UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : **2016** **THESE 2016/TOU3/2038**

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

DEJEAN Marianne

PRINCIPAUX RISQUES LIÉS À L'UTILISATION DES TRAITEMENTS ANTI-ACNÉIQUES DÉLIVRÉS À L'OFFICINE : PRÉVENTION ET CONSEILS

Le 9 juin 2016

Directeur de thèse: Lefèvre Lise

JURY

Président : Mr Cussac Daniel
1er assesseur : Mme Lefèvre Lise
2ème assesseur : Mr Carme Jean

UNIVERSITÉ TOULOUSE III PAUL SABATIER

PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1er 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

M. CHATELUT E	Pharmacologie
M. FAVRE G	Biochimie
M. HOUIN G	Pharmacologie
M. PARINI A	Physiologie
M. PASQUIER C (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A	Pharmacologie
Mme SALLERIN B	Pharmacie Clinique
M. SIÉ P	Hématologie
M. VALENTIN A	Parasitologie

Universitaires

Mme BARRE A	Biologie
Mme BAZIARD G	Chimie pharmaceutique
Mme BENDERBOUS S	Mathématiques – Biostat.
M. BENOIST H	Immunologie
Mme BERNARDES-GÉNISSON V	Chimie thérapeutique
Mme COUDERC B	Biochimie
M. CUSSAC D (Vice-Doyen)	Physiologie
Mme DOISNEAU-SIXOU S	Biochimie
M. FABRE N	Pharmacognosie
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

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. CESTAC P	Pharmacie Clinique
Mme GANDIA-MAILLY P (*)	Pharmacologie
Mme JUILLARD-CONDAT B	Droit Pharmaceutique
M. PUISSET F	Pharmacie Clinique
Mme SÉRONIE-VIVIEN S	Biochimie
Mme THOMAS F	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARÉLLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H	Parasitologie
M. BERGÉ M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C	Biophysique
M. BOUAJILA J (*)	Chimie analytique
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 DERAEVE 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 VANSTEELANDT 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 1er novembre 2015

REMERCIEMENTS

À mon jury de thèse,

Au professeur Daniel Cussac, Vice-doyen de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de Toulouse, Président du jury.
Merci d'avoir accepté de manière si naturelle d'être le Président de cette thèse malgré vos nombreuses obligations.

À Madame Lise Lefèvre, Maître de conférences à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de Toulouse, Directeur de thèse.
Je vous remercie d'avoir accepté d'encadrer la réalisation de cette thèse.
Merci pour votre grande disponibilité malgré votre charge de travail importante, vos conseils avisés et pour la confiance que vous m'avez accordée.

À Monsieur Jean Carme, Pharmacien d'officine, Titulaire de la pharmacie des Grands Boulevards à Toulouse.
Merci de me faire l'honneur de siéger dans ce jury.
J'ai été ravie de réaliser mon stage officinal de 6ème année dans votre officine, il m'a permis de mettre en application tous les enseignements que j'ai reçus durant mes études.

À ma famille,

À mes parents, Véronique et Jean-Marc,
Merci d'avoir cru en moi et de m'avoir soutenu de la première année de pharmacie avec le concours jusqu'à ce jour qui concrétise la fin de mes études.
Merci d'avoir toujours été présents quand j'en avais besoin, c'est grâce à vous que j'en suis là aujourd'hui et je vous en remercie mille fois.

À mon petit frère, Franck,
Merci pour toute ton affection et merci de m'avoir supportée tout au long de mes études.
Je te souhaite tout le bonheur et la réussite que tu mérites.

À mes grands-parents, Papi Momon et Mamie Raymonde,

Merci pour toute votre gentillesse et tout ce que vous avez fait pour moi, je ne l'oublierai jamais.

Merci d'être présents aujourd'hui pour l'aboutissement de mes études et j'espère que vous serez fiers de moi.

À Romain et sa famille,

Merci de m'avoir soutenue tout au long de l'écriture de cette thèse, et pour tous les bons moments que l'on passe ensemble.

Merci Romain pour ta compréhension, ta patience et pour toutes les ondes positives que tu m'apportes, toi qui voit toujours le bon côté des choses.

À Yves et Claudine ainsi que Muriel et Stéphane, et, Stéphane et Sylvie,

Merci à vous tous pour les bons moments qu'on a pu partager et ceux qui restent à venir.

À mes amis de la Faculté,

Camille S, Sophie, Emmanuelle, Marion, Marie, Sabine, Julie, Héloïse et les autres …

Merci pour tous les fous rires que l'on a eus ensemble, sans vous les études auraient été moins drôles.

Aux autres amis,

Pauline, Mathilde, Camille F, Clothilde, et les autres que je n'ai pas cités mais que je n'oublie pas...

Merci pour votre encouragement dans l'élaboration de cette thèse.

À toute l'équipe de la pharmacie des Grands Boulevards,

Merci pour votre soutien et les compétences que vous m'avez transmises durant mon stage de fin d'études.

À la pharmacie du Busca,

Merci pour vos encouragements et d’avoir accepté de m'intégrer dans l'équipe avec un emploi du temps qui me permette de rédiger cette thèse.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS 5
TABLE DES MATIERES 7
INDEX DES ABRÉVIATIONS 11
LISTE DES ILLUSTRATIONS 13
INTRODUCTION 15
CHAPITRE I : L'ACNE 17
I-Physiopathologie 17
I.1-Rappel anatomique de la peau 17
I.1.1-L'épiderme 17
I.1.2-La jonction dermo-épidermique 19
I.1.3-Le derme 19
I.1.4-L'hypoderme 20
I.2-Rappel sur la glande sébacée 20
I.3-Mécanismes de formation des lésions d'acné 21
I.3.1-L'hyperséborrhée 22
I.3.2-La comédogenèse 25
I.3.3-La réaction inflammatoire 26
II-Lésions élémentaires 28
II.1-Hyperséborrhée 28
II.2-Lésions rétentionnelles 28
II.2.1-Comédon fermé ou microkyste ou « point blanc » 28
II.2.2-Comédon ouvert ou « point noir » 29
II.3-Lésions inflammatoires superficielles 30
II.3.1-Papule 30
II.3.2-Pustule 30
II.4-Lésions profondes 31
II.4.1-Nodule 31
II.4.2-Poche 31
III-Diagnostic 32
IV-Données épidémiologiques et facteurs favorisants 33
V-Évaluation 36

CHAPITRE II : LES TRAITEMENTS DE L'ACNE 39
I-Les traitements anti-acnéiques 41
I.1-Les traitements topiques.....41
I.1.1-Les rétinoïdes topiques.....41
I.1.2-Le peroxyde de benzoyle 48
I.1.3-Les antibiotiques locaux.....51
I.1.4-Autres traitements locaux.....53
I.2-Les traitements généraux 55
I.2.1-Antibiotiques par voie générale 55
I.2.1.1-Les cyclines 55
I.2.1.2-Les macrolides.....57
I.2.2-Isotrétinoïne orale 57
I.2.3-Contraception anti-androgénique et acné.....59
I.2.4-Gluconate de zinc.....60
I.3-Autres traitements 61
I.3.1-Traitements non médicamenteux cités dans les références.....61
I.3.2-Traitements non médicamenteux non cités dans les références.....62
II-Traitements recommandés selon le stade de gravité de l'acné et risques associés aux moyens thérapeutiques choisis 63
II.1-Pas de lésion (GRADE 0 GEA) : une pigmentation résiduelle et un érythème peuvent être présents 64
II.2-Très légère (GRADE 1 GEA) : pratiquement pas de lésion : rares comédons ouverts ou fermés, dispersés et rares papules 66
II.3-Légère (GRADE 2 GEA) : facilement identifiable : moins de la moitié visage est atteinte avec quelques comédons ouverts ou fermés et quelques papulo-pustules 66
II.4-Moyenne (GRADE 3 GEA) : plus de la moitié de la surface du visage est atteinte. Nombreuses papulo-pustules avec de nombreux comédons ouverts ou fermés et un nodule peut être présent 72
II.5-Acné sévère (GRADE 4 GEA) : tout le visage est atteint, couvert de nombreuses papulo-pustules avec des comédons ouverts ou fermés et rare nodules 78
II.6-Acné très sévère (GRADE 5 GEA) : tout le visage est recouvert de nodules et l'acné est très inflammatoire.....79

III-Focus sur deux molécules: l'ISOTRETINOINE ORALE et DIANE 35® : mises en garde spéciales et surveillance renforcée....80
III.1-L'isotrétinoïne orale....80
III.1.1-Risque tératogène....81
III.1.2-Risque psychiatrique....84
III.1.2.1-Épidémiologie des troubles psychiques pendant un traitement par isotrétinoïne....84
III.1.2.2-Impact psychologique de l'acné....86
III.1.2.3-Psychologie de l'adolescent....86
III.1.2.4-Aspects biologiques....87
III.1.2.5-Suivi psychologique des patients....88
III.1.2.6-Évolution des mesures appliquées en France sur le Résumé des Caractéristiques du Produit et la notice du patient....89
III.2-Diane 35® et ses génériques....92
III.2.1-Éléments de contexte....92
III.2.2-Utilisation de Diane 35® et de ses génériques en France....94
III.2.3-Données de la base nationale de pharmacovigilance sur le risque thrombo-embolique veineux lié à l'utilisation de Diane 35®....95
III.2.4-Mesure de minimisation du risque....95

CHAPITRE III-ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA PREVENTION DES EFFETS INDESIRABLES DES TRAITEMENTS ANTI-ACNÉIQUES ET LES CONSEILS A DELIVRER AUX PATIENTS....97
I-Pluralité des missions du pharmacien d'officine....97
II-Prévention des effets indésirables des traitements anti-acnéiques et prise en charge officinale....99
II.1-Prévention de l'irritation cutanée....99
II.2-Prévention du risque de photosensibilisation....99
II.3-Prévention du risque d'œsophagite....100
III-Rôle du pharmacien d'officine dans la prévention des risques sous isotrétinoïne orale....101
III.1-Tératogénicité....101
III.2-Troubles psychiatriques....102

III.3-Troubles du métabolisme lipidique pouvant engendrer une pancréatite aiguë, augmentation des transaminases et hépatite....102
III.4-Autres conseils associés au traitement par isotrétinoïne....102
III.5-Rôle du pharmacien dans la prévention d'événements thrombo-emboliques liés à l'utilisation de Diane 35®....103
IV-Conseils associés aux peaux acnéiques....105
IV.1-Règles d'hygiène....105
IV.2-Les soins dermo-cosmétiques de la peau acnéique....106
IV.3-Soleil et Photoprotection....107
IV.4-Quelques alternatives naturelles à conseiller à l'officine....108
IV.4.1-Homéopathie....108
IV.4.2-Aromathérapie....109
IV.4.3-Phytothérapie....109
IV.4 .4-Nutrithérapie....109

CONCLUSION....111
BIBLIOGRAPHE....113
ANNEXES....120

INDEX DES ABRÉVIATIONS

ADN : Acide Désoxyribo-Nucléique

ADRS : Adolescent Depression Rating Scale

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

AHA : Alpha Hydroxy Acide

ALAT : Alanine AminoTransférase

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM (ancien AFSSAPS) : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

ARED : Association Recommandations En Dermatologie

ASAT : Aspartate AminoTransférase

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

BNPV : Banque Nationale de PharmacoVigilance

CMDh: Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-human

CPK: Creatine PhosphoKinase

CRH: Corticotropin Releasing Hormon

DHEA: DéHydroEpiAndrostérone

DHT: DiHydroTestostérone

EMA: European Medicines Agency

GAE: Global Acne Evaluation

HAS: Haute Autorité de Santé

IGF: Insuline Growth Factor

IL : Interleukine

IMC : Indice de Masse Corporelle

INR : International Normalized Ratio

INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

MMP: Métalloprotéase

MSH: Melanocyte Stimulating Hormon

NR : Non Remboursé

PB : Peroxyde de Benzoyle

PPAR : Peroxisome Proliferator Activated Receptor

PPG : Programme de Prévention des Grossesses

PRAC: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

RAR: Retinoid Acid Receptor

RBP : Recommandations de Bonnes Pratiques

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

RPC : Recommandations pour la Pratique Clinique

RXR : Retinoid X Receptor

SFD : Société Française de Dermatologie

SPF: Sun Protection Factor

TeBG: Testosterone Binding Globulin

TNF: Tumor Necrosis Factor

TLR: Toll Like Receptor

UEM : Unité Épidermique de Mélanisation

UI : Unité Internationale

VIP : Vasoactive Intestinal Peptide

LISTE DES ILLUSTRATIONS :

Figures:

Figure 1 : Représentation schématique d'une coupe transversale de l'épiderme humain.....17
Figure 2 : Schéma de la glande sébacée.....20
Figure 3 : Les principales cibles de l'acné.....22
Figure 4 : Le métabolisme des androgènes dans la cellule sébacée.....23
Figure 5: Différents types de récepteurs impliqués dans la production de sébum.....24
Figure 6 : Photographie de Propionibacterium acnes.....26
Figure 7: Lésions rétentionnelles de l'acné : points blancs et points noirs.....28
Figure 8: Point blanc.....29
Figure9 : Point noir.....29
Figure 10 : Acné papulo-pustuleuse du visage.....30
Figure 11 : Pustule.....30
Figure 12 : Structure 2D de la trétinoïne topique.....43
Figure 13 : Structure 2D de l'adapalène.....44
Figure 14 : Structure 2D de l'isotrétinoïne topique.....46
Figure 15:Structure 2D du peroxyde de benzoyle.....48
Figure 16 : Structure 2D de la clindamycine.....51
Figure 17 : Structure 2D de l'érythromycine.....51
Figure 18 : Structure 2D de l'acide azélaïque.....53
Figure 19: Structure 2D de la lymécycline.....55
Figure 20 : Structure 2D de la doxycycline.....55
Figure 21:Structure 2D de l'isotrétinoïne.....57
Figure 22 : Algorithme des recommandations de prise en charge de l'acné.....64
Figure 23 : Schéma des malformations externes possibles suite à une grossesse survenue lors d'un traitement par isotrétinoïne.....80

Tableaux :

Tableau 1 : Echelle Global Acne Evaluation.....37
Tableau 2 : Grade des recommandations dans le traitement de l'acné.....40
Tableau 3 : Spécialités contenant la trétinoïne.....44

Tableau 4 : Spécialités contenant l'adapalène.....45
Tableau 5: Spécialité contenant l'isotrétinoïne topique.....46
Tableau 6 : Spécialités contenant du peroxyde de benzoyle.....50
Tableau 7: Spécialités topiques contenant de l'érythromycine ou de la clindamycine.....53
Tableau 8: Spécialités contenant l'acide azélaïque.....54
Tableau 9 : Spécialités orales contenant des cyclines indiquées dans le traitement de l'acné.....56
Tableau 10 : Spécialités orales contenant l'érythromycine.....57
Tableau 11 : Spécialités contenant l'isotrétinoïne orale.....59
Tableau 12 : Spécialités contenant du gluconate de zinc.....61
Tableau 13 : Pourcentage de sujets présentant des signes cutanéo-muqueux sous isotrétinoïne orale à la posologie de 1 mg/kg/jour.....73
Tableau 14: Valeurs usuelles des activités enzymatiques hépatiques.....76
Tableau 15 : Bilan lipidique normal chez un patient sans facteur de risque.....77
Tableau 16 : Évolution des taux plasmatiques de triglycérides chez 369 sujets traités par 1mg/kg/jour d'isotrétinoïne.....77
Tableau 17: Résultats de l'étude des prescriptions de l'isotrétinoïne orale en France : période 2007-2013.....83
Tableau 18 : Évolutions des mesures appliquées en France sur le RCP et la notice patient de l'isotrétinoïne orale.....89
Tableau 19 : Liste des spécialités contenant 2 milligrammes d'acétate de cyprotérone et 35 microgrammes d'éthinylestradiol.....94
Tableau 20 : Motif de prescription de l'isotrétinoïne en fonction de la spécialité médicale sur la période décembre 2013-novembre 2014.....92

INTRODUCTION

L'acné est une pathologie inflammatoire chronique du follicule pilo-sébacé qui évolue par poussées et touche majoritairement (70-80%) les adolescents et les jeunes adultes des deux sexes. Sa physiopathologie est complexe et fait intervenir plusieurs facteurs. Sa clinique est polymorphe avec différents types de lésions élémentaires qui peuvent coexister ou succéder les unes aux autres.

L'arsenal thérapeutique du traitement de l'acné est vaste, allant des traitements topiques avec les rétinoïdes, le peroxyde de benzoyle et les antibiotiques locaux pour les formes légères, jusqu'aux traitements systémiques avec les antibiotiques oraux et l'isotrétinoïne orale pour les formes plus sévères. Le choix de la thérapie dépend de la sévérité de l'acné, du risque cicatriciel et du retentissement psychosocial de la maladie.

Les traitements locaux ne sont pas dénués de danger et, bien trop souvent, les patients ont tendance à minimiser les risques liés à leur usage alors qu'ils sont fréquents et peuvent être de conséquence lorsqu'ils sont mal utilisés.

L'isotrétinoïne orale a révolutionné le traitement de l'acné sévère résistant aux traitements classiques bien menés mais, son caractère tératogène connu depuis longtemps, a obligé la mise en place d'un Programme de Prévention des Grossesses depuis sa commercialisation. Les enquêtes de pharmacovigilance montrent la persistance de la survenue de grossesses sous isotrétinoïne, ce qui conduit à renforcer ce programme, en limitant la prescription aux dermatologues et en instaurant le carnet patiente. Le pharmacien d'officine tient un rôle majeur dans la gestion du risque tératogène en s'assurant de la mise en place et du suivi d'une contraception efficace chez sa patiente, et, en contrôlant à chaque délivrance que son carnet patiente soit à jour.

Depuis plusieurs années, le rôle de l'isotrétinoïne dans la survenue de troubles psychiatriques est discuté. Ce sujet est devenu une tempête médiatique à la suite de cas de suicides, conduisant les autorités publiques à renforcer les mises en gardes et les mesures de communications sur les effets indésirables psychiatriques de cette molécule.

Ainsi, au comptoir, le pharmacien veillera à déceler tout changement d'humeur chez une personne traitée par isotrétinoïne et pourra l'orienter vers une consultation spécialisée s'il en juge nécessaire.

Enfin, par ses conseils de prévention des autres effets indésirables des traitements de l'acné (photosensibilisation, irritation cutanée, risque thrombo-embolique sous pilule contraceptive...) ainsi que le rappel des règles d'hygiène et du bon suivi du traitement, le pharmacien participe à la prise en charge globale du patient acnéique et contribue à la réussite de son traitement

CHAPITRE I : L'ACNE

I-Physiopathologie

I.1-Rappel anatomique de la peau. (1)

La peau est constituée de trois parties superposées, de la plus externe à la plus interne : l'épiderme, le derme et enfin l'hypoderme.

