L'ANSM vous rappelle que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être signalé au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur www.ansm.sante.fr ou dans le dictionnaire VIDAL).

Je vous prie de croire, Madame, Monsieur, Cher confrère, en l'expression de mes salutations distinguées.

Restriction d'utilisation de la minocycline en raison d'un risque de syndromes d'hypersensibilité graves et d'atteintes auto-immunes

Information destinée aux prescripteurs et aux pharmaciens

Pr Dominique MARANINCHI
Directeur général de l'ANSM

Madame, Monsieur, Cher confrère,

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)^{*}, après avoir procédé à la réévaluation du rapport bénéfice/risque des spécialités à base de minocycline, vous informe des modifications importantes apportées aux conditions d'utilisation de ces médicaments.

Désormais, les spécialités à base de minocycline doivent être réservées, à l'adulte ou l'enfant de plus de 8 ans, dans le traitement des infections microbiologiquement documentées des souches bactériennes résistantes aux autres cyclines et sensibles à la minocycline et pour lesquelles aucun autre antibiotique par voie orale ne paraît approprié. De plus, ces spécialités sont dorénavant soumises à une prescription hospitalière.

Informations complémentaires

La minocycline est un antibiotique de la famille des cyclines, disponible par voie orale. Les cyclines (minocycline, doxycycline, lymécycline et métracycline) sont indiquées dans le traitement de nombreuses infections ; cependant, elles sont prescrites principalement dans le traitement de l'acné par les dermatologues ou les généralistes.

Le décès d'une jeune femme traitée par minocycline après la survenue d'un syndrome d'hypersensibilité a conduit l'ANSM à engager une réévaluation du rapport bénéfice/risque de toutes les spécialités à base de minocycline. L'analyse des données disponibles a montré, qu'en comparaison aux autres cyclines disponibles, la minocycline présente un profil de risque défavorable avec notamment le risque de survenue d'atteintes auto-immunes et de manifestations d'hypersensibilité médicamenteuse telles que des syndromes d'hypersensibilité (syndrome DRESS) de pronostic grave. Le risque de survenue et la sévérité des syndromes d'hypersensibilité semblent plus élevés chez les patients de phototype foncé (phototype V – VI). Toutefois, la minocycline présente l'intérêt d'une activité maintenue sur des souches bactériennes résistantes aux autres cyclines.

Par conséquent, l'ANSM considère que le rapport bénéfice/risque de la minocycline ne reste favorable que dans un cadre restrictif d'utilisation, à savoir chez l'adulte ou l'enfant de plus de 8 ans, dans le traitement des infections microbiologiquement documentées des souches bactériennes résistantes aux autres cyclines et sensibles à la minocycline et pour lesquelles aucun autre antibiotique par voie orale ne paraît approprié. Le RCP et la notice des spécialités à base de minocycline ont été révisés en conséquence.

De plus, ces spécialités sont dorénavant soumises à une prescription hospitalière. En conséquence, elles ne peuvent désormais être délivrées que sur présentation d'une ordonnance émanant d'un praticien hospitalier, conformément aux dispositions des articles R.5121-78 et R.5121-85 du code de la santé publique.

^{*}L'ANSM s'est substituée à l'Afssaps le 1er mai 2012.

Spécialités commercialisées concernées par cette information

- MESTACINE 100mg, cp pelliculé sécable - MYNOCINE 100mg, gélule - MYNOCINE 50mg, gélule
- MINOCYCLINE BIOGARAN 100mg, cp pelliculé sécable
- MINOCYCLINE EG 100mg, gélule
- MINOCYCLINE MYLAN 100mg, gélule - MINOCYCLINE MYLAN 50mg, gélule
- MINOCYCLINE SANDOZ 100mg, gélule - MINOCYCLINE SANDOZ 50mg, gélule

Annexe 2 : Procédure de suspension de l'AMM de Diane 35® et de ses génériques



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

22 février 2013

Procédure de suspension de l'AMM de Diane 35 et de ses génériques

Information destinée aux prescripteurs

Madame, Monsieur, cher Confrère,

Dans le cadre de son programme de révision du rapport bénéfice-risque des médicaments ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché avant 2005, l'ANSM a réexaminé la spécialité Diane 35 (acétate de cyprotérone 2 mg/ éthynylestradiol 35 µg).

Diane 35 et ses génériques disposent d'une AMM dans le traitement de l'acné chez la femme¹.

Compte tenu de leur efficacité modérée dans le traitement de l'acné et de leur risque thromboembolique veineux, l'ANSM considère que le rapport bénéfice/risque de Diane 35 et de ses génériques est défavorable.

En effet, les nouvelles données publiées en 2011 par Liédegard² montrent que chez les femmes traitées par Diane 35, le risque thromboembolique veineux est 4 fois supérieur à celui observé chez les femmes non traitées. Ce risque est retrouvé dans les données enregistrées dans la Base nationale de Pharmacovigilance.

Par ailleurs, selon les données disponibles en France, ces spécialités sont actuellement utilisées majoritairement comme contraceptifs oraux, en particulier chez les jeunes femmes et ce, en dépit de l'absence de démonstration du niveau d'efficacité contraceptive de l'association acétate de cyprotérone/éthynylestradiol.

Or, tant dans la contraception que dans le traitement de l'acné, des médicaments alternatifs sont autorisés et actuellement disponibles.

Dans ce contexte, l'ANSM a décidé de suspendre l'AMM de Diane 35 et de ses génériques. Cette suspension prendra effet dans un délai de 3 mois, à compter du 21 mai 2013. Ce délai permettra aux femmes de consulter un professionnel de santé pour envisager un autre traitement de l'acné, voire un autre moyen contraceptif, médicamenteux ou non. Il est, en effet, important que cette démarche s'intègre dans une continuité de prise en charge et particulièrement celle de la contraception.

Dans l'immédiat, il est demandé aux prescripteurs de cesser d'initier ou de renouveler tout traitement par Diane 35 ou ses génériques. Pour les guider dans la réévaluation de la situation de chaque patiente, l'ANSM rappelle qu'il existe d'autres traitements de l'acné et que des recommandations de bonne pratique sur la prise en charge de l'acné par voie locale et générale ont été publiées sur son site internet (www.ansm.sante.fr >> rubrique publications >> recommandations >> dermatologie). Afin d'éviter toute rupture brutale de traitement, l'ANSM a, par ailleurs, demandé aux pharmaciens de renouveler la dispensation de ce médicament pour la durée la plus courte possible, compatible avec la possibilité pour la patiente de consulter un médecin ou une sage-femme.

L'ANSM a porté ce dossier au niveau européen.

¹ Libellé de l'AMM de Diane 35 et de ses génériques : « Traitement de l'acné chez la femme : l'efficacité est modérée et ne s'observe qu'après plusieurs mois de traitement. »

² Øyvind Liédegard et al. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. *BMJ* 2011;343:d9423 doi: 10.1136/bmj.d9423

1/2

143/147 boulevard Anatole France - F-93285 Saint-Denis Cedex - Tél. : +33 (0)1 55 87 30 00 - www.ansm.sante.fr

Déclaration des effets indésirables

L'ANSM rappelle que les professionnels de santé doivent déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance, au centre régional de pharmacovigilance dont ils dépendent géographiquement (coordonnées disponibles sur www.ansm.sante.fr). Les patients et les associations agréées de patients peuvent également signaler tout effet indésirable à leur centre régional de pharmacovigilance.

Je vous prie de croire, Madame, Monsieur, cher Confrère, en l'expression de mes salutations distinguées.


Pr Dominique MARANINCHI
Directeur général de l'ANSM

Spécialités commercialisées concernées par cette information

- DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé
- CYPROPHARM 2 mg/0,035 mg, comprimé enrobé
- CYPROTERONE/ETHINYLESTRADIOL SANDOZ 2 mg/0,035 mg, comprimé enrobé
- CYPROTERONE/ETHINYLESTRADIOL EG 2 mg/0,035 mg, comprimé enrobé
- CYPROTERONE/ETHINYLESTRADIOL RATIOPHARM 2 mg/0,035 mg, comprimé enrobé
- CYPROTERONE/ETHINYLESTRADIOL RANBAXY 2 mg/0,035 mg, comprimé enrobé
- CYPROTERONE/ETHINYLESTRADIOL TEVA 2 mg/0,035 mg, comprimé enrobé
- CYPROTERONE/ETHINYLESTRADIOL ZYDUS 2 mg/0,035 mg, comprimé enrobé
- CYPROTERONE/ETHINYLESTRADIOL ZENTIVA 2 mg/0,035 mg, comprimé enrobé
- EVEPAR 2 mg/0,035 mg, comprimé enrobé
- HOLGYEME 2 mg/0,035 mg, comprimé enrobé
- LUMALIA, comprimé enrobé
- MINERVA 35 microgrammes, comprimé enrobé

Le générique CYPROTERONE/ETHINYLESTRADIOL BAYER 2mg/0,035 mg, comprimé enrobé, n'est plus commercialisé depuis le 20 juillet 2012.

Pour plus d'informations

Consultez le dossier "Réévaluation de Diane 35 et ses génériques" sur le site internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr).

Inscrivez-vous à la nouvelle newsletter mensuelle de l'ANSM : ANSM Actu (www.ansm.sante.fr)

2/2

Annexe 3 : Remise sur le marché français de Diane 35® et de ses génériques avec restriction de l'indication, modifications de contre-indications et renforcement des mises en garde



INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

Lettre aux professionnels de Santé

Diane 35 et ses génériques (acétate de cyprotérone 2 mg et éthynylestradiol 35 µg) : Remise sur le marché français avec restriction de l'indication, modification des contre-indications et renforcement des mises en garde.

Information destinée aux médecins généralistes, dermatologues, endocrinologues, gynécologues et pharmaciens d'officine

Madame, Monsieur, Chère Conseur, Cher Confrère,

A la suite d'une procédure européenne engagée par la France au mois de février 2013 pour la réévaluation du rapport bénéfice/risque des spécialités contenant l'association acétate de cyprotérone 2 mg et éthynylestradiol 35 µg, la Commission européenne a restreint l'utilisation de Diane 35 et de ses génériques au traitement de seconde intention de l'acné modérée à sévère dans un contexte d'hyperandrogénie, après échec d'un traitement topique ou d'un traitement antibiotique systémique, chez les femmes en âge de procréer.

Elle précise également que Diane 35 et ses génériques ont une action contraceptive et ne doivent pas être prescrits en même temps qu'un autre contraceptif hormonal.