I.1.1-L'épiderme :

C'est une couche superficielle, mince, non vascularisée, dont l'épaisseur varie selon les régions du corps, et est formée, en surface, d'une couche dite cornée. En profondeur, se situe une zone de cellules vivantes qui se constitue à partir d'une couche germinative où se produisent les mitoses cellulaires.

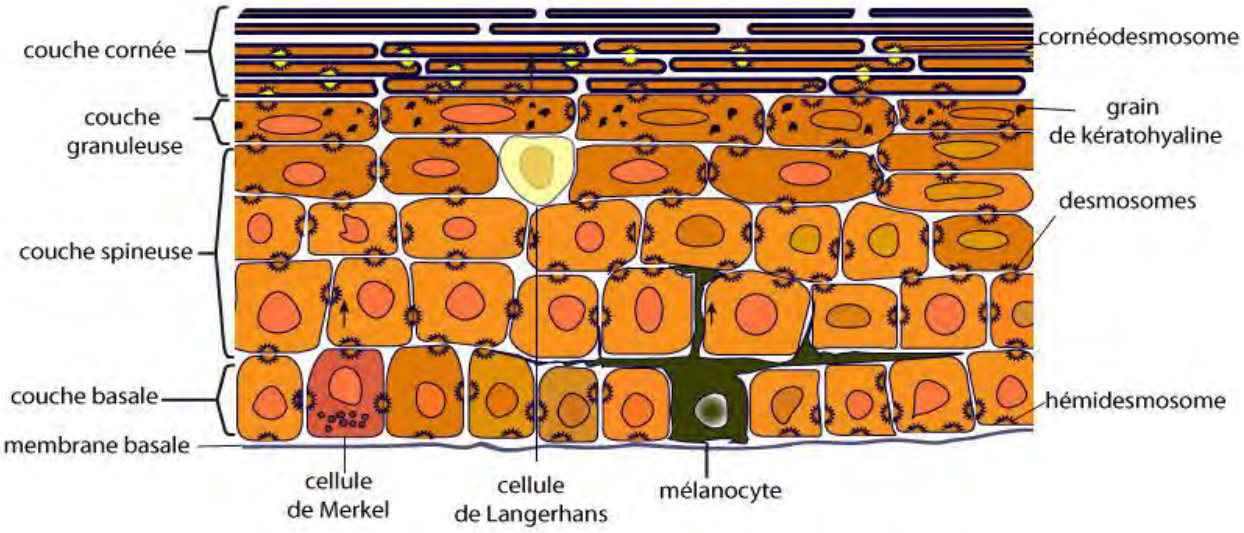

Figure 1 : Représentation schématique d'une coupe transversale de l'épiderme humain (http://biologiedelapeau.fr/spip.php?article10)

Trois principales populations de cellules composent l'épiderme : les kératinocytes, les mélanocytes et les cellules de Langerhans, auxquelles on peut ajouter les cellules de Merkel qui sont les récepteurs du sens du toucher.
Les *kératinocytes* sont les plus nombreux (80% à 90%), et se répartissent en quatre couches superposées marquant leur évolution morphologique, appelée kératinisation, de la profondeur vers la surface.

Ces quatre couches sont, de la plus profonde à la plus externe :
-La couche basale : c'est une couche unique de cellules cubiques (appelées kératinocytes basaux) qui reposent sur la membrane basale. Ce sont les seules cellules qui se multiplient afin de donner naissance à celles qui occupent les couches supérieures. On retrouve dans le cytoplasme des kératinocytes basaux des tono-filaments formés de cytokératine qui constituent le cytosquelette des cellules. Les tono-filaments des cellules adjacentes sont indirectement liés les uns aux autres par des jonctions cellulaires appelées desmosomes. Les kératinocytes basaux sont ancrés à la jonction dermo-épidermique par des hémi-desmosomes. Cette jonction, appelée aussi membrane basale épidermique constitue la région acellulaire entre l'épiderme et le derme. Elle constitue un support mécanique pour l'adhésion de l'épiderme au derme. Elle permet ainsi de déterminer l'organisation spatiale des kératinocytes et donc la structure de l'épiderme. De plus, elle joue le rôle de barrière sélective entre les deux compartiments.
-La couche malpighienne ou couche épineuse: elle est formée de quatre à huit rangées de cellules superposées, à l'origine cubiques, qui s'aplatissent progressivement en remontant vers la surface. Ces cellules ont encore leur noyau et elles s'enrichissent en tono-filaments qui vont s'attacher aux desmosomes de plus en plus nombreux et lui donner son nom de couche épineuse.
-La couche granuleuse : elle est caractérisée par un tassement des cellules dont le noyau commence à dégénérer et les organites à disparaître. Les kératinocytes s'enrichissent en granulations, comprenant les granules de kératohyaline et les corps d'Odland remplis respectivement d'enzymes/protéines et de lipides.
-La couche cornée : son épaisseur est variable selon la région du corps et est fonction de facteurs physiologiques et pathologiques. La transformation des kératinocytes se poursuit jusqu'à un aplatissement complet de la cellule et la disparition totale du noyau et des organites : c'est la transformation en cornéocyte. Le contenu des granules de kératohyaline est dispersé dans le cytoplasme, provoquant la maturation de la filaggrine à partir de son

précurseur, la profilaggrine.

La profilaggrine permet l'agrégation des filaments de kératine qui vont s'organiser en un réseau à l'origine de la matrice cytoplasmique des cornéocytes. Lors de la migration du kératinocyte de la couche granuleuse vers la couche cornée, le corps d'Odland fusionne sa membrane avec celle du futur cornéocyte et libère son contenu lipidique dans l'espace intercellulaire pour former le ciment lipidique intercornéocytaire. Ce ciment est composé d'acides gras (10-20%), de céramides (45-50%) et de glycolipides (5%), qui retiennent l'eau dans la couche cornée. Cette couche est formée d'une partie profonde qui constitue la couche compacte où les cornéocytes sont étroitement liés entre eux grâce aux cornéodesmosomes, et d'une partie superficielle qui est la couche desquamante. Dans la partie superficielle de la couche cornée, la filaggrine est fragmentée par des enzymes sensibles aux variations de pH de la peau pour générer des facteurs naturels d'hydratation.

Les *mélanocytes* sont des cellules présentes dans la couche basale, elles s'intercalent entre les kératinocytes et en terme quantitatif on retrouve 1 mélanocyte pour 36 kératinocytes (UEM). Elles sont responsables de la synthèse des pigments de mélanine, pigments responsables de la couleur de peau. Une fois produits par les mélanocytes, les pigments de mélanine sont transférés aux kératinocytes voisins pour permettre leur protection contre les rayons UV.

Les *cellules de Langerhans* représentent environ 4% des cellules de l'épiderme, elles sont situées dans la couche malpighienne et forment la première ligne de défense immunitaire en détectant les agents pathogènes.

Les *cellules de Merkel* se situent dans la couche basale de l'épiderme. Elles sont associées à une terminaison nerveuse et constituent le récepteur essentiel du sens du toucher, appelé aussi mécanorécepteur.

I.1.2-La jonction dermo-épidermique :

Elle est appelée couche basale ou encore lame basale, elle lie l'épiderme au derme. Elle est située entre les kératinocytes basaux et le derme papillaire. Elle a la forme d'une ligne ondulée, fine et homogène où alternent les saillies de l'épiderme dans le derme dites « crêtes épidermiques » et les invaginations du derme dans l'épiderme dites « papilles dermiques ». (2)

Cette organisation permet d'alimenter les cellules de l'épiderme par diffusion depuis le derme.

I.1.3-Le derme :

Plus épais que l'épiderme mais moins dense, il est séparé de l'épiderme par la jonction dermo-épidermique. C'est un tissu conjonctif contenant des fibres de collagène et d'élastine et des

cellules appelées fibroblastes qui synthétisent la substance fondamentale dans laquelle elles baignent. On retrouve également des cellules immunitaires telles que les mastocytes et les macrophages.
La région supérieure du derme qui représente environ 1/5 de l'épaisseur de cette couche est appelée derme papillaire. Elle est formée de tissu conjonctif lâche contenant des fibres élastiques minces qui constituent un maillage souple qui donne son élasticité au derme.
L'autre partie constitue le derme réticulaire et est formée d'un tissu conjonctif dense associant des fibres de collagène et de grosses fibres élastiques.

A la différence de l'épiderme, le derme contient de nombreux vaisseaux sanguins et lymphatiques qui permettent sa nutrition.
C'est dans le derme que l'on retrouve les annexes cutanées que sont les glandes sudoripares et les follicules pilo-sébacés.

I.1.4-L'hypoderme :
Il est formé de tissu adipeux.

I.2-Rappel sur la glande sébacée (3)

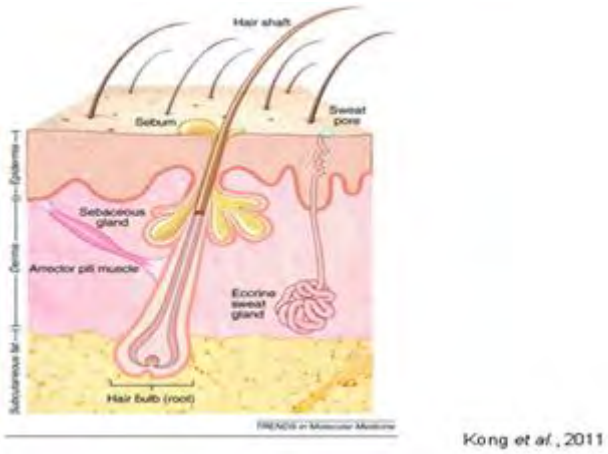

Figure 2 : Schéma de la glande sébacée
(http://www.cell.com/trends/molecular-medicine/abstract/S1471-4914%2811%2900023-2?_returnURL=http%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1471491110002323%3Fshowall%3Dtrue)

La glande sébacée est retrouvée partout sauf au niveau des paumes des mains et des plantes des pieds mais sa densité est particulièrement forte soit 400-900/cm2 au niveau du visage (région médio-faciale), du cuir chevelu, du haut du dos et de la poitrine. Elle est en général annexée à un follicule pileux pour former l'unité pilo-sébacé appelée aussi follicule pilo-sébacé.
Histologiquement, ce sont des glandes pleines, sans lumière centrale, formées de cellules appelées sébocytes, assez volumineuses et qui se chargent progressivement en gouttelettes lipidiques au cours de leur différenciation de la périphérie de la glande vers le centre.

Les cellules basales, qui sont au contact du tissu conjonctif, forment une assise de cellules cubiques. Ces cellules quittent la couche basale, se chargent de gouttelettes lipidiques, augmentent de volume et deviennent polyédriques. Le noyau dégénère petit à petit avant de disparaître, puis la cellule éclate ainsi que son contenu lipidique. Les débris cellulaires et le contenu lipidique forment le sébum qui est libéré dans le canal excréteur de la glande sébacée qui rejoint le canal pilo-sébacé. Il s'agit d'un mode de sécrétion holocrine.

Le sébum remonte le long du poil dans le canal pilo-sébacé jusqu'à la surface de la peau. Associé à l'eau provenant de l'ouverture des cornéocytes en surface, le sébum constitue le film hydro-lipidique.
Il est composé de triglycérides (57.5 %), de cires (26 %), de squalène (12 %) et enfin de cholestérol libre ou estérifié (4.5 %).

I.3- Mécanismes de formation des lésions d'acné.

L'acné est une maladie inflammatoire chronique du follicule pilo-sébacé qui fait intervenir trois étapes :

- L'hyperséborrhée ou production excessive de sébum.
- La comédogenèse : formation de lésions rétentionnelles dues à des anomalies de la kératinisation du follicule pilo-sébacé.
- Un stade inflammatoire avec une bactérie anaérobie: *Propionibacterium acnes* qui est un acteur essentiel dans le développement et le maintien de la réaction inflammatoire.

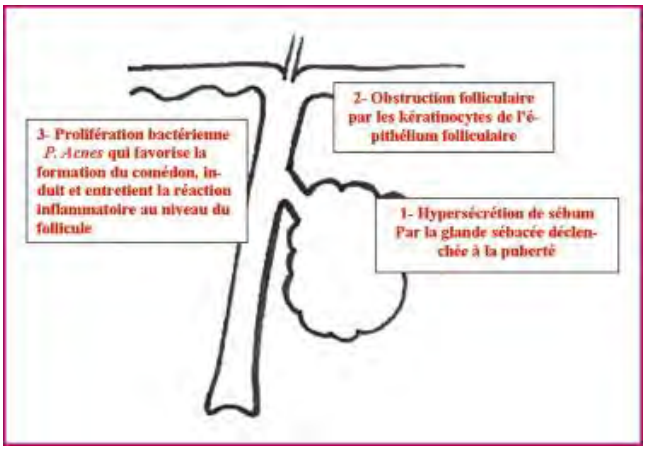

Figure 3: Les principales cibles de l'acné

(https://www-em--premium-com.docadis.ups-tlse.fr/article/267462/resultatrecherche/4#fig1)

I.3.1-L'hyperséborrhée :

Les patients acnéiques présentent une augmentation de la production de sébum par la glande sébacée qui est essentiellement induite par les androgènes.

Chez l'homme, 95% de la testostérone provient des cellules de Leydig au niveau des testicules. La testostérone circule dans le sang liée à une protéine porteuse: la Testostérone Binding Globulin (TeBG), et seule sa fraction libre qui ne représente qu' 1% peut atteindre les cellules cibles de la peau dont la glande sébacée.

Chez la femme, 30 à 50% de la testostérone provient des surrénales et des ovaires, le reste résulte de la transformation périphérique de la DéHydro-EpiAndrostéone (DHEA) et de la delta-4-androstène-dione au niveau de la peau et du foie.

La glande sébacée possède des systèmes enzymatiques qui sont : la 5 α réductase, la 3 β hydroxystéroides déshydrogénase et la 17 β hydroxystéroides déshydrognéase lui permettant de transformer les précurseurs en testostérone et la testostérone en DiHydroTestostérone (DHT).

La DHT se fixe sur un récepteur cytosolique spécifique de la glande sébacée, ce complexe pénètre le noyau et active les gènes qui interviennent dans la production du sébum. (4)

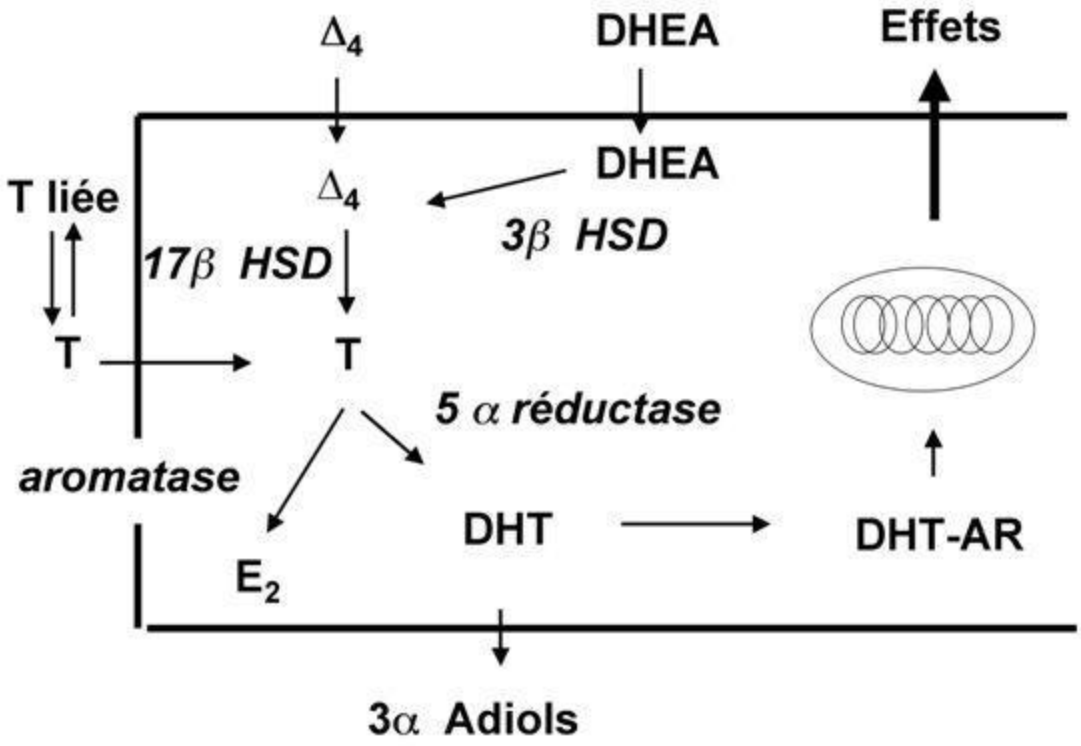

Figure 4 : Le métabolisme des androgènes dans la cellule sébacée.
(Dossier Fonction sébacée Mai 2011. Collège des Enseignants en Dermatologie de France)

La majeure partie des patients acnéiques ne présentent pas de troubles hormonaux (sauf principalement les adolescents) et le taux de testostérone circulant se trouve dans les normes. Les anomalies sont donc à rechercher au sein de la glande elle-même, et cela peut s'expliquer par : (5)

- Une augmentation de la quantité et de l'activité des enzymes de la glande sébacée qui interviennent dans le métabolisme de la testostérone, notamment la 5 α réductase de type I ce qui conduit à une surproduction de DHT.
- Une augmentation du nombre des récepteurs à la DHT
- Une hypersensibilité des récepteurs à la DHT.

D'autres récepteurs capables d'induire une hyper-séborrhée ont été identifiés à la surface de la glande sébacée :

- Des récepteurs à la substance P, dont l'activité stimulante sur la production de sébum a été démontrée *in vitro*. Il a été montré que la production de substance P dans les terminaisons nerveuses autour des glandes sébacées était plus importante chez les sujets acnéiques par

rapport aux sujets sains. Cette activité pourrait expliquer l'hyperséborrhée induite par le stress.

- Des récepteurs PPAR (Peroxisome Proliferator Activated Receptor) dont le type gamma est prédominant au niveau des glandes sébacées. Ils forment des hétérodimères avec les récepteurs RXR et interviennent comme régulateurs dans la différenciation des sébocytes et la lipogenèse.(6)
- Des récepteurs à la CRH (Corticotropin Releasing Hormon).
- Des récepteurs à l'IGF (Insuline Growth Factor) stimulés par l'augmentation d'insuline.
- Des récepteurs à l'histamine.
- Des récepteurs à l'α Melanocyte Stimulating Hormone (α-MSH)

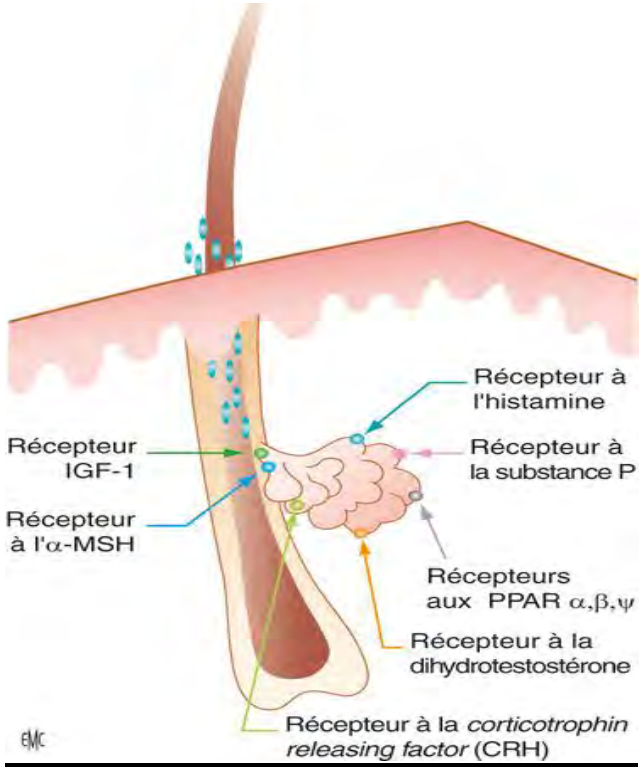

Figure 5: Différents types de récepteurs impliqués dans la production de sébum (https://www-em--premium-com.docadis.ups-tlse.fr/article/221541)

I.3.2-La comédogenèse :

Au début de la formation du micro-comédon, lésion initiale de l'acné qui se transformera ensuite en comédon puis en microkyste, les kératinocytes de l'épithélium du canal infundibulaire ont une augmentation de leur activité proliférative associée à des anomalies de leur différenciation.

Ces anomalies sont induites notamment par des modifications dans la régulation des intégrines kératocytaires, molécules de jonction entre les kératinocytes. De ce fait, les kératinocytes deviennent incapables de se séparer les uns des autres et conduisent à l'obstruction de la lumière du canal folliculaire.

La production excessive de sébum par la glande sébacée ne peut plus être évacuée à la surface du tégument ce qui entraîne une dilatation du follicule pilo-sébacé en aval de l'obstruction et de la lésion rétentionnelle, appelée micro-comédon.

D'autres facteurs ont été identifiés comme intervenant dans la formation du micro-comédon :

- Des anomalies d'activation des systèmes enzymatiques de la voie du cholestérol et des androgènes.
- Les triglycérides, qui constituent le sébum, sont hydrolysés dans le canal pilo-sébacé par les enzymes de *Propionibacterium acnes* (P. acnes) en acides gras libres qui ont une activité pro-inflammatoire et participent à la formation du comédon. Par conséquent, le sébum produit par la glande sébacée favorise lui-même la formation de la lésion acnéique. De plus, le sébum des sujets acnéiques a une concentration élevée en squalènes et en cires qui sont des substances comédogènes et irritantes, et l'augmentation du rapport squalènes-cires sur l'acide linoléique, en modifiant l'environnement kératinocytaire, favorise les anomalies de la différenciation des kératinocytes.
- L'interleukine-1α (IL-1 α) a une activité comédogène démontrée *in vitro*. En effet, lorsque l'on cultive un follicule pilo-sébacé dans un milieu de culture contenant de l'IL-1 α on induit la formation d'un comédon au niveau du canal folliculaire. *In vivo*, l'IL-1 α est libérée dans le follicule par les kératinocytes activés et les sébocytes dès le début de la réaction inflammatoire mais aussi par P. acnes, présent dans la lumière du follicule pilo-sébacé. La production d'IL-1 α par les kératinocytes peut être renforcée par un grattage répété des lésions ou une irritation liée au traitement. (7)

I.3.3-La réaction inflammatoire :

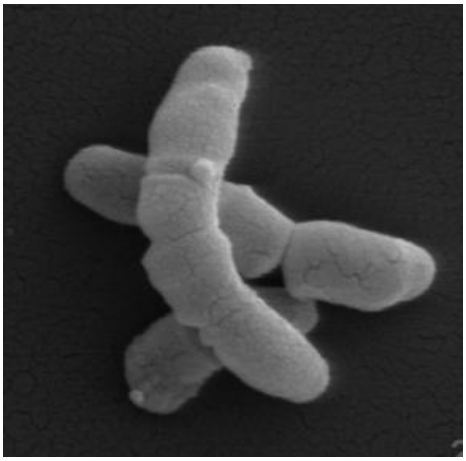

Figure 6 : Photographie de Propionibacterium acnes
http://shoulderarthritis.blogspot.fr/2015/02/propionibacterium-what-we-think-we-know.html

L'acteur majeur de cette étape est *Propionibacterium acnes*, une bactérie à Gram positif anaérobie qui appartient à la flore commensale cutanée.
Le séquençage complet de son génome a permis de démontrer qu'elle est constituée de manière prédominante de gènes pro-inflammatoires mais également de gènes impliqués dans la production d'une colle biologique qui lui permet d'adhérer aux parois épithéliales et de s'organiser en biofilm. (8)
Ce biofilm est une membrane polysaccharidique sécrétée par la bactérie lui permettant d'adhérer à l'épithélium et qui serait impliqué dans la formation du comédon et la résistance de la bactérie aux antibiotiques. (9)
Comme nous l'avons vu précédemment, cette bactérie participe à l'initiation de la lésion acnéique, mais son rôle majeur est l'initiation de la réaction inflammatoire au niveau du follicule pilo-sébacé, sa diffusion ainsi que son maintien au niveau des tissus dermiques environnants.
L'activité pro-inflammatoire de *P. acnes* résulte de l'intervention de plusieurs facteurs dont la majorité appartient à l'immunité innée :

- *P. acnes* produit des lipases qui hydrolysent les triglycérides du sébum, ce qui entraîne la formation d'acides gras libres à activité pro-inflammatoire et chimiotactique pour les polynucléaires neutrophiles.
- Il libère des facteurs chimiotactiques capables de diffuser à travers la paroi du follicule pilo-sébacé et d'activer les polynucléaires neutrophiles.
- Des protéines de choc thermique sécrétées sous l'effet d'un stimulus, qui pourrait être

l'hypoxie locale induite par le comédon, favorisent la prolifération de *P. acnes*.

- La production par les kératinocytes de cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-6 et l'IL-8.
- La libération par l'épiderme et le derme de métalloprotéases (MMP), surtout MMP1 et MMP9 qui permettent la diffusion de l'inflammation dans le tissu dermique avoisinant.
- L'augmentation de l'expression de récepteurs « Toll Like » TLR-2 et TLR-5, retrouvés à la surface des kératinocytes et des monocytes et dont l'activation induit la production d'IL-6 et d'IL-1, de Tumor Necrosis Factor α (TNF α) ainsi que de métalloprotéases qui favorisent le développement et la diffusion de la réaction inflammatoire.(10)
- De plus, *P. acnes* se comporte comme un superantigène capable d'activer les lymphocytes T et de stimuler l'immunité humorale, par activation du complément, ce qui induit la production de facteurs chimiotactiques pour les polynucléaires, et par production d'anticorps dirigés contre un polysacharride acide qui est libéré durant la phase de croissance de la bactérie. Ces anticorps sont retrouvés chez les sujets acnéiques à un taux bien supérieur à celui de sujets sains. (11)

II- Lésions élémentaires (12)

II.1- Hyperséborrhée.

C'est une sécrétion exagérée de sébum qui est constante. Cliniquement, elle s'exprime au maximum sur le visage, le tronc, le cuir chevelu qui sont gras et luisants. De plus, le grain de peau est épais, irrégulier et les pores sont dilatés.

II.2- Lésions rétentionnelles.

Elles sont caractérisées par une rétention sébacée qui est l'étape physiopathologique essentielle de l'acné.

La lésion initiale est le micro-comédon qui est formé par l'élargissement du follicule sébacé suite à l'hyperproduction de sébum. Il est à l'origine de toutes les autres lésions acnéiques, rétentionnelles et inflammatoires.

Le micro-comédon n'est pas visible cliniquement et il peut disparaître spontanément, de même pour les lésions rétentionnelles, toutes n'évolueront pas vers des lésions visibles.

Figure 7: Lésions rétentionnelles de l'acné : points blancs et points noirs
(https://www-em--premium-com.docadis.ups-tlse.fr/article/267462/resultatrecherche/4#fig1)

II.2. 1-comédon fermé ou microkyste ou « point blanc ».

Il correspond à une lésion blanche ou de la couleur de la peau normale, un peu surélevé, de 0.5 à 2 mm de diamètre. Il est parfois à peine visible et mieux mis en évidence par étirement de la peau.

Sous la pression continue de l'hypersécrétion de sébum, le microkyste peut évoluer :

- soit en comédon ouvert ou point noir : dans ce cas, le microkyste se rompt à la surface cutanée et son extrémité noircit par oxydation des squalènes du sébum,
- soit se rompre dans le derme : est alors à l'origine d'une réaction inflammatoire avec apparition de papules, pustules ou nodules.

Le comédon fermé représente une véritable « bombe à retardement » de l'acné.

Les patients sont le plus souvent préoccupés par les points noirs et les lésions inflammatoires qui sont plus affichantes que le microkyste qui lui est discret, et, par conséquent, sous estiment la signification et l'importance du comédon fermé qui est à l'origine de ces lésions disgracieuses.

Il est donc utile de permettre au patient de les reconnaître, moyen de lui faire accepter la durée du traitement.

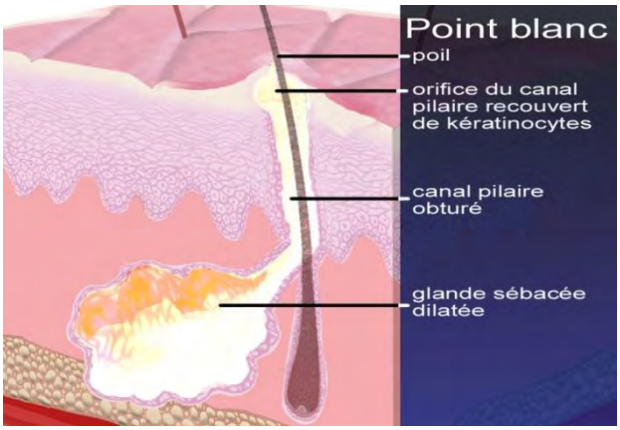

Figure 8 : Point blanc (dermato-info.fr/article/Acne)

II .2.2- comédon ouvert ou « point noir »

Il succède au comédon fermé du fait de l'ouverture du pore et fait apparaître à la surface le bouchon corné pigmenté par la mélanine et l'oxydation des squalènes. Il mesure de 1 à 3 mm de diamètre, souvent considéré par les patients comme signe de « saleté », il fait l'objet de tentatives d'extraction souvent dommageables.

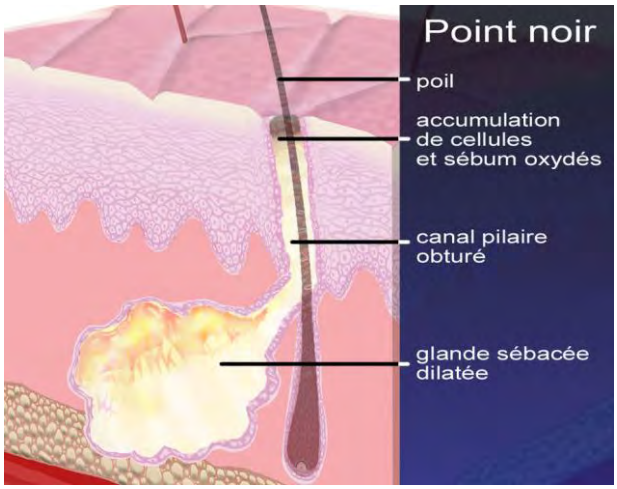

Figure 9 : point noir

(dermato-info.fr/article/Acne)

II.3- Lésions inflammatoires superficielles.

II.3.1- Papule.

C'est une lésion visible sous forme d'élevures rouges, rarement douloureuses, de 1 à 4 mm de diamètre.

Les papules résultent de l'inflammation et d'un début de rupture de la paroi d'un comédon fermé le plus souvent. L'évolution peut se faire en quelques semaines vers la régression spontanée ou vers une pustule ou un nodule.

II.3.2-Pustule.

C'est une papule qui est recouverte d'un petit point jaunâtre qui se rompt rapidement laissant échapper le pus. Elle a la même signification et la même évolution que la papule.

Figure 10: Acné papulo-pustuleuse du visage

(https://www-em--premium-com.docadis.ups-tlse.fr/article/978599/resultatrecherche/6)

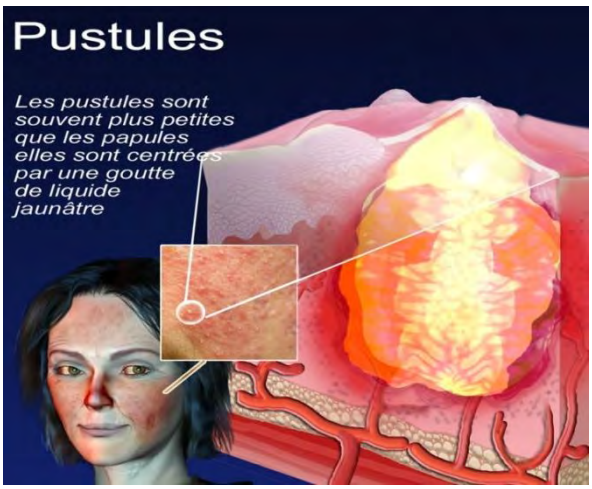

Figure 11 : Pustule

(dermato-info.fr/article/Acne)

II.4- Lésions profondes.

II.4.1-nodule.

C'est une lésion érythémateuse, profonde, avec un diamètre supérieur à 5mm, ferme à la palpation mais parfois fluctuant. Son contenu est nécrotique et inflammatoire plutôt que purulent et il ne faut pas l'inciser.

Les nodules sont douloureux, peuvent persister des semaines puis évoluer vers le ramollissement avec la formation de « poches » ou de fistules par où s'écoule un pus filant.

Leur évolution lorsqu'elle est régressive peut durer 8 à 10 semaines et sera fréquemment suivie d'une cicatrice.

Lorsque les nodules sont multiples, ils sont la marque d'une acné sévère et leur présence doit conduire à proposer rapidement un traitement afin d'éviter les conséquences cicatricielles.

II.4.2-Poches

Elles représentent l'évolution des nodules suite à leur ramollissement et correspondent à des cavités remplies d'un mélange de pus, de sébum, et des débris de kératine.

Ces lésions inflammatoires et douloureuses ne s'observent que dans les acnés sévères.

III-Diagnostic

Le diagnostic de l'acné repose sur un examen clinique qui vise à évaluer le type prédominant de lésions élémentaires et surtout la sévérité de la maladie, ces deux paramètres conditionnent les choix thérapeutiques.

L'examen clinique comporte un interrogatoire et un examen minutieux pour ne pas négliger un facteur causal ou un facteur d'aggravation ou encore manquer un diagnostic différentiel.

L'interrogatoire vise à connaître la date de début, l'évolution, les antécédents d'acné dans la famille (parents mais aussi frères et sœurs), si des traitements ont déjà été utilisés et leurs résultats et surtout si le sujet ne prend pas d'autres traitements, en particulier hormonaux, comme la pilule. Enfin, l'interrogatoire portera aussi sur les habitudes cosmétiques et de toilette.

L'examen doit être réalisé avec une lumière vive, il doit comporter l'examen du visage mais aussi celui du thorax et cela de façon systématique.
Cet examen comporte obligatoirement une palpation des lésions afin d'apprécier leur degré d'infiltration et leur dimension, ce qui est indispensable pour les nodules définis par leur taille et mal évalués par la vue.
De même, pour les comédons fermés, qui sont souvent peu visibles spontanément, un étirement de la peau entre deux doigts est nécessaire à leur mise en évidence.

IV-Données épidémiologiques et facteurs favorisants

L'acné est la première cause de consultation en dermatologie dans les pays occidentaux puisqu'elle représente environ 20% du nombre de consultations.

Elle est très fréquente au cours de l'adolescence puisque, suivant des études elle touche de 60 à 100% de cette population. (13)

Ainsi, les adolescents représentent la principale catégorie touchée par l'acné. On estime sa prévalence sur ce terrain entre 70 et 95%. Les écarts d'estimation s'expliquent par les définitions de l'acné qui varient d'une étude à l'autre, en effet, elles peuvent reposer sur la déclaration des patients ou sur l'examen par un dermatologue.

De plus, il y a une discordance entre le vécu du patient et l'examen du dermatologue qui est plus objectif. Par exemple, Daniel *et al* ont montré que, dans une population de 913 enfants et adolescents âgés de 11 à 18 ans et vivant en France, 52% d'entre eux se déclaraient atteints d'acné, alors que l'examen clinique par un dermatologue considérait que 72% d'entre eux étaient acnéiques. L'âge de début était de 12 ans chez les filles et 13 ans chez les garçons.

Cet écart était dû à la définition de l'acné qui, pour l'adolescent correspondait à des lésions visibles alors que pour le médecin la présence de quelques comédons suffisait à le considérer comme acnéique. (14)

Cependant l'acné peut apparaître précocement, c'est à dire vers l'âge de 8-9 ans, sans qu'il y ait de trouble hormonal et précède donc la puberté, on parle dans ce cas d'acné pré pubertaire qui précède l'apparition de la pilosité pubienne et le développement des bourgeons mammaires ou des testicules et ceci sous l'influence des androgènes surrénaliens : la DHEA et son sulfate SDHEA.

L'adolescent n'est pas le seul concerné par l'acné. On estime à 20% le nombre de nouveaux nés atteints, on parle d'acné néonatale, et ce chiffre est probablement plus important car cette acné est rarement sujette à une consultation du fait de son caractère bénin et transitoire.

L'adulte représente un acnéique potentiel. En général l'acné s'éteint entre 20 et 25 ans mais un grand nombre de patients continuent à présenter des lésions, plus modérées mais persistantes et plus résistantes aux traitements.