L'indication de Diane 35 et de ses génériques est ainsi désormais définie comme suit :

« Traitement de l'acné modérée à sévère liée à une sensibilité aux androgènes (associée ou non à une séborrhée) et/ou de l'hirsutisme, chez les femmes en âge de procréer.

Pour le traitement de l'acné, l'association acétate de cyprotérone 2 mg et éthynylestradiol 35 µg doit être utilisée uniquement après échec d'un traitement topique ou de traitements antibiotiques systémiques.

Dans la mesure où l'association acétate de cyprotérone 2 mg et éthynylestradiol 35 µg est également un contraceptif hormonal, elle ne doit pas être utilisée en association avec d'autres contraceptifs hormonaux (voir rubrique 4.3). »

La Commission européenne a, par ailleurs, demandé :

- que les informations concernant le risque thromboembolique associé à l'utilisation de Diane 35 et de ses génériques soient précisées dans l'AMM : des informations concernant les facteurs de risque, tels que l'âge, le tabagisme, l'obésité et l'immobilisation prolongée, ont donc été renforcées dans les rubriques mises en garde et précautions d'emploi du Résumé des Caractéristiques du Produit des spécialités pharmaceutiques concernées ;
- qu'un Plan de Gestion du Risque (PGR) soit mis en place par les laboratoires concernés, incluant la mise en place de mesures de minimisation du risque et notamment d'études d'utilisation du médicament. Un matériel éducatif sera par ailleurs mis à disposition des prescripteurs et des patientes dans les semaines à venir.

Nous vous invitons à consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit et la notice des spécialités pharmaceutiques concernées, disponibles sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr).

Informations complémentaires

Ces dispositions sont basées sur l'évaluation des données disponibles sur le risque thromboembolique ainsi que sur les bénéfices de Diane 35 et de ses génériques.

Cette évaluation a confirmé le risque thromboembolique connu et rare de Diane 35 et de ses génériques. Des études observationnelles ont montré que le risque thromboembolique veineux (TEV) est 1,5 à 2 fois plus important chez les utilisatrices de ces médicaments que chez les utilisatrices de contraceptifs oraux combinés (COC) contenant du lévonorgestrel et pourrait être similaire à celui associé aux COC contenant du désogestrel, du gestodène ou de la drospirénone. Les données concernant le risque thromboembolique artériel (TEA) de Diane 35 et de ses génériques sont peu nombreuses et indiquent que ce risque est inférieur à celui des TEV.

Le sur-risque TEV est plus important pendant la première année d'utilisation de Diane 35 ou de ses génériques, qu'il s'agit d'une initiation de traitement, d'une reprise de traitement ou du remplacement d'un COC par Diane 35 ou ses génériques après un arrêt d'au moins un mois.

Il est important que les professionnels de santé et les femmes utilisant Diane 35 ou ses génériques soient conscients du risque TEV afin de prévenir les complications graves y compris le risque de décès et de faciliter un diagnostic rapide et correct de la TEV.

Déclaration des cas de pharmacovigilance

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance renforcée qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Nous vous rappelons que tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament doit être signalé au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez. Vous trouverez les coordonnées de ces centres sur le site Internet de l'ANSM : www.ansm.sante.fr ou dans le dictionnaire Vidal®.

Lire aussi

- Les RCP modifiés de Diane 35 et de ses génériques (<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php>)
- Décision de la Commission européenne sur Diane 35 et ses génériques : <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h24937.htm>
- Dossier Diane 35 et génériques sur le site de l'EMA : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?sessionid=67B5W4pJ1406DFC0HL1qMjC4BLCzCmY7JkF9zQh6XHP8L-931503490?url=pages/medicines/human/referat/Cyprotérone_and_éthynylestradiol-containing_medicines/human_referat_grac_000017.jsp&mla=WOC01a008050516f
- Dossier Diane 35 et ses génériques sur le site de l'ANSM : [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Diane-35-et-ses-generiques/Actualite/\(offset\)0](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Diane-35-et-ses-generiques/Actualite/(offset)0)

Tableau : liste des laboratoires exploitant les spécialités contenant 2 milligrammes d'acétate de cyprotérone et 35 microgrammes d'éthynylestradiol :

Laboratoire exploitant	Spécialité	Contact information médicale et pharmaceutique
Bayer Santé	DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé	Tél (n° vert) : 0800 87 54 54
Biogaran	MINERVA 35 microgrammes, comprimé enrobé	0811 907 917
Mylan	EVEPAR 2 mg/0,035 mg, comprimé enrobé	0810 12 35 50
Teva Santé	CYPROTERONE/ETHYNYLESTRADIOL TEVA 2 mg/0,035 mg, comprimé enrobé	Tél (n° vert) : 0800 51 34 11

La remise à disposition de Diane 35 et de ses génériques sur le marché français se fera à compter de courant janvier 2014. Merci de vous rapprocher de chaque laboratoire pour la date effective de remise à disposition de chaque spécialité.

Nous vous prions de croire, Madame, Monsieur, Chère Conseur, Cher Confrère, en l'assurance de toute notre considération.

Annexe 4 : Extraits du carnet-patiente distribué lors d'un traitement par isotrétinoïne orale

BROCHURE
D'INFORMATION

DESTINÉE AUX FEMMES
TRAITÉES PAR
isotrétinoïne orale

Retrouvez également dans cette brochure votre carnet de suivi & l'information sur la contraception

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

CARNET
DE SUIVI

VOTRE TRAITEMENT
par isotrétinoïne orale

Nom : _____
Prénom : _____
Téléphone : _____

Vous devez conserver ce carnet et le présenter à votre médecin à chaque consultation et à votre pharmacien lors de chaque délivrance d'isotrétinoïne.

Retrouvez dans ce rabat :

- Votre **accord de soins** (à conserver dans ce dossier), copie signée par vous-même à remplir par le médecin et à vérifier par le pharmacien

CARNET DE SUIVI DESTINÉ AUX FEMMES TRAITÉES PAR **isotrétinoïne orale**

- Vous devez conserver ce carnet et le présenter à votre médecin à chaque consultation et à votre pharmacien lors de chaque délivrance d'isotrétinoïne.
- **Votre médecin complètera les mentions qui le concernent.**
- Il notera la date de votre prochain rendez-vous et la date à laquelle vous devrez faire réaliser votre test de grossesse avant d'aller à ce rendez-vous.
- Lors de votre visite, il notera la date et le résultat du test de grossesse (n'oubliez pas d'apporter votre résultat).
- **Vous devez conserver votre "accord de soins et de contraception" dans ce carnet.**
- **Nous vous rappelons qu'une contraception efficace est nécessaire 1 mois avant de débuter le traitement, tout au long du traitement et pendant au moins 1 mois après l'arrêt du traitement.**

3

DÉBUT DE TRAITEMENT ET RENOUELEMENT

* Vous devez IMPÉRATIVEMENT débuter votre traitement au maximum 7 jours après la prescription. Votre test de grossesse devra être négatif.

DÉLIVRANCE

- Lors de la délivrance, le pharmacien doit vérifier les mentions de votre carnet de suivi et que la prescription date de 7 jours au maximum. Si les conditions ne sont pas respectées, le pharmacien ne délivrera pas le produit.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans la notice d'information. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. www.ansm.sante.fr. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

AVANT L'INSTAURATION DU TRAITEMENT

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

4

5

1ÈRE PRESCRIPTION

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

6

7

RENOUVELLEMENT

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

8

9

Faites réaliser le dernier test de grossesse prescrit par votre médecin 5 semaines après l'arrêt de votre traitement par isotrétinoïne orale.

Ce résultat doit être adressé par le laboratoire d'analyses au médecin.

Date effective du test de grossesse	____/____/____
Résultat du test de grossesse	<input type="checkbox"/> POSITIF <input type="checkbox"/> NÉGATIF

Si ce résultat s'avère positif, contactez immédiatement votre médecin.

30

Annexe 5 : Feuillelet patient « Ce qu'il faut savoir avant de commencer un traitement par isotrétinoïne orale »

ansm
Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

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

Le risque de malformations graves du fœtus

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

6 règles à respecter pour prévenir ce risque

- ◆ Utilisez une **méthode de contraception efficace** même en l'absence d'activité sexuelle. Demandez conseil à votre médecin ou reportez-vous au carnet-patient ou à la brochure contraception qu'il vous remettra.
- ◆ **Conservez votre accord de soin et de contraception signé** dans votre carnet-patient.
- ◆ **Présentez votre carnet-patient** à chaque visite chez votre médecin et à votre pharmacien.
- ◆ Effectuez un **test sérologique de grossesse** tous les mois pendant le traitement et 5 semaines après l'arrêt du traitement.
- ◆ Ne donnez pas ce médicament à d'autres personnes même si elles présentent des symptômes identiques.
- ◆ Rapportez à votre pharmacien toutes les capsules restantes à la fin du traitement.

◆ **PRÉSENTEZ VOTRE CARNET-PATIENTE** à votre médecin lors de chaque consultation et à votre pharmacien à chaque délivrance. Cette démarche est obligatoire pour que votre traitement vous soit délivré.

◆ Contactez **IMMÉDIATEMENT** votre médecin si vous constatez un retard de règles ou si pour toute autre raison vous pensez être enceinte.

Le risque de dépression et autres troubles psychologiques

Certains patients sous traitement par l'isotrétinoïne ou peu de temps après son arrêt ont présenté des **troubles psychologiques, en particulier des troubles dépressifs**.

Ces troubles se traduisent par des symptômes tels que tristesse, anxiété, changement d'humeur, crises de larmes, irritabilité, perte de plaisir ou d'intérêt dans des activités sociales ou sportives, excès ou perte de sommeil, changement de poids et d'appétit, baisse de la performance scolaire ou au travail, troubles de concentration.

Dans de très rares cas, certains patients recevant de l'isotrétinoïne ont présenté des **idées ou des conduites suicidaires**.

Bien que le lien entre la prise d'isotrétinoïne et la survenue de ces troubles ne soit pas établi, une attention particulière doit être portée sur la survenue de troubles de l'humeur.

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

ansm.sante.fr

Annexe 6 : Restriction de prescription initiale de l'isotrétinoïne orale aux dermatologues (mai 2015)



INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

Lettre aux professionnels de santé

INFORMATIONS
SÉCURITÉ PATIENTS
Mai 2015

Isotrétinoïne orale : restriction de la prescription initiale aux dermatologues

Information destinée aux dermatologues, gynécologues et médecins généralistes

Madame, Monsieur,

En accord avec l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), les laboratoires titulaires des autorisations de mise sur le marché des spécialités à base d'isotrétinoïne orale vous informent du changement des modalités de prescription et de dispensation de leurs spécialités. En effet, en raison de son profil de risque, ce médicament ne trouve sa place que s'il est prescrit en deuxième intention dans le traitement de l'acné sévère et dans un cadre fortement sécurisé.