Deux études ont mis en évidence la grande prévalence de l'acné dite tardive, cependant il reste difficile de différencier la réelle augmentation de la survenue de l'acné chez l'adulte d'une

demande de soins accrue grâce à une meilleure information d'un public plus exigeant : 54% des femmes et 40% des hommes entre 25 et 58 ans sur une série de 427 femmes et 322 hommes sont toujours acnéiques (15). Ces données rejoignent, chez la femme, celles d'une étude menée par F. Poli et collaborateurs (incluant 3305 questionnaires) : 41% de femmes entre 25 et 40 ans seraient encore atteintes d'acné et la moitié d'entre elles sans antécédents au moment de la puberté. (16)

Ces dernières années, plusieurs publications ont évoqué le rôle de certains facteurs dans la survenue ou l'aggravation de l'acné.
Même si certaines preuves ont été apportées, d'autres doivent être confirmées par des études complémentaires avant de conduire à des recommandations non dénuées de conséquences.

Parmi ces facteurs de risque et/ou ces facteurs de sévérité on retrouve l'hérédité, l'alimentation, le tabac, le stress et encore le soleil :

La **génétique** joue un rôle dans l'acné. En effet lorsque l'on interroge un patient acnéique sur ses antécédents familiaux, la notion d'hérédité est fréquemment évoquée. (13)
Les facteurs génétiques seraient en faveur de l'apparition précoce des lésions, d'une réponse moindre aux traitements, ainsi que de l'importance des lésions.

Le rôle de l'**alimentation** (17) dans la gestion et la prévention de l'acné est controversé depuis un siècle. Les mythes qui entourent l'alimentation persistent depuis de nombreuses années et, certains aliments, dont les aliments riches en glucides et en matières grasses, les sucreries, le chocolat, le lait et les produits laitiers exacerberaient l'acné.
En effet, des travaux ont mis en évidence l'absence d'acné chez des populations « primitives » en contraste avec son extrême fréquence dans les populations civilisées.
Plusieurs études épidémiologiques ont pointé le lait, notamment le lait écrémé, comme responsable de la haute prévalence de l'acné dans les pays riches mais aussi l'absorption exagérée de sucres rapides. En effet, l'absorption de sucres rapides (index glycémique élevé) est à l'origine d'une augmentation de l'insuline like growth factor 1 (IGF1) responsable d'augmentation de production de sébum.
Éviter les excès de lait, de sucre, éviter le surpoids constituent les recommandations que l'on peut faire actuellement.

Les relations entre **le tabac** et l'acné ont fait l'objet de nombreuses études aux résultats

contradictoires : plusieurs de ces études ont montré un rôle protecteur ou atténuateur du tabac sur l'acné (18) interprété comme relevant de l'effet anti-inflammatoire du tabac, cet effet était particulièrement net sur les acnés sévères. Cependant d'autres études ont conduit à des conclusions inverses (19).

Les effets protecteurs ont généralement été décrits chez des adolescents et les effets délétères chez des femmes adultes. Par conséquent, il ne paraît évidemment pas raisonnable de conseiller aux adolescents de fumer pour diminuer leur acné, et, conseiller aux femmes adultes de diminuer ou arrêter leur consommation présente des éléments de solidité et a l'avantage d'être politiquement correct.

L'acné, elle-même, peut être à l'origine de **stress** et d'anxiété mais on sait aussi que le stress peut entraîner son déclenchement ou son exacerbation.

L'association entre stress et exacerbation de l'acné peut trouver son explication grâce à des études réalisées sur des cultures de kératinocytes mettant en avant la participation des neuropeptides dans la physiopathogénie de l'acné. (20)

En effet, il a été démontré que des récepteurs à de nombreux médiateurs endocrines sont présents à la surface des sébocytes humains : récepteurs pour la corticolibérine (CRH), pour la mélanocortine, les β endorphines, le vasoactive intestinal peptide (VIP). (21)

Après liaison avec leur ligand, ces récepteurs modulent la production de cytokines pro-inflammatoires, la prolifération et la différenciation des sébocytes ainsi que la lipogenèse. L'addition de substance P sur des cultures de sébocytes augmente la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires dont l'IL-1, IL-6, et le TNF α. (22). Il a été également montré que l'addition de substance P augmente la sécrétion de sébum au niveau du follicule pilo-sébacé. (23)

La CRH appelée plus souvent corticolibérine est reconnue comme étant l'hormone du stress en modulant l'axe hypophyso-cortico-surrénalien en réponse au stress.

Les récepteurs à la CRH et la CRH binding protein sont fortement retrouvés sur des biopsies de peau acnéique, et cela au niveau des glandes sébacées (24), ce qui pourrait expliquer l'aggravation de l'acné pendant une période de stress.

Enfin, **le soleil** ferait partie des facteurs de sévérité de l'acné. Même si la plupart des acnéiques constatent une amélioration de leurs lésions pendant l'été, le rebond post-estival se traduit très souvent par une récidive franche des lésions acnéiques. En effet, les UV ont une action anti-inflammatoire transitoire mais ils sont aussi responsables d'une hyperkératinisation du follicule pilo-sébacé à l'origine de lésions rétentionnelles.

V- Evaluation (25)

La classification de l'acné en des catégories type minime, modérée et sévère :

- permet d'évaluer l'efficacité des traitements au cours des essais thérapeutiques.
- permet de définir à quel type d'acné on s'intéresse dans les études épidémiologiques.
- permet de détailler au cours des recommandations quelles thérapeutiques sont recommandées en fonction du type ou de la gravité de l'acné.
- peut être utilisée lors de la pratique clinique.

Actuellement, les deux principaux critères de jugement demandés par les agences de régulation dans les essais thérapeutiques sont le compte des lésions et un outil d'évaluation global de la sévérité. Plusieurs outils d'évaluation globale existent et aucun ne fait l'objet d'un consensus à ce jour.

Les critères ayant fait l'objet d'un consensus sont :

-pour les composants cliniques : le type de lésions élémentaires primitives, leur quantité, les sites atteints et l'étendue de l'atteinte.

-pour les caractéristiques de l'outil : les propriétés clinimétriques, l'efficience, la catégorisation et l'acceptabilité.

Aucun des outils d'évaluation qui existent à ce jour ne contient l'ensemble de ces critères, mais parmi tous les outils existants, la Société Française de Dermatologie (SFD) a décidé de se baser pour la rédaction sur l'échelle Global Acne Evaluation (GAE), bien validée, en français, et qui décrit précisément chaque stade.

Cette échelle a été construite et validée par une équipe française en 2011 :

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

Tableau 1 : Echelle Global Acne Evaluation

CHAPITRE II- LES TRAITEMENTS DE L'ACNE

Des recommandations sur la prise en charge médicamenteuse de l'acné par voie orale ont été élaborées par l'agence du médicament en 1999.

L'agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) a révisé et a actualisé ces recommandations et les a élargies aux traitements médicamenteux de l'acné par voie locale en 2007.

La SFD a souhaité actualiser les recommandations de bonnes pratiques de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM,ancien Afssaps) de 2007 sur le traitement de l'acné par voie locale et générale.

Pour cela, elle a mandaté l'Association Recommandations En Dermatologie (ARED) qui est une commission de la SFD. Ces recommandations ont été menées selon la méthode « Recommandations pour la Pratique Clinique » (RPC) de la Haute Autorité de Santé (HAS).

Selon la SFD : « Les Recommandations de Bonnes Pratiques (RBP) sont définies dans le champ de la santé comme des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données » .

Les RBP sont des synthèses rigoureuses de l'état de l'art et des données de la science à un temps donné, décrites dans l'argumentaire scientifique. Elles ne sauraient dispenser le professionnel de santé de faire preuve de discernement dans sa prise en charge du patient, qui doit être celle qu'il estime la plus appropriée, en fonction de ses propres constatations. (25)

Grade des recommandations	
A	**Preuve scientifique établie** Fondée sur des études de fort niveau de preuve (niveau de preuve 1) : essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur ou méta-analyse d'essais comparatifs randomisés, analyse de décision basée sur des études bien menées.
B	**Présomption scientifique** Fondée sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau intermédiaire de preuve (preuve de niveau 2), comme des essais comparatifs randomisés de faible puissance, des études comparatives non randomisées bien menées, des études de cohorte.
C	**Faible niveau de preuve** Fondée sur des études de moindre niveau de preuve, comme des études cas-témoins (niveau de preuve 3), des études rétrospectives, des séries de cas, des études comparatives comprenant des biais importants (niveau de preuve 4)
AE	**Accords d'experts** En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un accord entre experts du groupe de travail, après consultation du groupe de lecture. L'absence de gradation ne signifie pas que les recommandations ne sont pas pertinentes et utiles. Elle doit, en revanche, inciter à engager des études complémentaires.

Tableau 2 : Grade des recommandations

Les traitements de l'acné présentent des spécificités :

- Ils ne guérissent pas l'acné (sauf dans certains cas, après un traitement par isotrétinoïne par voie orale).
- Ils en atténuent seulement les symptômes et il est indispensable de poursuivre un traitement local après l'obtention d'une rémission pour éviter ou au minimum retarder la survenue d'une récidive.
- Il faut attendre quelques semaines avant l'obtention d'une amélioration, aucun traitement n'est efficace de suite.

=>Le bon suivi d'un traitement de l'acné est gage de sa réussite. Or seulement 32 à 50% des patients le suivent correctement. (26)

I- Les traitements anti-acnéiques

I.1-Les traitements topiques

I.1.1-Les rétinoïdes topiques:

Présentation générale :

Ce sont des dérivés naturels de la vitamine A ou des analogues synthétiques qui ont les mêmes effets pharmacologiques. Cette famille de médicaments est utilisée depuis 1962 et est considérée comme la plus « comédolytique ».

Mécanisme d'action :

Leur cible principale est le micro-comédon, lésion initiale de l'acné.

Les rétinoïdes pénètrent dans le noyau de la cellule et activent deux types de récepteurs cellulaires : les Retinoid Acid Receptors (RAR) et les Retinoid X Receptors (RXR). Chacun de ces récepteurs a trois types de sous-unités : α, β, γ et c'est la sous unité γ qui est dominante dans les cellules épidermiques. Les rétinoïdes topiques n'ont pas tous la même affinité pour ces récepteurs : la trétinoïne et l'isotrétinoïne se fixent sur les trois sous-unités des récepteurs RAR et sur aucune des sous-unités des récepteurs RXR. L'adapalène ne se fixe pas sur la sous-unité α des récepteurs RAR, et sur aucune sous-unité des récepteurs RXR, mais a une grande affinité pour les récepteurs β et γ des récepteurs RAR. (27)

Les différences d'activité constatées cliniquement, en particulier le caractère plus ou moins irritant de chacune de ces molécules pourraient s'expliquer par ces différences d'activation.

De plus, leurs effets durent le temps de l'application et après l'arrêt du traitement, les micro-comédons réapparaissent d'où l'intérêt d'un traitement d'entretien afin de limiter les récidives.

La molécule idéale serait celle qui agirait spécifiquement sur les sous-unités impliquées dans la différenciation cellulaire sans stimuler les sous-unités responsables d'une irritation.

Les rétinoïdes topiques ont plusieurs actions sur les lésions d'acné, notamment :

1- La première action qui est connue depuis longtemps est anti rétentionnelle, c'est à dire comédolytique et plusieurs mécanismes y concourent :(27)

- Ils modulent la prolifération des kératinocytes et entraînent leur différenciation.
- Ils diminuent la cohésion du bouchon corné en modifiant les intégrines qui sont les molécules d'adhésion.

• Ils empêchent la formation du micro-comédon qui est la lésion initiale de toute lésion acnéique. Par conséquent, les rétinoïdes agissent à la fois sur les lésions présentes mais aussi sur les lésions qui ne se voient pas et donc sur la prévention de la récidive après traitement.

2- Ils auraient une action anti-inflammatoire en inhibant la production des prostaglandines, des leucotriènes, et des cytokines pro-inflammatoires.

3- Des travaux récents ont montré que l'association des rétinoïdes à d'autres topiques comme par exemple le peroxyde de benzoyle ou des antibiotiques locaux favoriseraient la pénétration des autres topiques, ce qui entraîne une véritable synergie à l'association. (28)

Indications :

Les rétinoïdes topiques sont recommandés en première intention dans le traitement des acnés de grade GEA 1 à 4 et notamment dans les formes à prédominance rétentionnelle.

Ils sont également recommandés en deuxième intention dans les formes étendues d'acné à prédominance inflammatoire papulo-pustuleuse, en association avec un antibiotique par voie orale. (29)

La prescription d'un rétinoïde topique est fondamentale dans le traitement d'attaque de toutes les formes d'acné à l'exception des formes les plus sévères. (28) En effet, quelle que soit la forme clinique, la composante rétentionnelle est toujours présente et nécessite une prise en charge.

Selon les recommandations de l'ANSM, les rétinoïdes locaux sont efficaces dans le traitement de l'acné, à raison d'une application par jour, sur une durée allant de 8 et en général se prolongeant jusqu'à 12 semaines. Des données publiées montrent que la trétinoïne et l'adapalène sont les traitements les mieux évalués, mais les données comparatives versus véhicule sont peu abondantes.

Posologie :

Les rétinoïdes s'appliquent le soir en couche mince sur toute la surface atteinte par l'acné.

La durée du traitement est de 4 à 6 mois.

Les rétinoïdes peuvent provoquer des irritations qui sont proportionnelles à la concentration du produit utilisé. Par conséquent, pour les peaux sensibles le traitement devra être débuté par une application tous les 2 ou 3 jours puis on augmentera le rythme d'utilisation en fonction de la tolérance. (29)

Rétinoïdes disponibles en France en traitement local :

La trétinoine topique cutanée ou vitamine A acide topique ou acide rétinoïque :

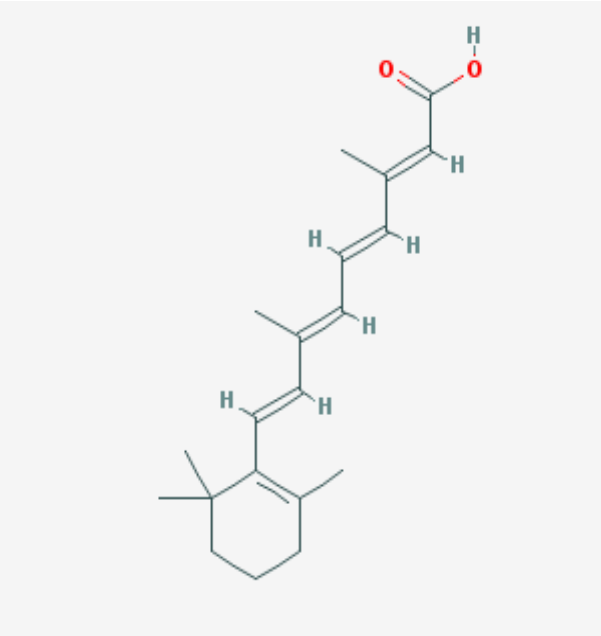

Figure 12:Structure 2D de la trétinoïne topique
(https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/444795#section=2D-Structure)

C'est le plus ancien représentant de cette famille et donc le rétinoïde utilisé depuis le plus longtemps dans le traitement de l'acné. La trétinoïne topique ou acide tout trans rétinoïque est différente de la vitamine A par le remplacement du groupement CH2OH par le groupe acide COOH. C'est le métabolite de la vitamine A qui agit sur la croissance et la différenciation cellulaire.

Les premières publications sur son mécanisme d'action dans cette pathologie datent de 1970 (30). Il est actuellement toujours largement prescrit.

Ce topique possède une grande affinité pour les trois types de récepteurs RAR et une moindre affinité pour les récepteurs RXR.

Il est disponible en France sous différentes formes telles que lotion, crème ou gel et à différentes concentrations : 0,025%, 0,05% et 0,1%. (31) (32)

Spécialités à 0,025% **Liste I**	RETACNYL crème à 0,025% **NR**	Tube de 30g
Spécialités à 0,05% **Liste I**	EFFEDERM crème **Remb 30%**	Tube 30g
	EFFEDERM lotion **Remb 30%**	Fl 50mL
	KETREL crème **NR**	Tube 30g
	LOCACID crème **Remb 30%**	Tube 30g
Spécialités à 0,05% **Liste I**	RETACNYL crème à 0,05% **NR**	Tube 30g

Tableau 3 : Spécialités contenant la trétinoïne

L'adapalène :

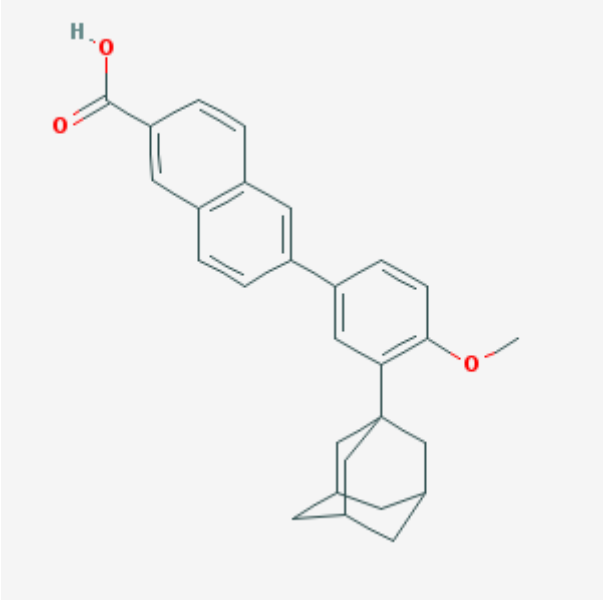

Figure 13 : Structure 2D de l'adapalène
(https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/60164#section=Top)

C'est un dérivé de troisième génération de l'acide naphtoïque qui possède une activité retinoid-like et des propriétés anti-inflammatoires avec une affinité sélective pour les sous-unités β et γ des récepteurs RAR.

L'adapalène, à la concentration de 0,1%, a fait l'objet de nombreuses études multicentriques ce qui a permis d'établir une efficacité semblable à la trétinoïne à 0,025% (33) et à 0,05% (34) et avec une tolérance supérieure.

L'adapalène à la concentration de 0,1% permet une réduction moyenne du nombre de lésions non-inflammatoires et de lésions inflammatoires d'environ 20% par rapport au véhicule, et est mieux toléré localement que la trétinoïne.

De plus, l'adapalène a montré une efficacité en traitement d'entretien, en prévention des rechutes, sur 12 à 16 semaines chez des patients ayant répondu à un traitement d'attaque. (35)

Cette tolérance locale a été évaluée à partir de scores composites incluant des signes objectifs tels que l'érythème, la sécheresse ou encore la desquamation et de signes subjectifs comme une sensation de chaleur et un prurit.

Etant donné l'évolution chronique de l'acné ainsi que son retentissement sur la qualité de vie des patients mais aussi le taux non négligeable de récidives suite à un traitement anti-acnéique, y compris après isotrétinoine per os, l'adapalène, grâce à ses propriétés curatives, kératolytiques, anti-inflammatoires, préventives, ainsi que sa meilleure tolérance, représente un traitement essentiel à toutes les phases de la maladie.

Deux formes galéniques : gel ou crème sont actuellement commercialisées.

Adapalène **Liste I**	DIFFERINE **Remb 30%**	Gel à 0,1% : tube 30g Crème à 0,1% : tube 30g

Tableau 4 : Spécialités contenant l'adapalène

L'isotrétinoïne topique ou acide 13-cis rétinoïque.

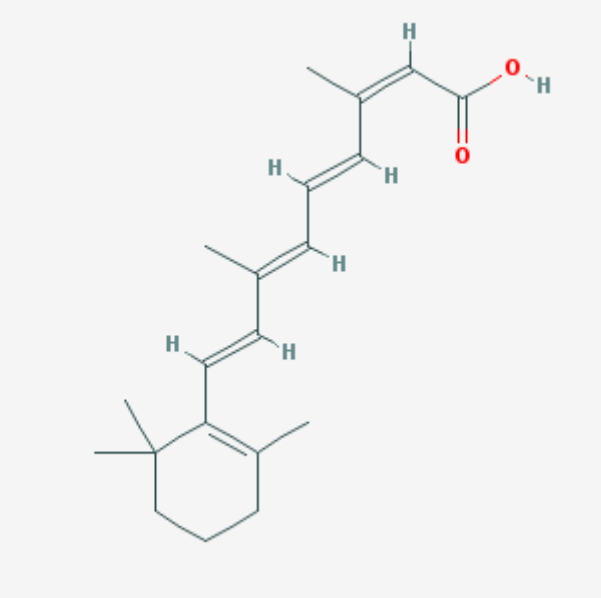

Figure 14 : Structure 2D de l'isotrétinoïne topique

(https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5282379#section=Top)

L'isotrétinoïne est le plus souvent utilisée par voie orale mais elle existe aussi sous forme de gel topique à la concentration de 0,05%.

C'est l'isomère CIS de la trétinoïne. Son affinité pour les récepteurs RAR est plus faible que celle de la trétinoïne et nulle pour les récepteurs RXR.

A la différence de la forme orale, l'isotrétinoïne topique ne réduit pas la taille de la glande sébacée, ni ne supprime la production de sébum. Dans la cellule, l'isotrétinoïne se transforme en trétinoïne qui est la forme active.

Selon l'ANSM « l'isotretinoïne topique à raison de 2 applications par jour semble efficace, mais les données publiées sont insuffisantes pour préciser son efficacité et sa tolérance par rapport à la trétinoïne et à l'adapalène. »

Isotrétinoïne percutanée	ROACCUTANE GEL **NR**	Gel à 0,05% d'isotrétinoïne

Tableau 5 : Spécialité contenant l'isotrétinoïne topique

Associations à d'autres traitements :

La formation des lésions d'acné implique à la fois des mécanismes rétentionnels et des mécanismes inflammatoires, par conséquent le traitement idéal serait celui qui agit en même temps sur les deux aspects de cette formation.

Les rétinoïdes ont une action kératolytique, donc anti rétentionnelle et une faible action contre l'inflammation, on les retrouve ainsi souvent en association avec des molécules qui ont une action anti-inflammatoire :

Rétinoïde + antibiotique local : c'est le cas de la trétinoine 0,025% associée à de l'érythromycine dans la spécialité Erylik® (Liste I et NR) ou à la clindamycine 1% dans la spécialité Zanea® (Liste I et NR). Le but est d'améliorer la pénétration de l'antibiotique dans la glande sébacée grâce au rétinoïde et de diminuer l'effet irritant de ce dernier. Cependant ces associations ne résolvent pas le problème principal dû aux antibiotiques locaux qui est l'apparition de résistances bactériennes. Pour cela ces associations sont peu utilisées en France et lorsqu'elles sont prescrites, c'est dans le cadre du traitement des acnés d'intensité moyenne.

Rétinoïde + peroxyde de benzoyle : La prescription de l'association d'un rétinoïde et de peroxyde de benzoyle (PB) sous forme de gel ou de lotion est très classique. Cette association est de l'adapalène 0,1% + peroxyde de benzoyle à 2,5%, et elle est retrouvée dans la spécialité Epiduo® sous forme de gel. L'association rétinoïdes et PB est supérieure en terme d'efficacité à chacun des produits utilisés seuls en traitement d'attaque, une association de traitement local est recommandée à partir du grade représentant une acné légère. Le but de cette association est de prendre en charge à la fois la composante rétentionnelle et inflammatoire de l'acné. Cette association est synergique car le rétinoïde favorise l'absorption du PB.
Cependant, du fait de l'absence d'essai qui compare l'association fixe : adapalène 0,1% + PB 2,5% aux deux composants appliqués séparément et d'essai ayant démontré une adhésion au traitement local supérieure pour une application par jour contre deux, on ne retiendra pas que l'association fixe ait un intérêt plus important par rapport aux deux produits appliqués séparément. (25)

Rétinoïde + cycline : Des travaux récents ont montré que l'association d'adapalène topique à de la lymécycline par voie orale est synergique dans le traitement des acnés papulo-pustuleuses moyennes à sévères. (36)

La SFD dans son rapport sur l'actualisation des recommandations de bonnes pratiques de l'ANSM de 2007, sur le traitement de l'acné par voie locale et générale, a confirmé l'efficacité du traitement d'entretien par rétinoïdes topiques ou association rétinoïdes topiques et PB suite à des essais réalisés depuis 2007. Ces résultats conduisent donc à insister sur l'importance d'un traitement d'entretien local pour maintenir le résultat obtenu et ainsi diminuer la quantité d'antibiotiques consommés par voie orale.

I.1.2-Le peroxyde de benzoyle.

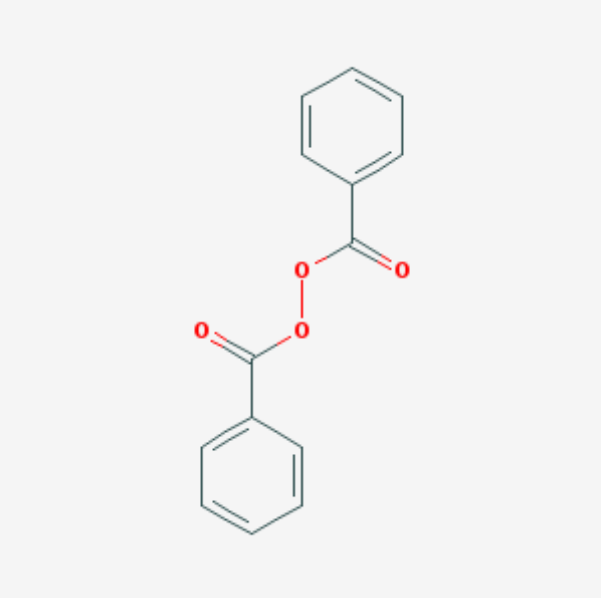

Figure 15 : Structure 2D du peroxyde de benzoyle

(https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/7187#section=Top)

Description :

C'est un antibactérien puissant prescrit depuis plus de quarante ans dans le traitement de l'acné.

Mécanisme d'action :

Au contact de la peau, le peroxyde de benzoyle se transforme en acide benzoïque et en oxygène actif qui a une action directe sur *P. acnes*.

Il est avant tout anti-inflammatoire par son action antibactérienne et sans développement de résistance. (27)

Dans une étude qui compare le peroxyde de benzoyle à des traitements antibiotiques topiques et per os (tétracycline, erythromycine, minocycline) son efficacité a été jugée identique, son rapport coût-efficacité supérieur et il n'a pas été concerné par la résistance bactérienne du *P. acnes*. (37)

Indications :

Le peroxyde de benzoyle est efficace dans le traitement de l'acné légère à modérée, à raison d'une à deux application par jour. La concentration de 5% est la mieux évaluée, avec une efficacité sur les lésions inflammatoires (réduction d'environ 30 à 40% par rapport au véhicule) et sur les lésions non-inflammatoires (réduction d'environ 25 à 40% par rapport au véhicule).
Son efficacité a été évaluée au terme d'une durée de traitement allant de 8 à 24 semaines.
Son efficacité est augmentée en association avec un rétinoïde ou un antibiotique local. L'association avec un antibiotique local permet de réduire l'émergence de résistance bactérienne.
Les données comparatives entre peroxyde de benzoyle 2.5%, 5% et 10% sont soit inexistantes, soit insuffisantes pour évaluer une éventuelle efficacité concentration-dépendante. (35)
Il n'est en général pas indiqué dans le traitement des formes rétentionnelles pures.

Posologie :

Il s'applique le soir sur toute la partie cutanée atteinte et le traitement doit être poursuivi pendant 4 à 6 mois.
Il peut être prescrit en monothérapie ou associé à un rétinoïde topique ou aux traitements par voie orale.

Liste des spécialités commercialisées en France contenant du peroxyde de benzoyle : (30), (31)

Le peroxyde de benzoyle se présente sous forme de gels à 2.5, 5 ou 10%

Gels à 2,5% **Liste II Remb 30%**	CUTACNYL 2,5% **Remb 30%**	Gel aqueux à 2,5%
Gels et Lotions à 5% **Liste II**	CUTACNYL 5% **Remb 30%**	Gel aqueux à 5%
	ECLARAN 5% **Remb 30%**	Gel aqueux à 5%
	PAPCLAIR **NR**	Gel aqueux à 5%
	CURASPOT **NR** **Non listé**	Gel à 5%
Gels à 10% **Liste II**	CUTACNYL 10% **Remb 30%**	Gel aqueux à 10%
	ECLARAN 10% **Remb 30%**	Gel aqueux à 10%
	PANNOGEL 10% **Remb 30%**	Gel alcoolique à 10%

Tableau 6: Spécialités contenant du peroxyde de benzoyle

Associations :

La commercialisation d'un gel stable qui associe : l'adapalène 0,1% + peroxyde de benzoyle 2,5% présente un intérêt car ces deux anti-acnéiques ont des mécanismes d'action différents mais complémentaires. En effet le rétinoïde (l'adapalène) traite la composante rétentionnelle alors que le PB agit sur la composante inflammatoire de l'acné.

On retrouve cette association dans la spécialité commercialisée sous le nom d'EPIDUO® (Liste I, NR) qui se présente sous forme de gel.

I.1.3-Les antibiotiques locaux

Description :

En France, deux principaux types d'antibiotiques sont utilisés en traitement local dans l'acné inflammatoire modérée : ce sont la clindamycine 1% en lotion ou gel et l'erythromycine en lotion ou gel à 4%.

CLINDAMYCINE	**ERYTHROMYCINE**
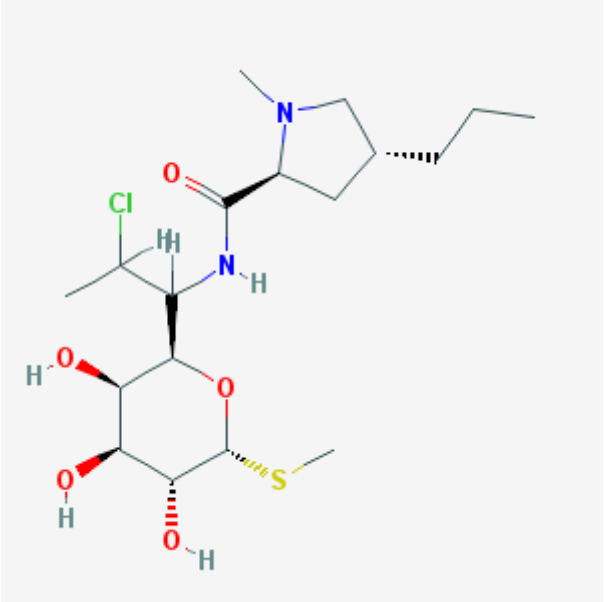	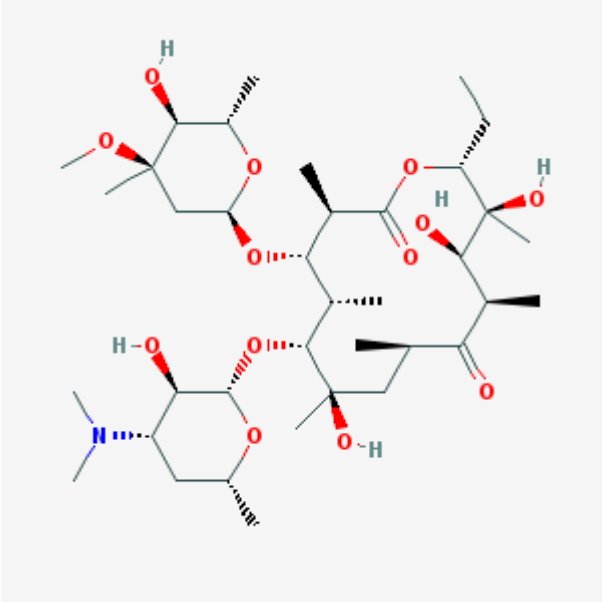
Figure 16 : Structure 2D de la clindamycine (https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/29029#section=Top)	Figure 17 : Structure 2D de l'érythromycine (https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/12560#section=Top)

Mécanisme d'action :

La cible est la lésion inflammatoire de l'acné (papules et pustules).

Le mécanisme d'action est à la fois anti-bactérien et anti-inflammatoire.

L'activité anti-inflammatoire se fait majoritairement par une inhibition du chimiotactisme des polynucléaires et par une activité antilipasique entraînant une diminution du pourcentage d'acides gras libres pro-inflammatoires du sébum. L'activité antibactérienne sur *P.acnes* est partielle et légèrement supérieure avec la clindamycine.

Indications :

Les antibiotiques locaux sont indiqués dans l'acné inflammatoire modérée.

Du fait de l'augmentation des souches bactériennes qui sont résistantes aux antibiotiques et de la nécessité de limiter l'utilisation des antibiotiques dans le cas où ils sont nécessaires, et en

l'absence de preuves qui démontrent la supériorité de l'association : antibiotique local + rétinoïde par rapport à l'association PB + rétinoïde, la SFD dans son argumentaire scientifique ne retient qu'une indication restreinte des antibiotiques locaux dans l'acné et seulement dans l'objectif d'éviter voire de limiter une antibiothérapie systémique.

Posologie :

L'érythromycine et la clindamycine à raison de 2 applications par jour ont une efficacité certaine et équivalente sur les lésions inflammatoires (diminution d'environ 20 à 30% par rapport au véhicule) et à un moindre degré sur les lésions rétentionnelles. Les sujets qui sont inclus dans les essais ont en règle générale une acné inflammatoire ou mixte d'intensité légère à modérée.

L'efficacité des deux antibiotiques est augmentée en cas d'association avec le peroxyde de benzoyle ou les rétinoïdes locaux au prix d'une tolérance locale moins bonne.

En raison du risque d'émergence de résistances bactériennes, il est déconseillé d'utiliser ces antibiotiques locaux seuls et sur des périodes de plus de 3 mois. Ils devront être associés à d'autres topiques (rétinoïdes ou PB). (35)

Associations :

- Antibiotique local et per os :

Il n'y a pas de bénéfice à associer un antibiotique par voie locale et par voie générale sur la diminution du nombre de lésions inflammatoires. Au contraire, on accroît significativement le risque de sélection de bactéries résistantes aux antibiotiques. (38)

- Antibiotique local associé à un rétinoïde topique :

Cette association augmente le spectre d'activité de l'antibiotique, ce qui permet de couvrir les deux types de lésions (rétentionnelles et inflammatoires) et augmente la pénétration intrafolliculaire de l'antibiotique. Elle est retrouvée au sein de deux spécialités :

-la spécialité ERYLIK® gel (Liste I, Remb 65%) qui contient de l'érythromycine 4% et de la trétinoïne 0,025%.

-la spécialité ZANEA® 10mg/0,25mg par g de gel (Liste I, NR) qui contient de la clindamycine 1% et de la trétinoïne 0,025%.

- Antibiotique local associé au peroxyde de benzoyle :

Cette association permet de diminuer le risque d'apparition de résistance bactérienne mais

n'influe pas sur le spectre d'activité de l'antibiotique qui reste limité majoritairement aux lésions inflammatoires. (38)

Liste des spécialités contenant des antibiotiques anti-acnéiques par voie locale : (31), (32)

Erythromycine topique cutanée Liste I Remb 15%	ERYTHROMYCINE BAILLEUL 4%	Solution pour application cutanée Flacon de 100mL
	ERYFLUID	Solution alcoolique à 4% Flacon 30mL ou 100mL
	ERYTHROGEL	Gel alcoolique à 4% Tube de 30g
Clindamycine topique cutanée Liste I, NR	DALACYNE T TOPIC	Solution alcoolique à 1%
	ZINDACLINE	Gel à 1%

Tableau 7: Spécialités topiques contenant de l'érythromycine ou de la clindamycine

I.1.4-Autres traitements locaux

L'acide azélaïque **:**

Description :

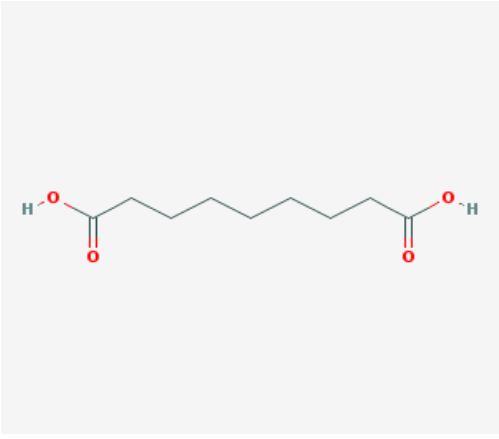

Figure 18 : Structure 2D de l'acide azélaïque

(https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2266#section=Top)

C'est un acide dicarboxylique commercialisé en France sous forme de gel à 15% et de crème à 20%. Sa place dans la stratégie de prise en charge de l'acné est faible.

Mécanisme d'action :

Il a un effet antibactérien sur le *P.acnes* qui est le principal responsable des phénomènes inflammatoires.

Il inhibe la prolifération des kératinocytes en culture en inhibant la synthèse de l'Acide Désoxy-Ribonucléique (ADN). Cet acide aurait une action sur les différentes étapes de la kératinisation du follicule pilo-sébacé et sur la différenciation des kératinocytes. (39)

Indications :

Il est indiqué dans le traitement de l'acné papulo-pustuleuse d'intensité légère à modérée du visage.

L'acide azélaïque peut être proposé en traitement d'attaque en association au peroxyde de benzoyle. Toutefois, en l'absence d'essai évaluant cette association, celle-ci sera proposée en alternative à l'association rétinoïdes + PB. (25)

Posologie :

2 applications par jour (matin et soir) sur la zone affectée, en massage léger afin de faciliter sa pénétration.