Résumé

Désormais :

- la prescription initiale de l'isotrétinoïne orale est réservée aux dermatologues ;
- les renouvellements d'ordonnance sont possibles par tout médecin.

Cette restriction des conditions de prescription et de délivrance permet de cibler l'ensemble des prescripteurs qui initient le traitement. Ainsi, ils recevront dorénavant de façon systématique l'ensemble des documents de minimisation des risques de l'isotrétinoïne orale indispensables à la prescription (cf. ci-après).

Informations complémentaires

Il est rappelé que l'isotrétinoïne orale doit être réservée au traitement de deuxième intention dans les formes d'acné sévère (telles que acné nodulaire, acné conglobata ou acné susceptible d'entraîner des cicatrices définitives) résistantes à des cures appropriées de traitement classique comportant des antibiotiques systémiques et un traitement topique.

Tous les patients traités doivent faire l'objet d'une surveillance régulière clinique (risque d'éventuels troubles psychiatriques) et biologique (risque d'éventuels troubles lipidiques ou hépatiques).

De plus, compte-tenu du caractère fortement tératogène de l'isotrétinoïne orale, un programme de prévention des grossesses est en place pour les femmes en âge de procréer. Il prévoit l'utilisation d'une contraception efficace et la réalisation obligatoire de tests de grossesse (bêta-HCG plasmatiques) :

- dans les 3 jours précédant toute prescription (à l'initiation et à chaque renouvellement mensuel) ;
- 5 semaines après l'arrêt du traitement.

La date et le résultat du test de grossesse doivent être reportés dans le carnet-patient. Toute prescription et délivrance d'isotrétinoïne orale ne doit s'effectuer qu'après s'être assuré que le test est négatif.

En effet, au vu des dernières données d'utilisation et de sécurité d'emploi de l'isotrétinoïne orale, il a été décidé de limiter sa prescription initiale aux dermatologues et d'actualiser les documents de minimisation des risques, afin de renforcer son bon usage, puisque :

- 136 cas de grossesses exposées à l'isotrétinoïne orale ont été déclarés dans la dernière enquête française de pharmacovigilance (janvier 2007 - décembre 2011) ;
- Tanalyse de données issues de l'Assurance Maladie sur la période 2007-2013 (rapports disponibles sur le site internet de l'ANSM), montre :
 - un non-respect de la prescription d'isotrétinoïne orale en deuxième intention dans 1 cas sur 2 ;
 - l'absence de réalisation de test de grossesse conformément à l'AMM avant initiation du traitement dans 1 cas sur 3.

En conséquence, de nouvelles mesures de minimisation des risques seront mises en place d'ici fin 2015, avec notamment, dans le guide du médecin :

- un courrier de liaison entre le dermatologue et le médecin traitant pour l'informer de la mise sous traitement du patient et lui rappeler les mesures de bon usage en termes de surveillance clinique et biologique. Pour les femmes en âge de procréer, ce courrier rappellera la nécessité de la mise en œuvre d'une contraception efficace. Un double de ce courrier pourra également être adressé au gynécologue, le cas échéant ;
- un outil d'aide au dialogue entre le prescripteur et le patient concernant le risque potentiel de troubles psychiatriques.

Tous les documents de minimisation des risques remis aux prescripteurs et dispensateurs seront optimisés et harmonisés :

- guide du médecin pour la prescription,
- fiche destinée aux pharmaciens d'officine,
- brochure pour les patientes (comportant un carnet-patient, un formulaire d'accord de soins et de contraception et des informations sur la contraception),
- brochure pour les patients.

La prescription des spécialités à base d'isotrétinoïne orale nécessite le respect de l'ensemble des mesures décrites dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).

Déclaration des effets indésirables

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

Information médicale

Pour toute information, vous pouvez prendre contact avec les laboratoires concernés (voir liste ci-dessous) :

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

Nous vous remercions de prendre en compte cette information.

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

Contact expéditeur : informations@securite-patients.info

Annexe 7 : Formulaires d'accord de soins et de contraception destinés aux femmes en âge de procréer traitées par des médicaments à base d'isotrétinoïne orale ou d'acitrétine

Formulaire d'accord de soins et de contraception destiné aux femmes en âge de procréer traitées par isotrétinoïne orale.
Ce médicament à base d'isotrétinoïne peut provoquer, lorsqu'il est pris par une femme enceinte, des malformations graves chez l'enfant à naître si vous êtes enceinte quand vous débutez le traitement, si vous devenez enceinte pendant le traitement ou dans le mois qui suit l'arrêt. Ce médicament doit donc être utilisé avec au moins une méthode de contraception efficace, et de préférence 2.

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

Je soussignée Mme/ Melle _____ Née le : _____
certifie avoir été personnellement informée par le Docteur _____
(nom et adresse du médecin) _____

des risques liés au traitement par isotrétinoïne orale.

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

36332 - 09/2015

En signant le présent formulaire : Vous déclarez avoir lu et compris chacune des conditions ci-dessus, Vous acceptez les risques et mesures de précaution nécessaires associés au traitement par isotrétinoïne orale. Votre médecin prescripteur a répondu à toutes vos questions à propos de l'isotrétinoïne orale.

SIGNATURE
DE LA PATIENTE

Fait à _____ Le _____

Pour les patientes mineures, signature d'un titulaire de l'exercice de l'autorité parentale.
Pour les patientes majeures protégées par la loi, signature du représentant légal.
Formulaire sur papier dupliqué, un exemplaire conservé par le médecin prescripteur.

FORMULAIRE D'ACCORD DE SOINS ET DE CONTRACEPTION

Formulaire d'accord de soins et de contraception pour les patientes

Merci de lire attentivement ce document, de le remplir, le signer puis le remettre à votre médecin.

Le traitement par acitrétine (SORIATANE) peut provoquer des malformations graves chez un enfant à naître si :

- Vous êtes enceinte au moment de débuter le traitement par SORIATANE.
- Vous devenez enceinte pendant le traitement par SORIATANE, ou dans les 2 ans suivant son arrêt.

Je soussignée Mme/Mlle.....née le : / / / / / / / /

certifie avoir été personnellement informée par le Docteur (nom et adresse du médecin)

.....des risques liés au traitement par SORIATANE.

Tampon du médecin

1. Je comprends que SORIATANE appartient à une classe de médicaments (les rétinoïdes) pouvant provoquer des malformations graves chez un enfant à naître.
2. Je comprends que je ne dois pas prendre SORIATANE si je suis enceinte.
3. Je comprends que je ne dois pas devenir enceinte pendant toute la durée du traitement et dans les 2 ans suivant son arrêt.
4. Je comprends que je ne dois pas consommer de l'alcool (boisson, alimentation, médicament) pendant toute la durée du traitement et dans les 2 mois suivant son arrêt car cela peut conduire à la formation de l'étrétinate, un métabolite de l'acitrétine, qui provoque également des malformations graves chez un enfant à naître.
5. Je comprends que je dois utiliser au moins une méthode de contraception efficace et préférentiellement deux dont une méthode locale (préservatif par exemple) au moins un mois avant le début du traitement par SORIATANE, pendant toute la durée du traitement, et pendant les 2 ans après l'arrêt du traitement.
6. Je comprends que toute méthode de contraception, aussi efficace soit-elle, peut échouer et qu'en utilisant 2 méthodes à la fois, je diminue le risque de survenue de grossesse.
7. J'ai lu et compris les documents suivants remis par mon médecin : la brochure d'information sur la contraception destinée aux patientes traitées par acitrétine et le carnet patiente.
8. Je comprends que je dois effectuer un test de grossesse sanguin avant de commencer le traitement par SORIATANE.
9. Je m'engage à débuter le traitement le plus tôt possible si mon test de grossesse est négatif et au plus tard dans les 7 jours suivants la prescription de SORIATANE.
10. Je comprends que je dois effectuer un test de grossesse sanguin tous les mois pendant la durée du traitement et 2 mois après la fin du traitement puis régulièrement aux dates convenues avec mon médecin pendant les 2 ans suivant la prise de la dernière dose de SORIATANE.
11. Je comprends que je dois présenter le Carnet-Patiente à mon médecin lors de chaque consultation et au pharmacien lors de chaque délivrance de SORIATANE.
12. Je comprends que je dois cesser immédiatement de prendre SORIATANE et contacter mon médecin si je deviens enceinte, si je n'ai pas mes règles, si j'arrête ma contraception, ou si j'ai un rapport sexuel sans utiliser de contraception pendant le traitement.
13. Je m'engage à ne jamais donner ce médicament à quelqu'un d'autre. Je dois rapporter toutes les gélules de SORIATANE non utilisées à mon pharmacien à la fin du traitement.
14. Je m'engage à ne jamais effectuer de don de sang pendant le traitement et au moins pendant les 2 ans qui suivent son arrêt, en raison de la présence du médicament dans le sang.

En signant le présent formulaire :

- Vous déclarez avoir lu et compris chacune des conditions ci-dessus.
- Vous acceptez les risques et les mesures de précaution nécessaires associés au traitement par SORIATANE.

Votre médecin prescripteur a répondu à toutes vos questions sur SORIATANE.

Signature de la patiente

Fait à _____ le / / / / / / / /

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

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

Formulaire sur papier dupliqué, un exemplaire conservé par le médecin prescripteur et un exemplaire à ranger dans le carnet-patiente.

Annexe 8 : Courrier de liaison entre le dermatologue et le médecin en charge du patient (suivi et/ou renouvellement du traitement par isotrétinoïne orale)

COURRIER DE LIAISON

Courrier de liaison entre le **dermatologue** et le **médecin en charge du patient** (suivi et/ou renouvellement du traitement par isotrétinoïne)

Cachet du Médecin

Date :

Chère consœur, Cher confrère,

Je vous informe que j'instaure un traitement par isotrétinoïne orale au/à la patient/patiente

L'isotrétinoïne est un rétinoïde, dérivé de la vitamine A, qui nécessite une surveillance particulière des effets indésirables suivants :

Risque tératogène (chez la femme en âge de procréer)

Prescription uniquement si les conditions ci-dessous sont remplies :

- Une contraception efficace ininterrompue est obligatoire chez les femmes en âge de procréer 1 mois avant le début du traitement, pendant le traitement et 1 mois après l'arrêt du traitement.
- Le renouvellement de la prescription pour une durée de 4 semaines est soumis à un test de grossesse sanguin négatif.
- Cinq semaines après l'arrêt du traitement, la patiente devra réaliser un dernier test de grossesse pour exclure une grossesse.

L'isotrétinoïne est contre-indiquée aux femmes enceintes ainsi qu'aux femmes en âge de procréer qui ne respectent pas le Programme de Prévention de la Grossesse

Troubles psychiatriques

Une surveillance des éventuels signes de dépression doit être effectuée chez tous les patients. Un outil d'aide au dialogue concernant ce risque est disponible dans le guide du médecin pour la prescription d'isotrétinoïne orale et peut être utile lors de chaque renouvellement de prescription.

Une attention particulière doit être portée aux patients présentant des antécédents de dépression ou des signes éventuels de dépression. En cas de dépression au cours du traitement, l'interruption du traitement par isotrétinoïne peut être insuffisante pour maîtriser les symptômes et un bilan psychiatrique ou psychologique complémentaire peut alors être nécessaire.

Troubles du métabolisme lipidique

Une élévation des taux de lipides sanguins (cholestérol, triglycérides) peut être observée. Ils doivent donc être contrôlés (à jeun) avant et un mois après le début du traitement, et par la suite tous les trois mois, sauf si une surveillance plus rapprochée est indiquée.

Le traitement doit être interrompu lorsqu'une hypertriglycéridémie ne peut pas être contrôlée à un niveau acceptable, ou en cas de survenue de signes de pancréatite.

Nous vous rappelons qu'à l'occasion des bilans lipidiques les transaminases hépatiques doivent être également contrôlées avant et un mois après le début du traitement, puis tous les trois mois, sauf lorsque des circonstances médicales particulières justifient des contrôles plus fréquents.

En effet, des élévations transitoires et réversibles des transaminases hépatiques ont été observées. En cas d'élévation significative et persistante des transaminases, une réduction de posologie voire une interruption de l'isotrétinoïne, doivent parfois être envisagées.

La prescription du traitement par isotrétinoïne orale nécessite d'autres précautions particulières d'emploi mentionnées dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).

Aussi, si vous êtes amené(e) à renouveler le traitement de cette patiente/ce patient, veuillez vous référer au Guide du médecin pour la prescription d'isotrétinoïne orale disponible auprès des laboratoires

Lors de chaque consultation, la patiente doit vous présenter son carnet de suivi afin que vous y renseigniez le résultat du test de grossesse réalisé dans les 3 jours précédant toute prescription.

Bien contractuellement,

3S3716 - 09/2015

Annexe 9 : Courrier de liaison entre le dermatologue et le professionnel de santé en charge de la contraception de la patiente

COURRIER DE LIAISON

entre le dermatologue et le professionnel de santé en charge de la contraception de la patiente

Cachet du Médecin

Date :

Chère consœur, Cher confrère,

Je vous informe que je souhaite instaurer prochainement un traitement par isotrétinoïne orale à la patiente

Aussi, je vous adresse cette patiente pour la prise en charge de sa contraception avant et durant la période de traitement par isotrétinoïne, et pendant le mois qui suit son arrêt.

L'isotrétinoïne est un rétinolide qui présente un risque TERATOGENE élevé, et un Programme de Prévention de la Grossesse (PPG) a été mis en place pour ce médicament. L'isotrétinoïne est contre-indiquée aux femmes enceintes ainsi qu'aux femmes en âge de procréer qui ne respectent pas le PPG.

Une contraception efficace ininterrompue est obligatoire chez les femmes en âge de procréer 1 mois avant le début du traitement, pendant le traitement et 1 mois après l'arrêt du traitement.

De plus, la prescription est limitée à 4 semaines de traitement, et la poursuite du traitement nécessite une nouvelle prescription subordonnée à un test de grossesse négatif. Le test de grossesse doit être effectué dans les 3 jours qui précèdent la nouvelle prescription.

Pour plus d'informations ou si vous êtes amené à renouveler le traitement de cette patiente, veuillez-vous référer au document ci-joint :

GUIDE DU MEDECIN POUR LA PRESCRIPTION D'ISOTRETINOINE ORALE
disponible auprès du laboratoire

NB : Les patientes doivent recevoir une information exhaustive sur la prévention de la grossesse, elles doivent utiliser au moins une mais de préférence deux méthodes de contraception efficaces. Pour toutes questions sur la contraception, la patiente a dans sa brochure d'information une brochure contraception pour l'accompagner tout au long de sa cure.

Bien contractuellement.

38/2016-07/2015

Annexe 10 : Extraits du carnet-patiente distribué lors d'un traitement par acitrétine

Programme de Prévention de la Grossesse

Carnet Patiente :

Votre traitement par SORIATANE

Nom :
Prénom :
Adresse :
Téléphone :

Vous devez conserver ce carnet et le présenter lors de toute consultation médicale.
Votre pharmacien ne pourra vous délivrer votre traitement qu'après avoir vérifié ce carnet : il est donc important que vous le présentiez lors de chaque délivrance.

CIS : 6 422 599 9 M000/1005/004 Février 2014 19

RANGER ICI votre Accord de soins remis par votre médecin
(copie signée par vous-même)

Cadre à remplir par le médecin et
A vérifier par le pharmacien :

- Accord de soins et de contraception (à conserver dans ce dossier).
- Les informations concernant l'effet tératogène de SORIATANE® et la nécessité d'éviter toute grossesse ont été données avant la première prescription.

Date : / /
Signature et cachet du médecin

CIS : 6 422 599 9 M000/1005/004 Février 2014 20

SORIATANE peut provoquer des malformations graves chez l'enfant à naître.

VOUS NE DEVEZ PAS ETRE ENCEINTE OU DEBUTER UNE GROSSESSE :

- au moment de l'instauration du traitement par Soriatane®,
- pendant le traitement par Soriatane®,
- dans les deux ans suivant l'arrêt du traitement par Soriatane®.

Vous devez avoir pleinement conscience de cette contrainte avant de débuter le traitement par Soriatane®.

LE PROGRAMME DE PRÉVENTION DES GROSSESSES VOUS CONCERNE...

- Si vous êtes une femme en âge de procréer ou dont la ménopause n'est pas confirmée médicalement : vous êtes susceptible de débuter une grossesse, même si cela vous semble improbable.
- Vous devez suivre toutes les mesures nécessaires pour prévenir la grossesse et vous assurer que vous ne devenez pas enceinte pendant le traitement et pendant les 2 ans suivant l'arrêt du traitement.
- Avant de commencer le traitement, vous devez discuter avec votre médecin afin d'établir s'il existe une possibilité que vous deveniez enceinte, même si vous pensez qu'une grossesse est peu probable.

CONDITIONS PARTICULIÈRES DE PRÉSCRIPTION ET DE DISPENSATION

- Vous devez présenter ce carnet à votre médecin à chaque consultation et à votre pharmacien lors de chaque délivrance de Soriatane®.
- L'ordonnance délivrée par votre médecin est valable 1 mois, et fait suite à un résultat négatif de test de grossesse effectué en laboratoire daté de moins de 3 jours. Votre médecin doit vous fournir également une ordonnance pour pratiquer un test de grossesse sanguin qu'il faut réaliser tous les mois en laboratoire d'analyses de biologie médicale.
- Vous devez IMPÉRATIVEMENT débuter votre traitement au plus tard 7 jours après la prescription.
- Lors de la délivrance, le pharmacien doit vérifier les mentions de votre carnet de suivi et que la prescription date de 7 jours au maximum. Si les conditions ne sont pas respectées, le pharmacien ne délivrera pas le produit.

ACCORD DE SOINS ET DE CONTRACEPTION

- Votre médecin vous a donné un document appelé "accord de soins et de contraception". Vous devez le lire attentivement et le signer si vous avez compris l'ensemble des informations fournies. L'objectif de ce document est de garantir que vous avez bien compris les risques liés au traitement et que vous acceptez de suivre les mesures de prévention des grossesses nécessaires à l'initiation et à la poursuite du traitement par SORIATANE®.
- N'hésitez pas à poser toutes les questions que vous souhaitez à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Votre médecin s'assurera ainsi que vous avez été informée des précautions à prendre pour NE PAS débuter une grossesse pendant votre traitement avec SORIATANE® et dans les 2 ans qui suivent son arrêt.
- Vous devez conserver une copie de ce document dans ce carnet.

TESTS DE GROSSESSE

- Vous devez effectuer des tests de grossesse (prise de sang) même si vous déclarez ne pas avoir d'activité sexuelle. Vous ferez un test de grossesse avant le début du traitement, puis

CIS : 6 422 599 9 M000/1005/004 Février 2014 21

toutes les 4 semaines pendant le traitement et 2 mois après la fin du traitement puis régulièrement aux dates convenues avec votre médecin pendant les 2 ans suivant la prise de la dernière dose.

- Vous devez faire réaliser le test de grossesse en laboratoire d'analyses de biologie médicale dans les 3 jours qui précèdent votre rendez-vous chez le médecin.
- Vous devez fournir le résultat de votre test lors de vos visites chez le médecin.

CONTRACEPTION

- Vous devez utiliser une méthode de contraception efficace, par exemple :
 - stérilet,
 - pilule oestroprogestative,
 - implant contraceptif.

Il est recommandé d'utiliser systématiquement en plus une 2ème méthode de contraception locale (par exemple un préservatif).

La contraception efficace doit être débutée 4 semaines avant le début du traitement, poursuivie pendant toute la durée du traitement et pendant 2 ans suivant l'arrêt du traitement.

Votre médecin vous conseillera sur les différents moyens de contraception possibles. Il est essentiel que vous discutiez de ce sujet avec votre médecin qui pourra vous adresser auprès d'un spécialiste si nécessaire.

Si vous avez eu une ligature des trompes, cela ne vous dispense pas de suivre les mesures du Programme de Prévention de la Grossesse. Il est recommandé d'utiliser également une 2^{ème} méthode de contraception mécanique (par exemple un préservatif).

- Votre médecin devra vous remettre la brochure d'information sur la contraception destinée aux patientes traitées par SORIATANE®.
- Si vous avez besoin de changer ou d'arrêter d'utiliser votre méthode de contraception, vous devez informer :
 - le médecin vous ayant prescrit cette méthode de contraception que vous prenez SORIATANE®.
 - le médecin vous ayant prescrit SORIATANE® que vous avez arrêté ou changé de méthode de contraception.

GROSSESSE

- Si vous découvrez que vous êtes enceinte ou si vous pensez que vous pouvez l'être, pendant votre traitement, vous devez arrêter SORIATANE® et prévenir immédiatement votre médecin. De même, vous devez immédiatement prévenir votre médecin si vous découvrez que vous êtes enceinte dans les 2 années qui suivent l'arrêt de SORIATANE®.