Spécialités commercialisées en France à base d'acide azélaique :

SKINOREN Liste I, NR	Crème à 20%, tube 30g
FINACEA Liste I, NR	Gel à 15% tube 30g

Tableau 8: Spécialités contenant l'acide azélaïque

I.2-Les Traitements généraux

I.2.1-Antibiotiques par voie générale

I.2.1.1-Les cyclines

Description :

Deux molécules sont actuellement prescrites en France : la lymécycline et la doxycycline.

Depuis juin 2012, la minocycline n'a plus d'indication d'AMM dans le traitement de l'acné en raison de son profil de risque défavorable par rapport aux autres cyclines, avec notamment des atteintes auto-immunes et des manifestations d'hypersensibilité graves telles que des symptômes d'hypersensibilité DRESS ou Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms. (40)

LYMECYCLINE	**DOXYCYCLINE**
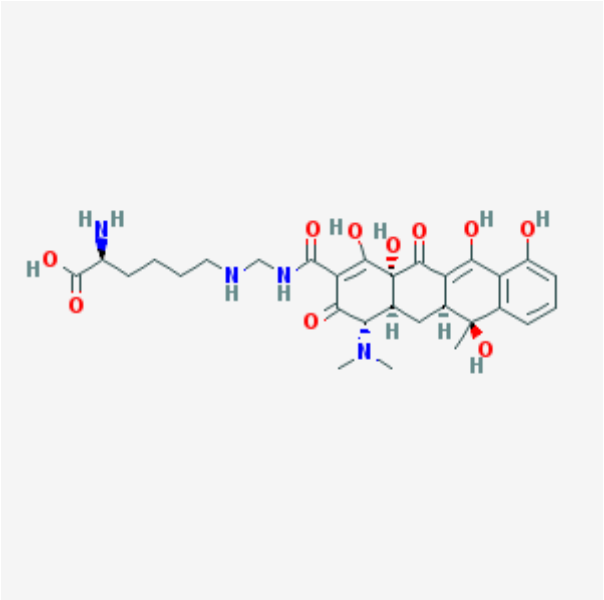	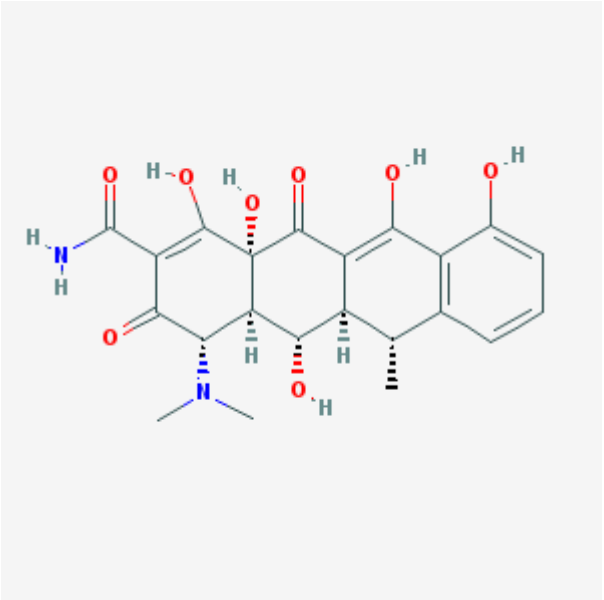
Figure 19: Structure 2D de la lymécycline (https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/54707177#section=Top)	Figure 20 : Structure 2D de la doxycycline (https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/54671203#section=Top)

Mécanisme d'action :

Il est double : à la fois anti-infectieux par une action bactériostatique sur *P.acnes* et également anti-inflammatoire.

Cette activité anti-inflammatoire met en jeu plusieurs mécanismes :

- une inhibition de la synthèse de la lipase par le *P.acnes* et donc la transformation des triglycérides du sébum en acides gras libres, eux-mêmes inducteurs de l'inflammation.
- une diminution du chimiotactisme des polynucléaires au niveau du follicule.

- une moindre production de radicaux libres par les polynucléaires.
- une réduction de la production de cytokines par les kératinocytes. (41)

Indications :

Elles sont indiquées dans le traitement des formes étendues et/ou d'évolution prolongée de l'acné à prédominance inflammatoire.

Elles peuvent être utilisées en première intention (Grade A) en se limitant à 3 mois de traitement continu.

Posologie :

La posologie de la doxycycline est de 100 mg/jour et celle de la lymécycline de 300mg/jour.

Il n'y a pas d'argument en faveur de la supériorité de l'une ou de l'autre des cyclines en termes d'efficacité.

Le traitement d'attaque par cyclines par voie orale devra être prescrit en association avec un rétinoïde topique ou l'association PB + rétinoïde topique.

Doxycycline 100mg **Liste I, Remb 65%**	VIBRAMYCINE N	5 ou 30 cp à 100 mg
	DOXY Gé	5, 15 ou 30 cp à 100 mg
	GRANUDOXY 100	5,15 ou 28 cp à 100 mg
	SPANOR	15 ou 30 cp à 100 mg
	TOLEXINE 100 mg	14 ou 28 cp à 100 mg
	DOXY 50 mg TOLEXINE 50 mg	14 ou 28 cp à 100 mg
Lymécycline **Liste I, Remb 65%**	TETRALYSAL	56 gél à 150 mg 28 gél à 300 mg
Méthylènecycline **Liste I, Remb 65%**	PHYSIOMYCINE	16 gél à 300 mg

Tableau 9: Spécialités orales contenant des cyclines indiquées dans le traitement de l'acné.

I.2.1.2-Les macrolides

Ils sont utilisés en cas de contre-indications aux cyclines. De ce fait, l'érythromycine orale à la dose de 1g par jour doit être réservée à des situations particulières, en association à des traitements locaux (peroxyde de benzoyle ou rétinoïde topique ou les deux).

Erythromycine **Liste I, Remb 65%**	EGERY	20 ou 40 gél 250mg gastro-résistantes
	ERYTHROCYNE 1000 mg	Glé pour solution buvable en sachet dose
	ERYTHROCYNE 500 mg	Cp pell ou glé p sol buv sachet dose

Tableau 10 : Spécialités orales contenant l'érythromycine

I.2.2-Isotrétinoïne orale.

Description:

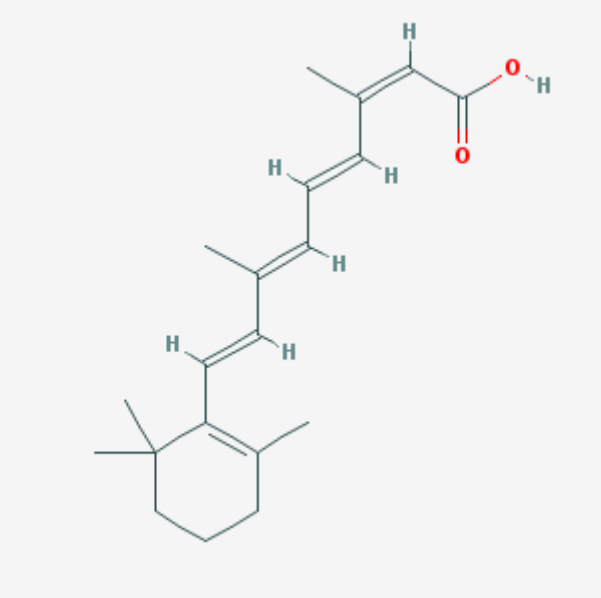

Figure 21:Structure 2D de l'isotrétinoïne

(https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5282379#section=2D-Structure)

C'est un dérivé de la vitamine A et un stéréo-isomère de l'acide tout trans rétinoïque (trétinoïne). Sa biodisponibilité est meilleure si elle est prise au cours du repas. Elle ne se fixe pas dans le tissu adipeux et elle est totalement éliminée de l'organisme un mois après l'arrêt du traitement.

Mécanisme d'action :

Il n'est pas clairement élucidé mais il a été établi que l'amélioration observée dans le tableau clinique de l'acné sévère serait associée à :

- une réduction fonctionnelle des glandes sébacées avec une diminution de la taille des glandes, une modification de la composition du sébum ainsi qu'une diminution de l'excrétion de sébum de 90%.
- une réduction de l'hyperkératose folliculaire et par conséquent des comédons.
- une action anti-inflammatoire dans le derme.
- une diminution de la population bactérienne secondaire à la diminution de la production de sébum qui est le substrat principal pour la croissance de *P.acnes.*

Indications :

Per os, l'isotrétinoine est indiquée dans le traitement des formes étendues ou d'évolution prolongée de l'acné inflammatoire papulo-pustuleuse après échec des traitements par antibiothérapie orale et ceux-ci menés correctement, c'est à dire pendant 3 mois et avec une bonne observance (Grade A). Elle est aussi recommandée en première intention dans les formes sévères d'acné (Grade A) et la prescription initiale doit être faite par un dermatologue. Les renouvellements d'ordonnance peuvent être faits par tout médecin. (29)

Posologie :

Cette molécule obéit à des règles de prescription particulières notamment à cause du risque tératogène mais aussi du risque de dépression et aux effets indésirables biologiques qu'elle peut entraîner. Tous ces effets seront décrits et détaillés dans la partie suivante.

La posologie usuelle est de 0,5 à 1 mg/kg par jour en 1 à 2 prises et au cours des repas. Le traitement devra être commencé à la dose de 0,5 mg/kg par jour et à 0,25 mg/kg par jour dans les formes sévères avec une composante rétentionnelle forte dans le but d'éviter la possible aggravation initiale.

La durée de la cure dépend de la dose cumulée optimale c'est à dire de la dose totale d'isotrétinoine orale prise par les patients pendant une cure. Cette dose cumulée à ne pas dépasser durant une cure est de 100 à 150 mg/kg (Grade B). A la posologie de 1 mg/kg/jour la durée de la cure est de l'ordre de 4 mois et à une posologie moindre, la cure doit être poursuivie jusqu'à atteindre la dose cumulée d'isotrétinoïne.

Liste des spécialités à base d'isotrétinoïne orale commercialisées en France : (31), (32)

L'isotrétinoïne est disponible sous différents dosages : 5, 10, 20 et 40 mg et se présente sous forme de capsule.

Dénomination Commune Internationale	**Forme Galénique**	**Nom commercial**	**Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché**
		Acnetrait Gé	ARROW GENERIQUES
		Contracné Gé	Laboratoires BAILLEUL
Isotrétinoïne Liste I, Remb 65%	30 caps molles à 5mg, 10mg, 20mg ou 40mg	Curacné Gé	PIERRE FABRE DERMATOLOGIE
		Procuta Gé	LABORATOIRES EXPANSCIENCE

Tableau 11 : Spécialités contenant l'isotrétinoïne orale

L'autorisation de mise sur le marché (AMM) a été octroyée en 1984 pour Roaccutane® et en décembre 2001 pour 7 génériques de ce princeps.
Le laboratoire Roche a mis fin à la commercialisation du Roaccutane® en 2009 estimant que le médicament générique depuis 2002 était arrivé à la fin de son cycle de vie et non du fait d'un mauvais rapport efficacité/risque. (42)

I.2.3-Contraception anti-androgénique et acné

Elle associe un œstrogène et un progestatif anti-androgène. L'objectif est celui de la contraception.
Selon les RBP pour le traitement de l'acné par voie locale et générale, les progestatifs qui doivent être indiqués chez une femme acnéique et qui souhaite un oestroprogestatif à visée contraceptive sont (GRADE A) :

- En première intention : lévonorgestrel (progestatif de deuxième génération qui présente moins de risque thrombo-embolique)
- En deuxième intention : norgestimate (assimilé deuxième génération, c'est le seul à avoir l'AMM : contraception chez la femme acnéique). On retrouve ce progestatif dans l'association triphasique : EE (35µg) + norgestimate (180-215-250mg), connue sous le nom de Triafemi®.

D'autres options contraceptives pourront être envisagées dans le cas où l'acné persiste malgré des traitements dermatologiques bien conduits et cette contraception sera mise en place à la suite d'une concertation entre le gynécologue et la patiente. Parmi ces options, l'utilisation de l'association acétate de cyprotérone 2mg et éthinylestradiol 35µg, correspondant à la spécialité Diane 35® et ses génériques, peut être envisagée en tenant compte des recommandations de l'ANSM sur les risques thrombo-emboliques.

Suite à une procédure européenne engagée par la France au mois de février 2013 afin de réévaluer le rapport bénéfice/risque des spécialités qui contiennent l'association acétate de cyprotérone 2mg et éthinylestradiol 35 µg, la Commission européenne a réduit l'indication de Diane 35® ainsi que 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 systémique par antibiotiques chez les femmes en âge de procréer.

Elle précise aussi que Diane 35® et ses génériques ont une action contraceptive et donc qu'elle ne doit pas être prescrite en même temps qu'un autre contraceptif hormonal. (43)

Cependant cette association ne doit pas être prescrite dans le cadre d'un traitement par isotrétinoïne orale car elle n'a pas l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) « contraception ». En effet, l'effet inhibiteur de l'ovulation n'a pas été validé par le calcul de l'indice de Pearl (indice théorique égal au pourcentage de grossesses « accidentelles » sur un an d'utilisation de la méthode) dans le cadre d'une demande d'AMM, même si cet indice est connu et similaire à d'autres œstroprogestatifs et que l'inhibition de l'ovulation a été admise et validée.

Dans tous les cas, la durée du traitement doit classiquement être d'au moins 6 mois.

Ces médicaments sont réservés à la femme du fait de la nature des principes actifs.

Diane 35® fait l'objet d'une surveillance renforcée qui sera détaillée plus tard au cours de cette thèse.

I.2.4-Gluconate de zinc

Description :

C'est un oligo-élément indispensable à l'organisme humain.

Il intervient en tant que cofacteur de métallo-enzymes impliqués dans de nombreux processus cellulaires. Il possède une activité anti-inflammatoire qui est à la base de son usage thérapeutique. (44)

Mécanisme d'action :

Il n'est pas complètement connu mais il aurait trois actions :

- Anti-inflammatoire : par inhibition de l'expression de certaines intégrines exprimées dans l'épiderme, inhibition du chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles et par son activité anti-oxydante (superoxyde dismutase).
- Antiandrogène : par inhibition de la 5 α réductase de type I.
- Antibactérien : par inhibition de la prolifération de *P.acnes.* (44)

Indications :

Il est utilisé en cas de contre-indication, d'efficacité insuffisante ou de mauvaise tolérance des autres traitements généraux pour le traitement de l'acné inflammatoire minime à modérée. (GRADE C).

Posologie :

La dose recommandée est de 30mg de zinc élément (200 mg/jour de gluconate de zinc) pendant 3 mois puis 15 mg/jour. Il doit être pris à jeun, avant le repas afin d'éviter une diminution de son absorption par le bol alimentaire. La durée du traitement n'est pas limitée.

Spécialités commercialisées en France contenant du zinc :

EFFIZINC RUBOZINC Remb à 65%	30 ou 60 gél.15mg 30 gél.15mg	30mg/jour le matin à jeun pendant 3 mois puis 15mg/jour
GRANIONS de ZINC NR	30 amp.buv.15mg	

Tableau 12 : Spécialités contenant du gluconate de zinc

I.3- Autres traitements

I.3.1-Traitements non médicamenteux cités dans les références

Il s'agit de la microchirurgie.

Elle consiste à élargir l'orifice du sac folliculaire ou à inciser légèrement le microkyste à l'aide d'un vaccinostyle ou d'une microlance, expulser le comédon par pression douce ou à l'aide d'un tire-comédon puis détruire le sac folliculaire avec une aiguille trempée dans l'acide trichloroacétique à 30%. (29)

Selon les recommandations de l'ANSM, dans le cadre du traitement de l'acné à prédominance rétentionnelle « l'extraction des lésions rétentionnelles pratiquée par un médecin entraîné à cette technique spécifique est recommandée (accord professionnel). Elle permet d'accélérer l'effet des traitements locaux et d'éviter une récidive précoce à l'arrêt de ceux-ci. Elle doit être pratiquée après quelques semaines de traitement par rétinoïdes locaux afin de faciliter l'évacuation des lésions. »

Généralement le nettoyage de peau doit être réalisé 2 mois après le traitement par rétinoïdes locaux, en effet, ces derniers auront ramolli les comédons et rendront l'extraction du contenu plus facile.

I.3.2-Traitements non médicamenteux non cités dans les références

L'efficacité des traitements par laser, photothérapie dynamique et lumière bleue n'est pas validée.

II- Traitements recommandés selon le stade de gravité de l'acné et risques associés aux moyens thérapeutiques choisis

Le traitement de l'acné dans le cadre d'une pathologie hormonale ne sera pas vu dans cette partie.

Rappelons que l'objectif du traitement d'attaque est d'obtenir une diminution importante voire une disparition des lésions et celui du traitement d'entretien est d'éviter les rechutes.

L'acné est une maladie qui peut avoir de véritables répercussions psychologiques et altérer la qualité de vie des patients qui en sont atteints : troubles de l'humeur, dépression, altération de l'image de soi, difficultés dans les relations...

Par conséquent, l'acné doit être prise en charge dans 2 situations :

1-Si l'acné est sévère et/ou qu'il existe un risque de cicatrices.

2-Quel que soit le degré de sévérité clinique, à partir du moment où l'acné a un retentissement psychosocial sur la personne, si elle porte atteinte à sa qualité de vie ou si elle interfère dans sa relation avec les autres. (26)

Le choix de la stratégie thérapeutique se fait en plusieurs étapes :

Tout d'abord, un interrogatoire ainsi qu'un examen clinique permettent d'apprécier le type d'acné, sa sévérité, son ancienneté, les traitements antérieurement utilisés, leur efficacité et leur tolérance.

Dans un second temps, il faut discuter avec le patient sur ses habitudes d'hygiène ou de cosmétique afin de lui donner des conseils simples.

La dernière étape est celle du traitement.

Le traitement d'attaque de première intention devra être poursuivi 3 mois avant de pouvoir juger son efficacité et éventuellement d'en modifier les modalités (Grade B). En cas d'échec, un traitement d'attaque de deuxième intention sera mis en place.

Après l'obtention d'une rémission grâce au traitement d'attaque, les patients doivent prolonger leur traitement d'entretien local aussi longtemps que nécessaire (Grade B). (45)

C'est l'échelle Global Acne Evaluation (GAE) qui a été choisie pour décrire les différents stades de gravité. L'atteinte du tronc a été ajoutée à cette échelle car cette dernière tient compte uniquement de l'atteinte du visage.

Selon les recommandations de bonne pratique qui ont reçu le label de la HAS le 10 juin 2015

pour la prise en charge de l'acné, les schémas thérapeutiques en fonction du stade de sévérité de l'acné sont les suivants : (45)

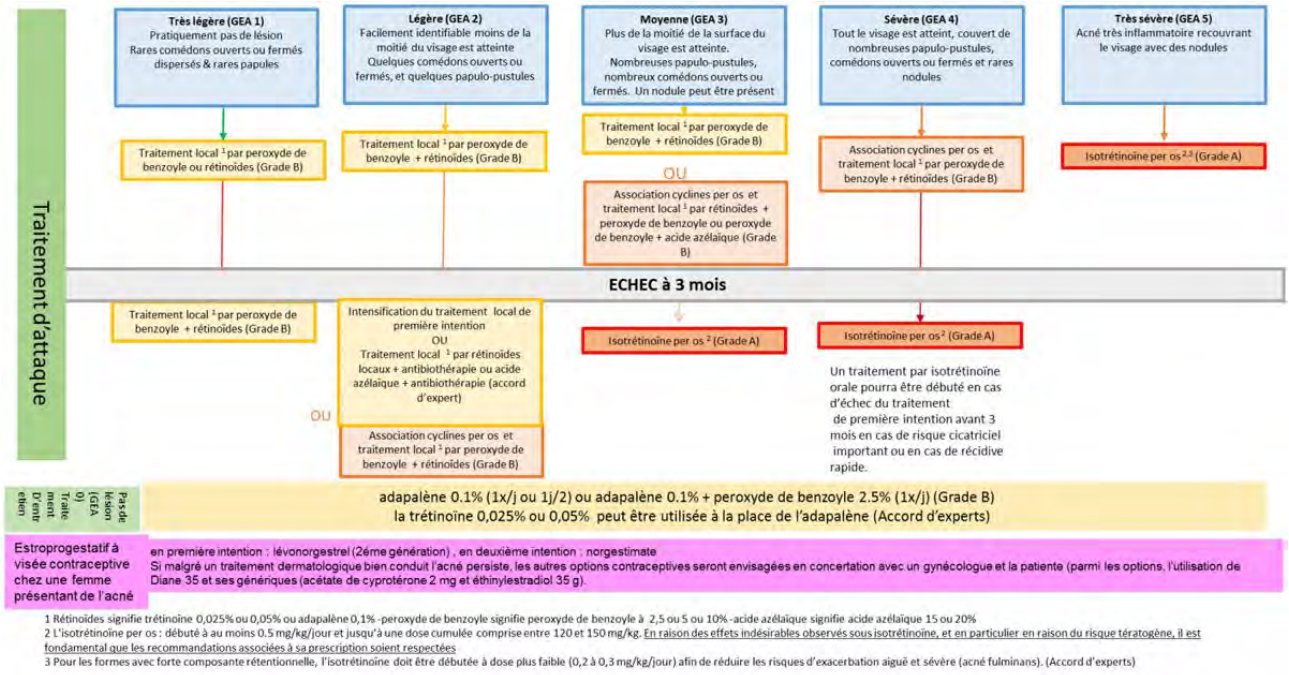

Figure 22 : Algorithme des recommandations de prise en charge de l'acné

(Traitements de l'acné par voie locale et générale. Société Française de dermatologie version du 10 juin 2015)

II.1-Pas de lésion (Grade 0 GEA) : Une pigmentation résiduelle et un érythème peuvent être présents

Après la fin du traitement d'attaque, un traitement d'entretien prolongé par adapalène 0,1% (1fois/jour ou 1j/2) ou l'association adapalène 0,1% + peroxyde de benzoyle 2,5% (1/j) est recommandée (Grade B).

La trétinoine 0,025% ou 0,05% peut être utilisée à la place de l'adapalène. (45)

Les rétinoïdes topiques et le PB peuvent provoquer des irritations qui se manifestent par un érythème, une desquamation fine, un picotement voire une sensation de brûlure. Ces effets sont fréquents en début de traitement, ils surviennent en général 7 à 10 jours après l'initiation du traitement, dépendent de la quantité de substance utilisée et peuvent disparaître au bout de quelques semaines. Par conséquent, le rythme d'application doit être progressif : d'abord un soir sur 3 pendant les premières semaines puis 1 soir sur 2 et enfin une application quotidienne.

L'utilisation de crème émolliente doit être fortement recommandée afin d'améliorer la tolérance du traitement, elle devra être appliquée par-dessus le rétinoïde ou le lendemain matin. On préférera les préparations à excipient aqueux et non alcoolique pour ne pas majorer le caractère irritant des produits.
Ils doivent être utilisés avec prudence sur le visage : ils ne doivent pas être appliqués sur le pourtour des yeux et des orifices naturels.
En cas d'irritation locale trop importante, il sera nécessaire de diminuer la concentration et la fréquence des applications voire de suspendre le traitement de façon temporaire.
Le degré de tolérance est variable d'un individu à l'autre mais en général les peaux claires, atopiques et les peaux noires ont une tolérance médiocre. A contrario, les patients qui ont une peau épaisse et résistante supporteront rapidement les applications fréquentes.
Le choix de la concentration et de la présentation se fera en fonction de l'importance des lésions mais aussi selon le phototype du patient, par exemple, chez les sujets à peau fine, blonds ou roux il faudra préférer les préparations de trétinoïne à 0,025% seulement.
Lors des premières applications, il faudra tester la sensibilité individuelle c'est à dire faire des applications répétées sur une petite surface c'est ce que l'on appelle une touche d'essai pour connaître le degré de tolérance.
L'adapalène est mieux toléré que la trétinoine ou l'isotrétinoine. (28)
En début de traitement par rétinoïdes topiques, une poussée inflammatoire peut apparaître, c'est le témoin de l'efficacité du traitement, correspondant à l'expulsion des lésions rétentionnelles, et non un effet secondaire du traitement. Les patients devront donc être informés dès la mise en place du traitement de ces effets afin d'éviter l'abandon de ce dernier.

Des études récentes ont montré que le risque de phototoxicité des rétinoïdes topiques est faible. (46)
Ils peuvent donc être utilisés pendant la période estivale, mais leur application devra se faire le soir exclusivement, car la trétinoïne et l'isotrétinoïne sont dégradées par la lumière. De plus, il faudra limiter l'exposition solaire pour éviter de majorer l'irritation induite par le topique.
Quant au PB, il est phototoxique donc devra être appliqué le soir et rincé le matin pour éviter des réactions locales telles qu'un érythème associé ou non à des bulles.
Le mécanisme de phototoxicité présente plusieurs caractéristiques : il peut intervenir chez n'importe quel sujet, la réaction est dose dépendante, localisée aux régions exposées uniquement, elle apparaît dès la première exposition donc il n'y a pas de temps de latence et son évolution est favorable après éviction du produit.

Malgré le passage systémique faible, les rétinoïdes topiques sont formellement déconseillés au cours de la grossesse dû à l'effet tératogène majeur des rétinoïdes par voie orale.

L'effet indésirable propre au PB est une décoloration des textiles (literie et vêtements), ce qui limite son utilisation sur le tronc, et aussi des phanères (cheveux). Cet effet indésirable devra être signalé au patient par le prescripteur.

II.2-Très légère (Grade 1 GEA) : Pratiquement pas de lésion : rares comédons ouverts ou fermés, dispersés et rares papules (45)

Les rétinoïdes locaux (trétinoïne 0,025% ou 0,05% ou adapalène 0,1%) ou le peroxyde de benzoyle sont recommandés à la posologie d'une fois par jour en traitement de première intention (Grade B). Dans le cas d'un échec à 3 mois de traitement, un traitement local qui associe un rétinoïde topique (trétinoïne 0,025% ou 0,05% ou adapalène 0,1%) et du peroxyde de benzoyle est recommandé. La supériorité de l'association rétinoïde et peroxyde de benzoyle sur chacune des substances utilisées séparément a été démontrée (Grade B).

II.3-Légère (Grade 2 GEA):Facilement identifiable ; moins de la moitié du visage est atteinte avec quelques comédons ouverts ou fermés et quelques papulo-pustules

Un traitement local qui associe rétinoïde topique (tretinoïne 0,025% ou 0,05% ou adapalène 0,1%) et peroxyde de benzoyle est recommandé en première intention. (45)

Soit le peroxyde sera appliqué le matin et le rétinoïde le soir tous les jours mais dans ce cas le risque d'irritation est majoré, soit en alternant le soir le rétinoïde et le peroxyde mais les erreurs sont alors plus nombreuses. La spécialité Epiduo® qui associe l'adapalène 0,1 % au peroxyde de benzoyle 2,5 % permet une meilleure observance du traitement par simplification de la prescription.

En cas d'échec du traitement à 3 mois, il sera recommandé, en fonction des préférences du patient mais aussi de la tolérance des traitements locaux et du retentissement sur la qualité de vie:

-soit une intensification du traitement de première intention (changement de molécule et/ou augmentation du dosage et/ou applications plus fréquentes) (accord d'experts). (45)
-soit une association rétinoïdes locaux (trétinoine 0,025% ou 0,05% ou adapalène 0,1%) et antibiothérapie locale ou acide azélaïque et antibiothérapie locale, malgré le faible niveau de preuve de l'efficacité de l'antibiothérapie locale, dans le but de retarder la mise en route d'une antibiothérapie générale dont la pression de sélection s'exerce sur tout l'organisme. (45)

La tolérance des traitements antibiotiques par voie topique est en général bonne. De rares irritations peuvent être rencontrées et sont liées à l'excipient alcoolisé. On déconseillera alors d'appliquer le produit après le rasage ou l'épilation, sur une peau érodée, à proximité de l'œil, de la bouche et des muqueuses.
Des manifestations allergiques sont possibles tel qu'un prurit ou un érythème.

Du fait du risque de résorption transcutanée, la clindamycine est à utiliser avec prudence en cas de colite et d'antécédents de colite. De ce fait, en cas de survenue d'une diarrhée, qui pourrait être le symptôme d'une colite pseudomembraneuse analogue à celles qui ont été décrites après administration orale, le traitement par clindamycine topique doit être interrompu.

P. acnes est le principal agent pathogène impliqué dans le développement de l'acné inflammatoire mais a aussi un rôle dans l'acné non inflammatoire ainsi que dans la comédogenèse. Cependant, d'autres souches bactériennes sont impliquées dans les lésions d'acné : ce sont *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*), isolé dans 50 à 80 % des cas (47) et d'autres germes anaérobies : *Propionibacterium granulosum*, *Peptostreptococcus spp* et *Prevotella spp*. (48)
Compte tenu de la haute prévalence de l'acné au sein de la population générale, la sélection de germes résistants liés à l'utilisation prolongée d'antibiotiques doit être considérée comme un problème de santé publique.
Il a été mis en évidence que les traitements topiques cutanés favorisaient l'émergence de résistances à l'érythromycine et à la clindamycine chez *P .acnes* et chez S. *epidermidis*.
L'émergence de la résistance de *P.acnes* chez des patients qui sont en cours de traitement pour

l'acné a été mise en évidence dans les années 1980. (49)
Il a été mis en évidence que la prévalence de la résistance varie selon la zone géographique et qu'elle est liée à la pression de sélection évaluée par la consommation d'antibiotiques. (50)
Dans le cadre des traitements par voie topique, l'association à l'antibiotique de peroxyde de benzoyle semblerait diminuer le risque d'apparition de bactéries résistantes.
Concernant l'acide azélaïque, ses principaux effets indésirables sont un érythème, une desquamation, une sensation de brûlure ou un prurit, ils sont transitoires et disparaissent souvent malgré la poursuite du traitement. Toutefois, si l'irritation est importante et persiste, il faudra interrompre momentanément le traitement.

-soit un traitement antibiotique par voie orale (doxycycline 100mg/jour ou lymécycline 300mg/jour) associé à un traitement local qui associe rétinoïdes locaux à du peroxyde de benzoyle (Grade B). (45)

Les traitements antibiotiques administrés par voie orale modifient l'ensemble des flores commensales de l'organisme : la flore oro-pharyngé, broncho-pulmonaire, digestive mais aussi au niveau cutanéomuqueux.
L'impact des cyclines sur la flore streptococcique oro-pharyngée, sur les résistances de *E.Coli* et d'autres bactéries de la flore digestive commensale et sur le portage de staphylocoques résistants sur la peau est démontré. (51)
Un traitement au long cours par des cyclines engendre une résistance de *P.acnes* et d'autres germes de la flore cutanée à ces antibiotiques qui est souvent accompagnée de résistance à d'autres familles d'antibiotiques. Par conséquent, l'utilisation des cyclines doit se faire sur une période courte de 3 mois. Cette durée de 3 mois a été déterminée sur le fait que c'est la durée la plus souvent utilisée lors des essais thérapeutiques qui évaluent l'efficacité des cyclines par voie orale.
Trois études ont été effectuées depuis 2007 concernant la prescription de doxycycline à faibles doses mais elles ne permettent pas de démontrer la supériorité de ces schémas thérapeutiques ou leur non infériorité par rapport aux doses usuelles.
Depuis juin 2012, la minocycline n'a plus d'indication dans le traitement de l'acné. En effet, suite au décès d'une jeune femme traitée par minocycline à la suite d'un syndrome d'hypersensibilité, l'ANSM a procédé à une réévaluation du rapport bénéfices/risques de toutes les spécialités qui contiennent de la minocycline. En comparaison aux autres cyclines

disponibles, la minocycline présente un profil de risque défavorable avec notamment un risque de survenue d'atteintes auto-immunes ainsi que des manifestations d'hypersensibilité médicamenteuses de pronostic grave. Ce risque semble plus élevé chez les patients de phototypes foncés.

Cependant, la minocycline a une activité maintenue sur des souches résistantes aux autres cyclines.

Par conséquent, l'ANSM a décidé que le rapport bénéfices/risques ne reste favorable que dans un cadre restreint d'utilisation, c'est à dire chez l'adulte ou l'enfant de plus de 8ans, 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 adapté. De plus, les spécialités contenant de la minocycline sont maintenant soumises à une prescription hospitalière.

A l'exception de ceux liés à la minocycline que l'on vient de décrire précédemment, les effets secondaires des cyclines sont d'intensité en général minime à modérée.

Ils différent d'une cycline à l'autre, et la plupart sont bénins et connus depuis longtemps : (52)

- Troubles digestifs fréquents qui peuvent se manifester par des nausées, des gastralgies, des vomissements, des diarrhées, des candidoses digestives, voire des ulcérations œsophagiennes.

En raison des risques d'atteintes de l'œsophage (notamment pour la doxycycline), il sera important de rappeler au patient les conditions d'administrations de ce médicament : il devra être pris au milieu du repas avec un verre d'eau, au moins 100ml, et au moins une heure avant le coucher.

- Photosensibilisation cutanée fréquente (avec la doxycycline notamment) qui est dose dépendante. Il est donc conseillé d'éviter toute exposition directe au soleil et aux UV pendant toute la durée du traitement. En cas d'apparition de manifestations cutanées telles qu'un érythème, le traitement devra être interrompu.
- Autres effets indésirables rares tels que : anémie hémolytique, leucopénie, thrombopénie, péricardites, réaction allergique.

Les cyclines font l'objet de contre-indications et d'interactions médicamenteuses :

Elles sont contre indiquées en cas d'allergie connue aux antibiotiques de la famille des tétracyclines.

Du fait du risque de coloration permanente des dents et d'hypoplasie de l'émail dentaire, leur emploi doit être évité chez l'enfant de moins de 8 ans et chez la femme enceinte aux 2ème et 3ème trimestres de la grossesse car elles exposent le fœtus au risque de coloration des dents de lait.

Elles sont également contre indiquées au cours de l'allaitement.

L'association des cyclines au rétinoïde par voie orale (isotrétinoïne, acitrétine) est contre indiquée du fait du risque d'hypertension intracrânienne.

Certaines associations aux cyclines font l'objet de précautions d'emploi : (53)

- Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques : on observe une diminution des concentrations plasmatiques de la doxycycline par augmentation de son métabolisme hépatique. Ceci conduit à une surveillance clinique et une éventuelle adaptation de posologie de la doxycycline (administration en 2 prises quotidiennes ou alors augmentation de sa posologie).
- Didanosine : il y a une diminution de l'absorption digestive des cyclines due à une augmentation du pH gastrique par la présence d'un antiacide contenu dans le comprimé de didanosine. Ce médicament devra être pris à distance des cyclines (au moins 2h d'intervalle).
- Sels de fer par voie orale **:** Diminution de l'absorption digestive des cyclines par formation de complexes. Donc les cyclines seront prises à distance de ces médicaments soit au moins 2 h d'intervalle.
- Topiques gastro-intestinaux (sels, oxydes, hydroxydes d'aluminium, de magnésium et de calcium) **:** Diminution de l'absorption digestive des cyclines donc laisser un intervalle de temps de 2h minimum entre la prise de ces médicaments.
- Anticoagulants oraux **:** Augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et donc du risque hémorragique. Le taux de prothrombine et la surveillance de l'INR devront être contrôlés plus fréquemment. En fonction de ces résultats, il faudra éventuellement adapter la posologie de l'anticoagulant oral pendant la durée du traitement par la cycline et après son arrêt.

-soit l'érythromycine orale (1g/jour) mais qui doit être réservée à des situations exceptionnelles comme par exemple lorsqu'il y a un retentissement sur la qualité de vie avec une contre-indication aux cyclines et échec du traitement local bien conduit.
Elle doit être associée à un traitement local qui ne comprend pas d'antibiotique. (45)

L'érythromycine fait partie de la famille des macrolides, c'est un inhibiteur de la CYP 3A4 qui est une enzyme hépatique intervenant dans le métabolisme de nombreux médicaments. Lorsque l'activité de cette enzyme est inhibée, elle ne peut plus métaboliser le médicament qui va alors s'accumuler dans l'organisme. Par conséquent, si la marge thérapeutique de ce médicament est étroite, et qu'il n'y a pas d'autre voie métabolique efficace, il y a un risque élevé de voir apparaître une interaction cliniquement significative.

L'érythromycine est impliquée dans de nombreuses interactions médicamenteuses et elle est contre indiquée en association avec :

- Les alcaloïdes de l'ergot de seigle vasoconstricteurs : risque d'ergotisme avec possibilité de nécrose des extrémités.
- Le cisapride, la mizolastine, pimozide, bépridil, sertindole : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire à type de torsade de pointe.
- La colchicine, la dronédarone, l'ivabradine**,** la ranolazine : augmentation des effets indésirables de ces molécules par inhibition de leur métabolisme.
- La simvastatine : risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse.

D'autres associations sont déconseillées :

- Médicaments dopaminergiques : l'érythromycine augmente les concentrations plasmatique du dopaminergique, ce qui peut conduire à une augmentation de son activité avec des signes de surdosage
- Alfuzosine : risque d'augmentation de ses concentrations plasmatiques et de ses effets indésirables.
- Buspirone : majoration importante de la sédation.
- Carbamazépine
- Immunosuppresseurs (Ciclosporine, Everolimus, Sirolimus,Tacrolimus) : L'érythromycine inhibe leur métabolisme hépatique donc engendre une augmentation importante des concentrations sanguines en immunosuppresseur.