ALLAITEMENT

- Vous ne devez pas allaiter pendant votre traitement.

DON DE SANG

Vous ne devez pas effectuer de don de sang en raison de la présence de médicament dans le sang et ce au moins 2 ans après l'arrêt du traitement par Soriatane.

CIS : 6 422 599 9 M000/1005/004 Février 2014 22

Avant l'instauration du traitement par SORIATANE

Méthode de contraception	SIGNATURE ET CACHET DU DERMATOLOGUE
Date de début de contraception	
Date du prochain rendez-vous	
Date du prochain test de grossesse	

	Méthode de contraception	Résultat du test de grossesse	Date effective du test de grossesse	Signature et tampon du médecin	Date du prochain rendez-vous	Date du prochain test de grossesse	Date de délivrance et tampon du pharmacien	Commentaires en cas de non délivrance
1 ^{ère} prescription	<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif		
Premier renouvellement	<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif		
Second renouvellement	<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif		
Troisième renouvellement	<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif		
Quatrième renouvellement	<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif		
.....	<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif		
.....	<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif		
.....	<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif		
.....	<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif		
.....	<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif		

Date d'arrêt du traitement par SORIATANE :

	Méthode de contraception	Résultat du test de grossesse	Date effective du test de grossesse	Signature et tampon du médecin
1 ^{er} test de grossesse 1 ^{er} mois après l'arrêt	<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif	
2 ^{ème} test de grossesse 2 ^{ème} mois après l'arrêt	<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif	
3 ^{ème} test de grossesse	<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif	
4 ^{ème} test de grossesse	<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif	
.....	<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif	
.....	<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif	
.....	<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif	
.....	<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif	
.....	<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif	
.....	<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif	

CARNET DE SUIVI

- Vous devez conserver ce carnet et le présenter à votre médecin à chaque consultation et à votre pharmacien lors de chaque délivrance SORIATANE®.
- Votre médecin complètera les mentions qui le concernent.
- Il notera la date de votre prochain rendez-vous et la date à laquelle vous devrez faire réaliser votre test de grossesse avant d'aller à ce rendez-vous.
- Lors de votre visite, il notera la date et le résultat du test de grossesse (n'oubliez pas d'apporter votre résultat).
- Le pharmacien complètera également les mentions qui le concernent au moment de la délivrance.
- Vous devez conserver votre "accord de soins et de contraception" dans ce carnet.

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

Annexe 11 : Echelle de dépression de Hamilton



UNIVERSITY HEALTH SYSTEM
HAMILTON DEPRESSION RATING
 (17-Items)

Date: _____

Critical Visit F/U Visit
 Admission Outpatient MH Psychiatric Emergency Service
 Discharge Outpatient ATC

RATING (circle)

1	DEPRESSED MOOD (Sadness, hopeless, helpless, worthless)	0	1	2	3	4
	0 Absent					
	1 These feeling states indicated only on questioning					
	2 These feelings spontaneously reported verbally					
	3 Communicates feeling states non-verbally--i.e., through facial expression, posture, voice, and tendency to weep					
	4 Patient reports VIRTUALLY ONLY these feeling states in his spontaneous verbal and non-verbal communication					
2	FEELINGS OF GUILT	0	1	2	3	4
	0 Absent					
	1 Self-reproach, feels he has let people down					
	2 Ideas of guilt or rumination over past errors or sinful deeds					
	3 Present illness is a punishment. Delusions of guilt					
	4 Hears accusatory or denunciatory voices and/or experiences threatening visual hallucinations					
3	SUICIDE	0	1	2	3	4
	0 Absent					
	1 Feels life is not worth living					
	2 Wishes he were dead or any thoughts of possible death to self					
	3 Suicide ideas or gesture					
	4 Attempts at suicide (any serious attempt rates 4)					
4	INSOMNIA EARLY	0	1	2		
	0 No difficulty falling asleep					
	1 Complaints of occasional difficulty falling asleep - i.e., more than 1/2 hour					
	2 Complaints of nightly difficulty falling asleep					
5	INSOMNIA MIDDLE	0	1	2		
	0 No difficulty					
	1 Patient complaints of being restless and disturbed during the night					
	2 Waking during the night - any getting out of bed rates 2 (except for purpose of voiding)					
6	INSOMNIA LATE	0	1	2		
	0 No difficulty					
	1 Waking in early hours of the morning but goes back to sleep					
	2 Unable to fall asleep again if gets out of bed					
7	WORK AND ACTIVITIES	0	1	2	3	4
	0 No difficulty					
	1 Thoughts and feelings of incapacity, fatigue or weakness related to activities, work or hobbies					
	2 Loss of interest in activity, hobbies or work - either directly reported by patient, or indirect in listlessness, indecision and vacillation (feels he has to push self to work or join activities)					
	3 Decrease in actual time spent in activities or decrease in productivity.					
	4 Stopped work because of present illness. In hospital, rate 4 if patient engages in no activities (group).					

Hamilton Depression Rating Chart Order #
 BCHD# 306 NS 4/99 IP 365 OP 150

		RATING (circle)				
8	RETARDATION (Slowness of thought and speech; impaired ability to concentrate; decreased motor activity)	0	1	2	3	4
	0 Normal speech and thought					
	1 Slight retardation at interview					
	2 Obvious retardation at interview					
	3 Interview difficult					
	4 Complete stupor					
9	AGITATION	0	1	2	3	4
	0 None					
	1 Fidgetiness					
	2 "Playing with" hands, hair, etc.					
	3 Moving about, can't sit still					
	4 Hand-writing, nail-biting, hair-pulling, biting of lips					
10	ANXIETY PSYCHIC	0	1	2	3	4
	0 No difficulty					
	1 Subjective tension and irritability					
	2 Worrying about minor matters					
	3 Apprehensive attitude apparent in face or speech					
	4 Fears expressed without questioning					
11	ANXIETY SOMATIC	0	1	2	3	4
	0 Absent Psychological concomitants of anxiety, such as:					
	1 Mild Gastro-intestinal - dry mouth, wind, indigestion, diarrhea, cramps, belching					
	2 Moderate Cardio-vascular - palpitations, headaches					
	3 Severe Respiratory - hyperventilation, sighing, GU-Urinary frequency					
	4 Incapacitating Sweating					
12	SOMATIC SYMPTOMS GASTRO-INTESTINAL	0	1	2		
	0 None					
	1 Loss of appetite but eating without staff encouragement. Heavy feeling in abdomen					
	2 Difficulty eating without staff urging. Requests or requires laxatives or medication for bowels or medication for G.I. symptoms.					
13	SOMATIC SYMPTOMS GENERAL	0	1	2		
	0 None					
	1 Heaviness in limbs, back or head. Backaches, headache, muscle aches. Loss of energy and fatigability.					
	2 Any clear-cut symptom rates 2					
14	GENITAL SYMPTOMS	0	1	2		
	0 Absent					
	1 Mild Symptoms such as: Loss of libido, Menstrual disturbances					
	2 Severe					
15	HYPOCHONDRIASIS	0	1	2	3	4
	0 Not present					
	1 Self absorption (bodily)					
	2 Preoccupation with health					
	3 Frequent complaints, requests for help, etc.					
	4 Hypochondriacal Delusions					
16	LOSS OF WEIGHT RATING BY HISTORY:	0	1	2		
	0 No weight loss					
	1 Probable weight loss associated with present illness					
	2 Definite (according to patient) weight loss					
17	INSIGHT	0	1	2		
	0 Acknowledges being depressed and ill					
	1 Acknowledges illness but attributes cause to bad food, climate, overwork, virus, need for rest, etc.					
	2 Denies being ill at all					

Clinician Signature: _____

Annexe 12 : Echelle de dépression de Beck

Echelle de Beck (BDI : Beck Depression Inventory)

- A**
- 0 Je ne me sens pas triste
1 Je me sens cafardeux ou triste
2 Je me sens tout le temps cafardeux ou triste et je n'arrive pas à en sortir
3 Je suis si triste et si malheureux que je ne peux pas le supporter
- B**
- 0 Je ne suis pas particulièrement découragé ni pessimiste au sujet de l'avenir
1 J'ai un sentiment de découragement au sujet de l'avenir
2 Pour mon avenir, je n'ai aucun motif d'espérer
3 Je sens qu'il n'y a aucun espoir pour mon avenir et que la situation ne peut s'améliorer
- C**
- 0 Je n'ai aucun sentiment d'échec de ma vie
1 J'ai l'impression que j'ai échoué dans ma vie plus que la plupart des gens
2 Quand je regarde ma vie passée, tout ce que j'y découvre n'est qu'échecs
3 J'ai un sentiment d'échec complet dans toute ma vie personnelle (dans mes relations avec mes parents, mon mari, ma femme, mes enfants)
- D**
- 0 Je ne me sens pas particulièrement insatisfait
1 Je ne sais pas profiter agréablement des circonstances
2 Je ne tire plus aucune satisfaction de quoi que ce soit
3 Je suis mécontent de tout
- E**
- 0 Je ne me sens pas coupable
1 Je me sens mauvais ou indigne une bonne partie du temps
2 Je me sens coupable
3 Je me juge très mauvais et j'ai l'impression que je ne vauds rien
- F**
- 0 Je ne suis pas déçu par moi-même
1 Je suis déçu par moi-même
2 Je me dégoûte moi-même
3 Je me hais
- G**
- 0 Je ne pense pas à me faire du mal
1 Je pense que la mort me libérerait
2 J'ai des plans précis pour me suicider
3 Si je le pouvais, je me tuerais
- H**
- 0 Je n'ai pas perdu l'intérêt pour les autres gens
1 Maintenant, je m'intéresse moins aux autres gens qu'autrefois
2 J'ai perdu tout l'intérêt que je portais aux autres gens et j'ai peu de sentiments pour eux
3 J'ai perdu tout intérêt pour les autres et ils m'indiffèrent totalement
- I**
- 0 Je suis capable de me décider aussi facilement que de coutume
1 J'essaie de ne pas avoir à prendre de décision
2 J'ai de grandes difficultés à prendre des décisions
3 Je ne suis plus capable de prendre la moindre décision
- J**
- 0 Je n'ai pas le sentiment d'être plus laid qu'avant
1 J'ai peur de paraître vieux ou disgracieux
2 J'ai l'impression qu'il y a un changement permanent dans mon apparence physique qui me fait paraître disgracieux
3 J'ai l'impression d'être laid et repoussant
- K**
- 0 Je travaille aussi facilement qu'auparavant
1 Il me faut faire un effort supplémentaire pour commencer à faire quelque chose
2 Il faut que je fasse un très grand effort pour faire quoi que ce soit
3 Je suis incapable de faire le moindre travail
- L**
- 0 Je ne suis pas plus fatigué que d'habitude
1 Je suis fatigué plus facilement que d'habitude
2 Faire quoi que ce soit me fatigue
3 Je suis incapable de faire le moindre travail
- M**
- 0 Mon appétit est toujours aussi bon
1 Mon appétit n'est pas aussi bon que d'habitude
2 Mon appétit est beaucoup moins bon maintenant
3 Je n'ai plus du tout d'appétit

Résultats :

Le score varie de 0 à 39.

- 0 à 3 : pas de dépression
- 4 à 7 : dépression légère
- 8 à 15 : dépression d'intensité moyenne à modérée
- 16 et plus : dépression sévère

Annexe 13 : Tableau récapitulatif des différentes études prospectives, rétrospectives et méta-analyses relatant d'une possible association entre traitement par isotrétinoïne et apparition d'une dépression

Type d'étude	Auteurs , année	Nombre de patients acnéiques inclus	Posologie et durée de prise de l'isotrétinoïne	Description des résultats	Mode d'évaluation de la dépression	Groupe contrôle	Probable association selon l'auteur ?
Rétrospective, contrôlée, à partir d'une base de données	Azoulay et al. 2008	30496	Non communiqué	126 sujets ont développé une dépression Risque relatif de dépression élevé = 2,68 lors d'un traitement en dose cumulée de 1200 mg minimum d'isotrétinoïne	Non communiqué	Pas de groupe témoin	Oui
Méta-analyse	Scheinman et al. 1990	700	Environ 0,7 mg/kg/jr	7 patients (1 %) a développé une dépression majeure	Autodiagnostic du patient	Pas de groupe témoin	Oui
Méta-analyse des données de la littérature	Bremner et al. 2012	Non communiqué	Variable	Données de la littérature en faveur d'une association possible entre isotrétinoïne et dépression, surtout chez les personnes vulnérables	Variable	Variable	Oui
Prospective, non randomisée, non contrôlée	Fakour et al. 2014	98	0,5 mg/kg/jr 16 semaines	Sur 48 patients ayant des antécédents de dépression, 13 ont ressenti une humeur dépressive	Beck Depression Inventory	Pas de groupe témoin	Oui
Prospective, randomisée, non contrôlée	Bruno et al. 1984	92	Groupe 1 = 0,75 mg/kg/jr Groupe 2= 0,22 mg/kg/jr 16 semaines	Légère dépression constatée chez 11 % des patients quel que soit le groupe	Non communiqué	Pas de groupe témoin	Oui

Type d'étude	Auteurs, année	Nombre de patients acnéiques inclus	Posologie et durée de prise de l'isotrétinoïne	Description des résultats	Mode d'évaluation de la dépression	Groupe contrôle	Probable association selon l'auteur ?
Prospective, non randomisée, non contrôlée	Kellett & Gawkrödger 1999	15	1 mg/kg/jr 16 semaines	Aucune dépression n'est apparue chez les patients traités	Hospital Anxiety and Depression Scale et Beck Depression Inventory	Pas de groupe témoin	Non
Prospective, non randomisée, non contrôlée	Ferahbas et al. 2004	23	0,5-1 mg/kg/jr 16 semaines	Aucune dépression n'est apparue chez les patients traités	Montgomery-Asberg Depression Rating Scale	Pas de groupe témoin	Non
Prospective, non randomisée, contrôlée	Ng et al. 2002	215 174 = isotrétinoïne et 41 = antibiotique ou topique	Dose cumulée = 120 mg/kg/jr 6 mois	5 patients du groupe isotrétinoïne ont présenté des troubles dépressifs	Beck Depression Inventory	Traitement par antibiotique ou topique	Non
Rétrospective	Sundström et al. 2010	5756 observés 3 ans avant et 15 ans après traitement	Environ 40 mg/kg/jr	128 patients (2,2 %) ont tenté de se suicider durant le traitement ou dans les 6 mois suivant	Non communiqué	Pas de groupe témoin	Non
Méta-analyse	Marqueling et Zane 2007	11 811	0,5-2 mg/kg/jr 4 à 20 semaines	Aucune preuve d'une augmentation du risque dépressif lors d'un traitement par isotrétinoïne	Non communiqué	Pas de groupe témoin	Non
Méta-analyse	Strahan et Raimer 2006	900	Variable	L'isotrétinoïne peut influencer l'humeur mais aucun lien concret ne peut la mettre totalement en cause	Autodiagnostic du patient	10 cas individuels 8 études prospectives 5 déclarations de pharmacovigilance 1 étude rétrospective	Non

Type d'étude	Auteurs, année	Nombre de patients acnéiques inclus	Posologie et durée de prise de l'isotrétinoïne	Description des résultats	Mode d'évaluation de la dépression	Groupe contrôle	Probable association selon l'auteur ?
Prospective, non randomisée, non contrôlée	Ergun et al. 2012	48	Dose cumulée = 130-150 mg/kg	5 patients (8 %) ont déclaré des symptômes dépressifs, dont 2 qui avaient des antécédents de dépression	Autodiagnostic du patient	Pas de groupe témoin	Non
Prospective, non randomisée, non contrôlée	Tomas-Arragon et al. 2013	346	Dose cumulée = 120 mg/kg 30 semaines	Diminution des scores de dépression Diminution de l'acné	Hospital Anxiety and Depression Scale	Pas de groupe témoin	Non
Prospective, non randomisée, contrôlée	Cohen et al. 2007	192	Groupe 1 = isotrétinoïne Groupe 2 = antibiotique systémique Groupe 3 = antibiotique topique	Aucune preuve de l'association entre isotrétinoïne et dépression	Zung Depression Status Inventory	Groupe témoin antibiotique	Non
Prospective, non randomisée, contrôlée	Kaymak et al. 2009	36	0,5-0,8 mg/kg/jr Dose cumulée = 100 mg/kg 20 semaines	Pas d'augmentation d'apparition de symptômes dépressifs dans le groupe isotrétinoïne par rapport au groupe contrôle	Beck Depression Inventory	Traitement topique	Non
Prospective, randomisée, contrôlée	Rubinow et al. 1987	72	Groupe 1 = 2 mg/kg (2 semaines) puis 0,5 mg/kg/jr (14 semaines) Groupe 2 = 2 mg/kg/jr (2 semaines) puis placebo Groupe 3 = 0,5 mg/kg/jr (16 semaines)	Pas de changements significatifs dans les scores de dépression ni de développement de dépression majeure Réduction significative des scores de dépression chez les patients atteints d'acné au visage	Non communiqué	Pas de groupe témoin	Non

Annexe 14 : Communiqué de l'ANSM sur les effets psychiatriques de l'isotrétinoïne en 2007

Isotrétinoïne et effets psychiatriques

22/11/2007



L'isotrétinoïne administré par voie orale est un médicament indiqué dans le traitement de l'acné sévère. Roaccutane® (isotrétinoïne) est autorisé en France depuis 1984, ses génériques depuis 2002. L'isotrétinoïne fait l'objet d'une surveillance particulière depuis 1995, notamment sur le plan des effets indésirables psychiatriques. La notice patient a régulièrement été modifiée pour mettre en garde sur le risque de dépression, de tentatives de suicide et de suicide dans la liste des effets indésirables des médicaments.

L'isotrétinoïne est autorisé pour le traitement des acnés sévères (telles que acné nodulaire, acné conglobata ou acné susceptible d'entraîner des cicatrices définitives) résistantes à des cures de traitement comportant des antibiotiques par voie orale et un traitement local. Roaccutane® est commercialisé en France depuis 1985. Les génériques de Roaccutane® ont été commercialisés depuis 2002 : Curacne® des laboratoires Pierre Fabre en avril 2002, Procuta® des laboratoires Expanscience en juin 2002 et plus récemment en juin 2005 Contracné® des laboratoires Biorga. Chaque année, environ 100 000 patients sont traités par ce type de médicaments.

De 1985 au 1er novembre 2007, une quinzaine de cas de suicide et une vingtaine de cas de tentative de suicide ont été déclarés à la pharmacovigilance en France chez des patients traités par Roaccutane® ou par l'un de ses génériques. Les cas de suicide concernent majoritairement des patients avec des antécédents psychiatriques tels qu'une dépression.

Les études publiées n'ont pas permis à ce jour de démontrer une association entre la dépression et la prise d'isotrétinoïne. De même, l'analyse réalisée en 2005 au niveau européen sur l'ensemble des données disponibles (données animales, données issues des essais cliniques et données recueillies depuis la commercialisation) n'a pas établi d'association entre traitement par isotrétinoïne et dépression.

En France, Roaccutane® et ses génériques font l'objet d'un dispositif renforcé de pharmacovigilance depuis 1995. Dans ce cadre, les mises en garde sur les précautions d'emploi en cas de dépression, tentatives de suicide et de suicide ont été renforcées et la liste des effets indésirables complétée dans le résumé des caractéristiques du produit (fiche d'information disponible pour tout médecin, prescripteur) et la notice destinée au patient, respectivement en 1989, 1997, 1998 et 2004. L'Afssaps rappelle que les modifications successivement apportées aux conditions d'utilisation de l'isotrétinoïne ont conduit à l'envoi d'une lettre aux prescripteurs recommandant une vigilance particulière vis à vis des patients présentant des antécédents psychiatriques, et préconisant l'arrêt précoce de l'isotrétinoïne en cas de signes évocateurs de dépression.

Un cas récent de suicide survenu sous isotrétinoïne a conduit l'Afssaps à explorer la nécessité d'éventuelles mesures complémentaires.

Au-delà des modifications déjà apportées à plusieurs reprises à l'information destinée aux professionnels de santé et aux patients et de la vigilance recommandée vis-à-vis de ce médicament, l'Afssaps réfléchit aux mesures qui permettraient de renforcer le niveau élevé de sensibilisation des professionnels de santé et des patients. Des recommandations de bonne pratique (RBP) sur le traitement de l'acné par voie locale et générale seront en outre bientôt disponibles sur le site de l'Afssaps.

Contacts presse : Aude Chaboissier : tel : 01 55 87 30 33 / Magali Rodde : tel : 01 55 87 30 22 - presse@afssaps.sante.fr

Annexe 15 : Lettre aux professionnels de santé sur les effets indésirables de l'isotrétinoïne en 2009



mai 2009

Lettre aux professionnels de santé

Pharmacovigilance

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

Information destinée aux dermatologues et pharmaciens d'officine

Madame, Monsieur, Cher confrère,

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

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

L'isotrétinoïne est indiquée dans le traitement des acnés sévères telles que acné nodulaire, acné conglobata, ou acné susceptible d'entraîner des cicatrices définitives résistantes à des cures appropriées de traitement classique comportant des antibiotiques systémiques et un traitement topique.

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

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

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

2) Troubles psychiatriques : rappels et modalités de surveillance

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1) Renforcement du Programme de Prévention des Grossesses :

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

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

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

Avant de débiter le traitement, les patientes doivent :

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

Pendant et 1 mois après l'arrêt du traitement, les patientes doivent :

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

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

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

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

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

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

3) Autres effets indésirables

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

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

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

Jean MARIMBERT Directeur Général de l'Afssaps	Dr Philippe BEAULIEU Président de la Fédération Française de Formation Continue et d'Évaluation en Dermatologie-Vénérologie	Pr. Pierre WOLKENSTEIN Président de la Société Française de Dermatologie
---	---	--

Références bibliographiques

- Azoulay et al. Isotretinoin and the risk of depression in patients with acne vulgaris: a case-crossover study. *J Clin Psychiatry*, 2008; 69(4): 526-532
- Bigby M. Does isotretinoin increase the risk of depression? *Arch Dermatol*, 2008; 144: 1197-1199
- Chia CY et al. Isotretinoin therapy and mood changes in adolescents with moderate to severe acne: a cohort study. *Arch Dermatol* 2005; 141(5): 557-60
- Dreno B et al. Isotretinoin and psychiatric side effects: facts and hypothesis. *Expert Rev Dermatol* 2008; 3(6): 711-20
- Farahbas A et al. A pilot study evaluating anxiety and depressive scores in acne patients treated with isotretinoin. *J Dermatol Treat* 2004; 15(3): 153-7
- Hull PR et al. Isotretinoin use in acne: prospective evaluation of adverse events. *J Cutan Med Surg* 2000; 4(2): 86-70
- Jick SS et al. Isotretinoin use and risk of depression, psychotic symptoms, suicide and attempted suicide. *Arch Dermatol* 2000; 136: 1231-36
- Kelleff SG et al. A prospective study of the responsiveness of depression and suicidal ideation in acne patients to different phases of isotretinoin therapy. *Eur J Dermatol* 2005; 15(6): 494-9
- Ng CH et al. Prospective study of depressive symptoms and quality of life in acne vulgaris patients treated with isotretinoin compared to antibiotic and topical therapy. *Austr J of Dermatol* 2002; 43(4): 262-8
- Rubiniow DR et al. Reduces anxiety and depression in cystic acne patients after successful treatment with oral isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17(1): 25-32
- Sundström A et al. Suicidal behaviour in a cohort of Swedish patients with severe acne treated with isotretinoin. 24th International Conference on Pharmacoeconomics & Therapeutic Risk Management

Annexe 16 : Echelle ADRS

REPERAGE DE LA DEPRESSION DE L'ADOLESCENT – ADRS

Auto questionnaire pour les adolescents : ADRS (Adolescent Depression Rating Scale) version patient en 10 items :

Je coche « vrai » si la phrase correspond à ce que je vis, ou « faux » si elle ne correspond pas.

	VRAI	FAUX
1 – Je n'ai pas d'énergie pour l'école, pour le travail		
2 – J'ai du mal à réfléchir		
3 – je sens que la tristesse, le cafard me débordent en ce moment		
4 – Il n'y a rien qui m'intéresse, plus rien ne m'amuse		
5 – Ce que je fais ne sert à rien		
6 – Au fond, quand c'est comme ça, j'ai envie de mourir		
7 – Je ne supporte pas grand-chose		
8 – Je me sens découragé (e)		
9 – Je dors très mal		
10 – A l'école, au boulot, je n'y arrive pas		

Cotation :

Le score d'ADRS compris entre (10-10), permet l'identification d'un risque de dépression

- Modéré pour une valeur < 4 et <8
- Ou important pour un score > 8

L'ADRS est ici utilisée comme une variable qualitative, décrivant un risque de dépression au seuil >4

Annexe 17 : Outil d'aide au dialogue avec le patient dans le cadre d'un traitement par isotrétinoïne (basé sur l'ADRS)

OUTIL D'AIDE AU DIALOGUE AVEC VOTRE PATIENT

dans le cadre d'un traitement par isotrétinoïne. Adapté de l'Adolescent Depression Rating Scale (ADRS)¹

Comment l'utiliser ?

- Engagez un dialogue avec votre patient sur son humeur au quotidien.
- Repérez certaines des affirmations ci-dessous pour débiter ou orienter votre discussion.
- Évaluez l'état psychologique de votre patient selon le contenu de vos dialogues.

- “Je n'ai pas d'énergie pour l'école, pour le travail”
- “J'ai du mal à réfléchir”
- “Je sens que la tristesse, le cafard me débordent en ce moment”
- “Il n'y a rien qui m'intéresse, plus rien qui m'amuse”
- “Ce que je fais ne sert à rien”
- “Au fond, quand c'est comme ça, j'ai envie de mourir”
- “Je ne supporte pas grand-chose”
- “Je me sens découragé”
- “Je dors très mal”
- “A l'école, au boulot, j'y arrive pas”

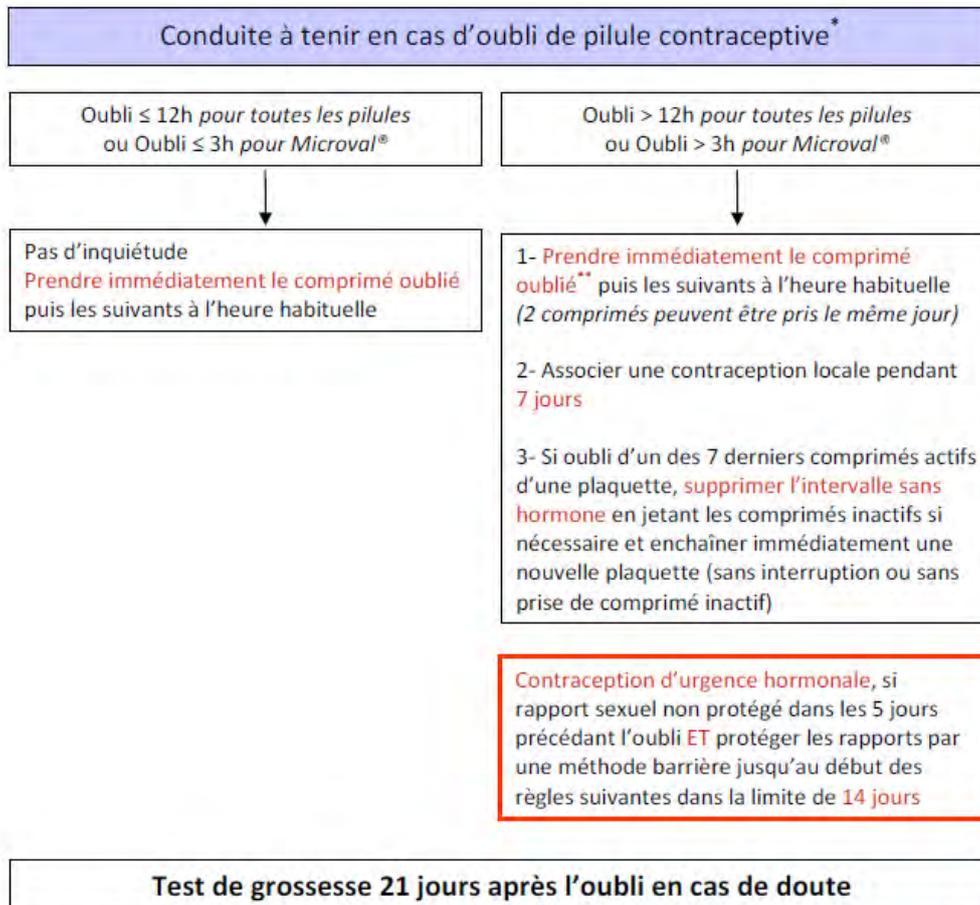
Des cas de dépression, dépression aggravée, d'anxiété, de tendance agressive, de changement d'humeur, de symptômes psychotiques, et de très rares cas d'idées suicidaires, de tentatives de suicide et de suicides ont été rapportés chez des patients traités par isotrétinoïne (voir rubrique 4.8 du Résumé des Caractéristiques du Produit).

Une attention particulière doit être portée aux patients présentant des antécédents de dépression et une surveillance des éventuels signes de dépression doit être effectuée chez tous les patients avec recours à un traitement approprié si nécessaire. L'interruption de l'isotrétinoïne peut cependant être insuffisante pour maîtriser les symptômes et un bilan psychiatrique ou psychologique complémentaire peut alors être nécessaire.

Ce document est fourni à des fins de réduction des risques liés à l'utilisation de l'isotrétinoïne.

¹ A. Revah-Levy et al. The Adolescent Depression Rating Scale (ADRS): a validation study. BMC Psychiatry. 2007; 7: 2.

Annexe 18 : Conduite à tenir en cas d'oubli de pilule

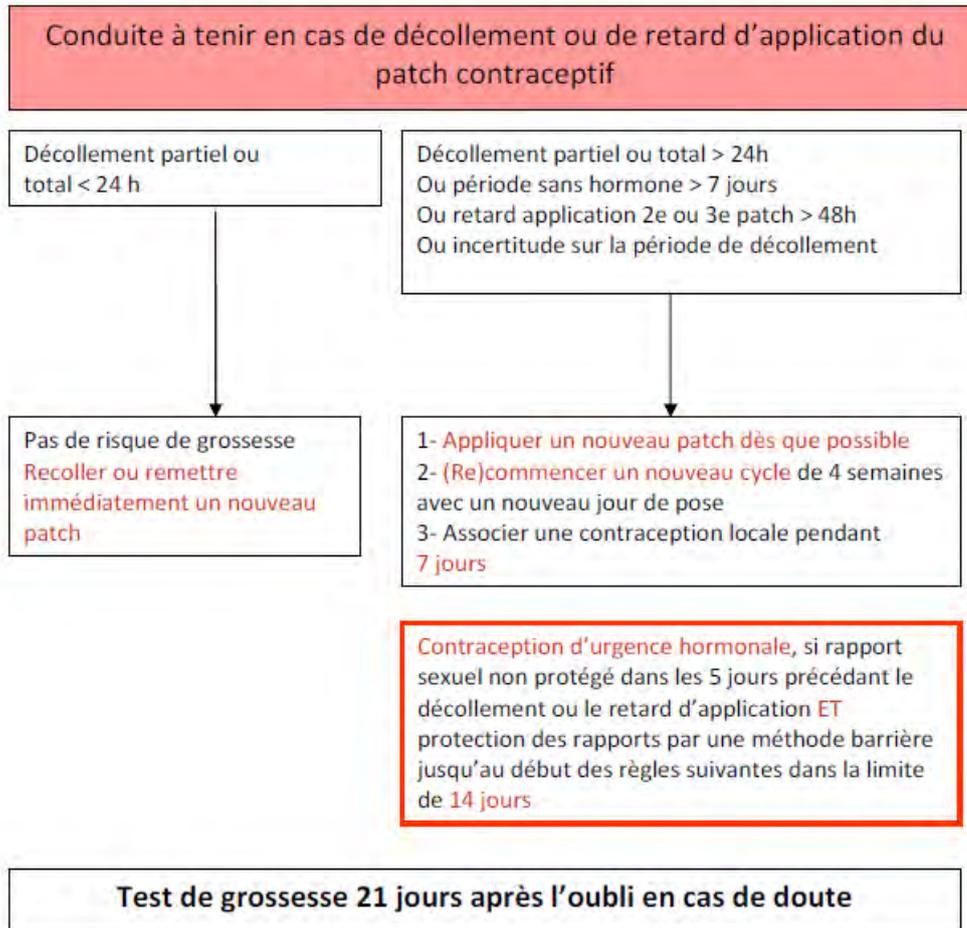


* sauf Qlaira® - Voir RCP

**En cas d'oubli de plusieurs comprimés, ne prendre que le dernier comprimé oublié (accord professionnel). Les RCP recommandent d'utiliser une contraception barrière jusqu'aux métrorragies de privation suivantes. Les situations sont à apprécier individuellement et peuvent nécessiter une orientation médicale.

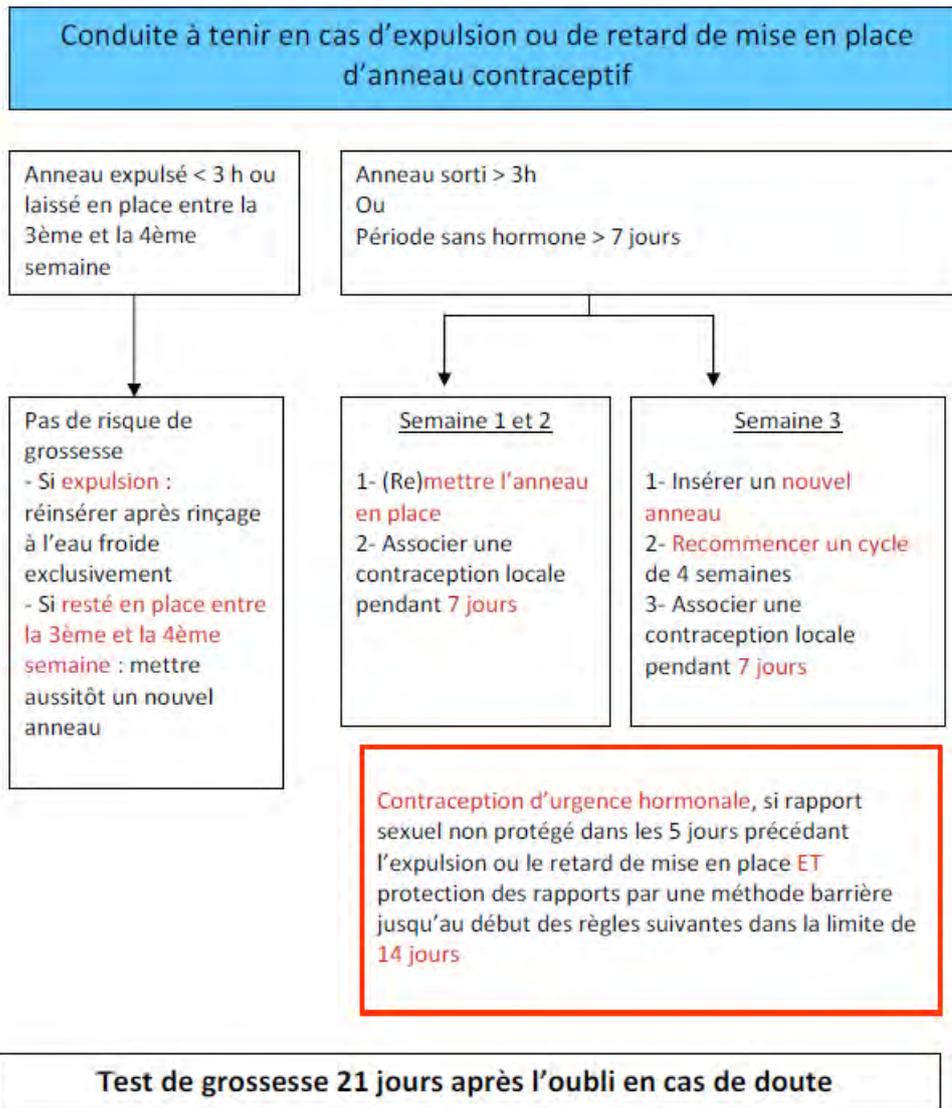
Annexe 19 : Conduite à tenir en cas de décollement du patch ou de retard d'application

Que faire en cas de décollement ou de retard d'application du patch ? [14] [15]



Annexe 20 : Conduite à tenir en cas d'expulsion ou de retard de mise en place de l'anneau

Que faire en cas d'expulsion ou de retard de mise en place de l'anneau ? [14] [16]



AUTEUR : TATIN Nolwenn

TITLE : Dermatological pathologies and systemic retinoids : focus on their teratogenic and psychiatric adverse effects

ABSTRACT

Acne and psoriasis are chronic pathologies characterized by inflammatory skin lesions which tend to leave scar injuries. The medical treatment of these dermatosis is necessary as it can have a significant impact on the psychological well-being and quality of life of the affected patients.

At the end of the eighties, the availability of systemic retinoids (isotretinoin and acitretin) on the market revolutionized the management of severe acne and refractory psoriasis untreatable by first line local medicines. Isotretinoin is currently the best molecule for treating severe acne compared to others treatments. However, these retinoids have many adverse effects. Since they started to be commercialized and particularly these last few years, health authorities and drug pharmacovigilance have established several dispositions to reinforce prescribing and dispensing terms of these substances, relative to their teratogenic and also psychiatric side effects observed recently.

Healthcare professionals perfectly knows the risk of foetal malformations with retinoids, but the various researches from pharmacological literature and from clinical studies did not certainly prove that the use of systemic retinoids is the main cause of depressive disorders.

Consequently, the pharmacist has an important part to play in the secure dispensing of isotretinoin and acitretin, especially as he/she needs to inform patient and his/her family of teratogenic and psychiatric adverse effects, the precautions to be followed and the symptoms which are important to pay attention during the treatment.

MOTS-CLES : Isotretinoin ; Acitretin ; Retinoids ; Acne ; Psoriasis ; Teratogenicity ; Psychiatric disorders

AUTEUR : TATIN Nolwenn

TITRE : Pathologies dermatologiques et dérivés rétinoïdes systémiques : focus sur leurs effets indésirables tératogènes et psychiatriques

RESUME

L'acné et le psoriasis sont des pathologies d'évolution chronique caractérisées par des lésions inflammatoires de la peau susceptibles de laisser des séquelles cicatricielles. La prise en charge de ces dermatoses est importante car elles ont un impact conséquent sur le bien être psychologique et la qualité de vie des patients qui en sont atteints.

À la fin des années 1980, la mise sur le marché des rétinoïdes systémiques (isotrétinoïne et acitrétine) a révolutionné la prise en charge des formes sévères d'acné et de psoriasis réfractaires aux traitements locaux de première intention. L'isotrétinoïne est aujourd'hui la molécule dont l'efficacité est vraisemblablement supérieure aux autres traitements anti-acnéiques. Cependant, ces rétinoïdes présentent de nombreux effets indésirables. Depuis leur commercialisation et particulièrement ces dernières années, les autorités de santé et de pharmacovigilance ont mis en place de nombreuses dispositions afin de renforcer les conditions de prescription et de délivrance de ces molécules, liées à leur effet tératogène et plus récemment à la survenue de troubles psychiatriques.

Si le risque de malformations fœtales sous rétinoïdes est bien connu des professionnels de santé, les différentes recherches effectuées à partir des données de la littérature pharmacologique et les nombreuses études cliniques réalisées n'ont pour le moment pas pu prouver de façon certaine que la prise de rétinoïdes systémiques soit la cause principale de l'apparition de troubles dépressifs.

Le pharmacien d'officine a donc un rôle essentiel à jouer lors de la délivrance de ces médicaments, notamment en avertissant le patient et son entourage des effets indésirables tératogènes certains et psychiatriques potentiels, des précautions à prendre et des signes auxquels prêter attention au cours du traitement.

TITLE : Dermatological pathologies and systemic retinoids : focus on their teratogenic and psychiatric adverse effects

ABSTRACT

Acne and psoriasis are chronic pathologies characterized by inflammatory skin lesions which tend to leave scar injuries. The medical treatment of these dermatosis is necessary as it can have a significant impact on the psychological well-being and quality of life of the affected patients.

At the end of the eighties, the availability of systemic retinoids (isotretinoin and acitretin) on the market revolutionized the management of severe acne and refractory psoriasis untreatable by first line local medicines. Isotretinoin is currently the best molecule for treating severe acne compared to others treatments. However, these retinoids have many adverse effects. Since they started to be commercialized and particularly these last few years, health authorities and drug pharmacovigilance have established several dispositions to reinforce prescribing and dispensing terms of these substances, relative to their teratogenic and also psychiatric side effects observed recently.

Healthcare professionals perfectly knows the risk of foetal malformations with retinoids, but the various researches from pharmacological literature and from clinical studies did not certainly prove that the use of systemic retinoids is the main cause of depressive disorders.

Consequently, the pharmacist has an important part to play in the secure dispensing of isotretinoin and acitretin, especially as he/she needs to inform patient and his/her family of teratogenic and psychiatric adverse effects, the precautions to be followed and the symptoms which are important to pay attention during the treatment.

MOTS-CLES : Isotrétinoïne ; Acitrétine ; Rétinoïdes ; Acné ; Psoriasis ; Tératogénicité ; Troubles psychiatriques

KEYWORDS : Isotretinoin ; Acitretin ; Retinoids ; Acne ; Psoriasis ; Teratogenicity ; Psychiatric disorders