• Ebastine**,** Théophylline et aminophylline**,** Triazolam**,** Toltérodine, Halofantrine, Disopyramide, Luméfrantine + Arthéméther, Quétiapine, Fésotérodine, Irinotécan, Oxycodone.

Compte tenu des nombreuses interactions, l'utilisation de l'érythromycine doit rester exceptionnelle.

Attention, il n'y a pas d'indication à utiliser d'autres antibiotiques que les cyclines ou exceptionnellement l'érythromycine par voie orale dans le traitement de l'acné.

II.4-Moyenne (Grade 3 GEA) : Plus de la moitié de la surface du visage est atteinte. Nombreuses papulo-pustules avec de nombreux comédons ouverts ou fermés et un nodule peut être présent

Selon le retentissement sur la qualité de vie du patient ainsi que ses choix, le traitement de première intention consiste en :

-Soit en traitement local : association rétinoïdes topiques (trétinoine 0,025% ou 0,05% ou adapalène 0,1%) + peroxyde de benzoyle 2,5% (Grade B).

-Soit une antibiothérapie par voie orale (doxycycline 100mg/jour ou lymécycline 300 mg/jour)

-Soit l'érythromycine orale à la posologie d'1g/jour, quand les cyclines sont contre indiquées, en association à des traitements locaux n'appartenant pas aux antibiotiques.

En cas d'échec du traitement à 3 mois, le traitement de seconde intention qui est recommandé est l'isotrétinoïne orale (au moins 0,5mg/kg/jour en traitement d'attaque et jusqu'à une dose cumulée comprise entre 120 et 150 mg/kg) (Grade A). En raison de son profil de risque, notamment tératogène, ce médicament doit être prescrit dans un cadre fortement sécurisé. (45)

Outre son potentiel tératogène, l'isotrétinoïne possède de nombreux effets secondaires. Ceux-ci sont à la fois cliniques avec des troubles cutanéomuqueux, ostéo-ligamentaires, musculaires, et psychiatriques, mais ils sont aussi biologiques avec des anomalies hépatiques et lipidiques.

Cliniques

- Cutanéomuqueux

Dans une publication qui réunit les données de tolérance de deux essais cliniques (N=369), l'évolution des effets cutanéomuqueux au cours du traitement par isotrétinoïne à la posologie de 1 mg/kg/jour était la suivante :

	Érythème facial	Sécheresse oculaire	Sécheresse nasale	Sécheresse cutanée	Chéilite
ETAT BASAL	14,3	8	4,3	25,3	25,7
SEMAINE 2	31,3	32,8	40,3	87,3	96,3
SEMAINE 4	35,7	37,4	49	91,6	98,3
SEMAINE 8	31,4	43,5	46,1	86,7	97,4
SEMAINE 12	28,7	40,3	39,5	79,8	96,5
SEMAINE 16	25,3	37,8	37,3	71,4	95,4
SEMAINE 20	20	32,5	31,4	60,4	89,8
Durée des signes en % de la durée totale de traitement	34,1	35,3	19,8	77	95,8

Tableau 13 : pourcentage de sujets présentant des signes cutanéomuqueux sous isotrétinoïne orale à la posologie de 1 mg/kg/jour

On remarque donc l'apparition dès la deuxième semaine de signes cutanéomuqueux d'imprégnation rétinoïde avec un maximum qui se situe entre les semaines 8 et 12 accompagnée d'une diminution relative du pourcentage de sujets atteints en fin de traitement. La chéilite et la sécheresse cutanée persistent pendant les ¾ de la durée du traitement. (54)

En début de traitement, des aggravations importantes de l'acné peuvent être observées, ce qui conduit à réduire les doses voire à arrêter le traitement. Ces aggravations sembleraient plus fréquentes chez le sujet masculin de moins de 20 ans et qui a une acné à prédominance rétentionnelle. Ces poussées de lésions acnéiques apparaissent au cours des 3 à 5 premières

semaines de traitement. Dans ces cas il faut débuter le traitement à des doses inférieures à 0,5mg/kg/jour afin de limiter le risque d'apparition de la poussée inflammatoire et ceci sur une courte période. (55)

Les poussées mineures peuvent régresser de façon spontanée et ne nécessitent pas d'arrêt ou de changement de dose.

Une étude a été menée afin de savoir si une dose initiale inférieure à 0,5mg/kg pouvait diminuer la fréquence des poussées d'acné qui surviennent lors du premier mois de traitement par isotrétinoïne.

123 patients acnéiques ont reçu une dose initiale inférieure à 0,2mg/kg et ont été comparés de façon rétrospective à 142 patients traités à la dose de départ de 0,5mg/kg/j. Dans les deux groupes, la dose a été augmentée progressivement jusqu'à la dose quotidienne maximum qui peut être tolérée par le patient sans dépasser la dose d'1 mg/kg. La fréquence des poussées d'acné lors des quatre premières semaines de traitement était plus faible dans le groupe qui commençait le traitement par des doses plus faibles d'isotrétinoïne, en comparaison à des doses classiques. ($p = 0,0415$). Par conséquent, les poussées initiales d'acné pourraient être réduites en commençant le traitement à une dose plus faible soit inférieure à 0,2 mg/kg/jour. (56)

Les effets cutanéomuqueux sont les plus fréquents, ils dépendent de la dose, sont retrouvés chez presque tous les patients. Ils sont indissociables de l'effet thérapeutique. En effet, l'isotrétinoïne diminue la sécrétion sébacée tant dans les zones que l'on souhaite traiter que dans les autres. Ces effets sont rapidement réversibles à l'arrêt du traitement, prévisibles et leur impact sur la qualité de vie des patients nécessite une prescription systématique de soins adaptés voire une diminution de posologie de l'isotrétinoïne.

On les retrouve au niveau de plusieurs muqueuses :

-Muqueuse oculaire :

Une sécheresse oculaire, des opacités cornéennes, une diminution de la vision nocturne ainsi que des kératites peuvent apparaître sous traitement par isotrétinoïne mais disparaissent en général à l'arrêt du traitement. L'application de pommade ophtalmique lubrifiante ou de larmes artificielles doit être recommandée afin de prévenir la sécheresse oculaire. Pendant la durée du traitement il est déconseillé de porter des lentilles de contact, on conseillera donc le port de lunettes de vue.

Les patients qui souffrent de troubles de la vision devront être orientés vers un ophtalmologue. L'arrêt du traitement est parfois nécessaire.

-Muqueuse nasale : une sécheresse de la muqueuse nasale est habituelle et peut provoquer des saignements. Une pommade émolliente antibiotique est à appliquer dans les narines car la sécheresse peut favoriser une colonisation par un staphylocoque doré.

-Muqueuse labiale : les lèvres deviennent sèches c'est ce que l'on appelle la chéilite. Un stick labial devra être appliqué plusieurs fois par jour pour limiter les sécheresses extrêmes pouvant aller jusqu'à une fissuration des lèvres.

-Sécheresse cutanée **:** le dessèchement de la peau peut se manifester par un prurit, une desquamation, un érythème facial, afin de le prévenir une crème hydratante devra être prescrite. Il faudra éviter l'exposition intense au soleil ou aux rayons UV, et dans le cas contraire une crème solaire avec un indice de protection (SPF supérieur ou égal à 15) devra être utilisée.

Des chéloïdes peuvent se développer après dermabrasion ou traitement par laser si l'arrêt du traitement par isotrétinoïne est trop précoce c'est à dire moins de 6 mois.

- Ostéo-ligamentaire.

L'isotrétinoïne étant un dérivé de la vitamine A, l'hypervitaminose A est responsable d'une soudure prématurée des cartilages de conjugaison, de calcifications ligamentaires, d'une hyperostose périostée et une ostéoporose.

Ces effets ont été rapportés pour des doses élevées d'isotrétinoïne non utilisées actuellement (de l'ordre de 2mg/kg/jour). Le risque d'ostéoporose devra être envisagé et dépisté chez des patients qui sont sous corticothérapie. (57)

- Musculaires

En cas d'effort musculaire intense associé, l'isotrétinoïne peut entraîner des myalgies intenses et une augmentation des enzymes musculaires, les créatines phosphokinases (CPK), parfois très importante. Les manifestations musculaires correspondent à des crampes, contractures, courbatures et parfois torticolis et sont rapidement réversibles après l'arrêt du traitement.

- Gastro-intestinaux

Le traitement par isotrétinoïne a été associé à des poussées de maladies inflammatoires digestives, notamment des iléites régionales, chez des patients sans antécédents digestifs. Par conséquent, l'isotrétinoïne doit immédiatement être interrompue chez les patients qui présentent une diarrhée hémorragique.

- Psychiatriques

Des cas de dépression, de 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.

Biologiques.

-Anomalies Hépatiques : (57)

Des élévations transitoires et réversibles des transaminases hépatiques ont été observées dans 5 à 10% des cas. Cette augmentation est réversible à l'arrêt du traitement ou après diminution des doses d'isotrétinoïne. D'après les avis spécialisés, si cette augmentation est inférieure à 3 fois la normale, la réduction de la posologie est indispensable et le contrôle se fait tous les 15 jours. En cas de persistance de taux élevés, l'avis spécialisé et l'arrêt sont nécessaires. Dans le cas où le taux de transaminases est supérieur à 3 fois la normale, l'arrêt de l'isotrétinoïne est recommandé et le patient est placé en milieu spécialisé.

Avant la mise en place du traitement, le patient devra réaliser un bilan hépatique**,** à jeun, dosant les enzymes hépatiques ASAT et ALAT qui devra être normal pour initier le traitement. Puis une surveillance régulière des transaminases et des gammas Glutamyltransférases (γ GT) devra être effectuée, à la fin du premier mois de traitement puis ensuite tous les 2 ou 3 mois. Ces dosages devront être plus rapprochés chez des patients à risque tels que les patients alcooliques.

Rappelons les normes biologiques :

Limites supérieures de référence	Hommes	Femmes
Se Gamma Glutamyltransférase (GGT)	<55 UI/L	<38 UI/L
Se Alanine Aminotransférase (ALAT)	<45 UI/L	<34 UI/L
Se Aspartate Aminotransférase (ASAT)	<35 UI/L	<35 UI/L

Tableau 14: Valeurs usuelles des activités enzymatiques hépatiques

-Hyperlipidémies :

Les lipides sanguins doivent être contrôlés à jeun, avant puis un mois après le début du traitement et par la suite tous les 3 mois.

Une hypercholestérolémie et/ou une triglycéridémie peuvent être retrouvées dans 10 à 20% des cas. (57)

Ces élévations sont en général modérées et se normalisent après une réduction de posologie et un régime alimentaire. Dans le cas contraire, un hypolipémiant devra être prescrit. Si malgré la prescription d'un hypolipémiant, l'élévation des triglycérides persiste le traitement doit être arrêté. En effet, des taux de triglycérides supérieurs à 8g/L (ou 9mmol/L) peuvent être associés à des pancréatites aiguës parfois fatales. L'hypercholestérolémie est retrouvée lors de l'utilisation de fortes posologies et chez les patients à risque, c'est à dire ceux qui présentent une dyslipidémie familiale, un diabète, une obésité, ceux qui sont alcooliques.

La présence d'une hyperlipidémie représente une contre-indication au traitement par isotrétinoïne.

Rappelons les normes biologiques lipidiques :

Se Cholestérol total	4,10 -5,20 mmol/L	1,6-2,0 g/L
Se Triglycérides	0,4-1,7 mmol/L	0,35-1,5 g/L

Tableau 15 : Bilan lipidique normal chez un patient sans facteur de risque

Chez 369 sujets traités par 1 mg/kg/jour d'isotrétinoïne sur une période de 20 semaines, les taux plasmatiques de triglycérides évoluent de la façon suivante :

	N sujets	Triglycéridémie mg/dL (moyenne)
État basal	300	96,3
Semaine 2	282	149,5
Semaine 4	284	155,7
Semaine 8	75	214
Semaine 12	71	206
Semaine 16	57	168,9
Semaine 20	273	164,5

Tableau 16 : Évolution des taux plasmatiques de triglycérides chez 369 sujets traités par 1mg/kg/jour d'isotrétinoïne

Le cholestérol total s'élève de façon plus modéré de 14% par rapport à la valeur de référence. (54)

L'isotrétinoïne est contre indiquée chez les femmes enceintes et qui allaitent et chez la femme en âge de procréer sauf si toutes les conditions du Programme de Prévention de la Grossesse sont remplies.

Elle est également contre indiquée dans les cas suivants : (58)

-Insuffisance Hépatique

-Hyperlipidémie

-Hypervitaminose A

-Hypersensibilité à l'isotrétinoïne ou à l'un des excipients contenus dans la spécialité dont le principe actif est l'isotrétinoïne.

-Association avec les cyclines car risque d'hypertension intracrânienne.

-Patients allergiques à l'arachide ou au soja.

II.5-Acné sévère (Grade 4 GEA) : Tout le visage est atteint, couvert de nombreuses papulo-pustules avec des comédons ouverts ou fermés et rares nodules

Dans ce cas, le traitement de première intention associe un antibiotique par voie orale (doycycline 100mg/jour ou lymécycline 300mg/jour) et un traitement par voie locale avec rétinoïde topique + peroxyde de benzoyle (Grade B). (45)

En cas d'échec à 3 mois, l'isotrétinoïne orale est recommandée selon les mêmes posologies que citées précédemment. En cas de récidive rapide ou en cas de risque cicatriciel important, le traitement de deuxième intention pourra être débuté avant la fin des 3 mois du traitement de première intention. (45)

II.6-Acné très sévère (Grade 5 GEA) : Tout le visage est recouvert de nodules et l'acné est très inflammatoire

L'isotrétinoïne orale est recommandée en première intention à la posologie d'au moins 0,5mg/kg/jour en traitement d'attaque et jusqu'à une dose cumulée comprise entre 120 et 150 mg/kg) (45)

Dans le but de diminuer le risque de poussées inflammatoires sévères qui peuvent survenir en début de traitement par isotrétinoïne orale, il pourra être proposé un acte de microchirurgie pour évacuer les lésions rétentionnelles (accords d'experts).

De plus, pour les formes d'acné qui ont une composante rétentionnelle importante, l'isotrétinoïne devra être utilisée à doses plus faibles, entre 0,2 à 0,3 mg/kg/jour afin de limiter les risques d'exacerbation aiguë type acné fulminant (Accords d'experts).

III-Focus sur deux molécules : l'ISOTRETINOINE ORALE et DIANE 35® : Mises en garde spéciales et surveillance renforcée

III.1-L'isotrétinoïne orale

En janvier 2011, l'ANSM a publié une liste de 77 médicaments sous surveillance, et parmi eux l'isotrétinoïne orale, avec comme objet du suivi la mention suivante : « Enquête en raison du risque tératogène et des problèmes psychiatriques ». Cette décision nécessite explications et commentaires.

Cette molécule utilisée par voie orale est le seul traitement anti-acnéique qui a montré une efficacité rémanente avec un bénéfice qui persiste après l'arrêt pour un grand nombre de patients. Toutefois elle entraîne de nombreux effets indésirables. Son profil de sécurité d'emploi fait l'objet d'une surveillance renforcée à cause de deux risques majeurs :

- un risque tératogène connu. En effet, l'isotrétinoïne provoque des anomalies congénitales graves qui peuvent être létales chez l'enfant à naître après exposition pendant la grossesse. Parmi ces anomalies, des malformations externes sont possibles : oreilles absentes ou d'insertion basse, une grosse tête et un petit menton, des anomalies oculaires ou encore des malformations du palais. Ces malformations sont souvent associées à des malformations internes qui touchent le cœur, le thymus, le système nerveux et la glande parathyroïde. Le risque de malformations est estimé à 30%. (59)

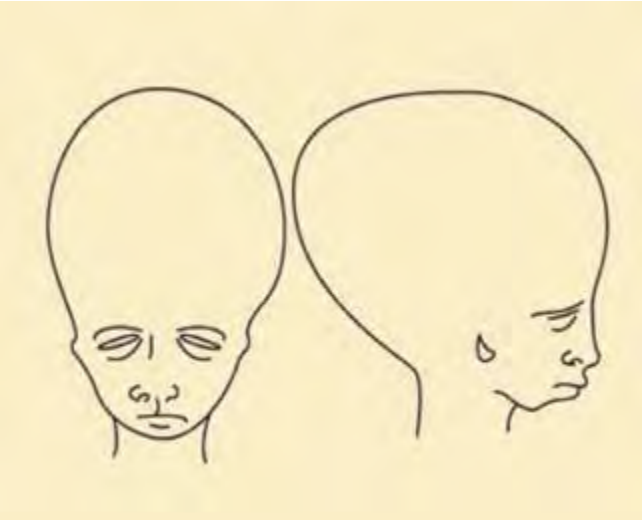

Figure 23 : Schéma des malformations externes possibles suite à une grossesse survenue lors d'un traitement par isotrétinoïne.
(http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/9eeba4b0277f55f0dd3b1f221b8948f9.pdf)

- un risque psychiatrique potentiel bien qu'à ce jour la relation entre la prise d'isotrétinoïne et la survenue de troubles psychiatriques ne soit pas établie au niveau populationnel.

III.1.1-Risque tératogène

Le caractère tératogène de cette molécule a conduit à la mise en place en France dès 1997 d'un Programme de Prévention des Grossesses (PPG) et d'une surveillance spécifique.

Cette molécule est formellement contre indiquée chez les femmes enceintes et chez les femmes en âge de procréer sauf si toutes les conditions du « Programme de Prévention de la Grossesse » (PPG) sont remplies, à savoir :

- La patiente présente une acné sévère résistante au traitement par antibiothérapie générale associé à un topique et ceci bien mené.
- Elle comprend le risque tératogène.
- Elle comprend la nécessité d'un suivi tous les mois.
- Elle comprend et accepte la mise en place d'une contraception efficace qui doit débuter 4 semaines avant le début du traitement, se prolonger pendant toute la durée du traitement et ce jusqu'à 5 semaines après l'arrêt du traitement. Il faut au moins une et dans l'idéal deux méthodes contraceptives complémentaires dont une au moins est mécanique soit par exemple un œstroprogestatif ou un dispositif intra utérin + une contraception locale.
- La patiente doit être capable d'appliquer les mesures de contraception efficace qui lui sont prescrites.
- Elle comprend et accepte de réaliser un test de grossesse sérologique avant le début, toutes les 4 semaines et 5 semaines après la fin du traitement.
- Elle doit reconnaître avoir compris les risques et les précautions à prendre lorsqu'on utilise ce médicament.

Ces conditions concernent aussi les femmes qui déclarent ne pas avoir d'activité sexuelle mais qui sont en âge de procréer.

Malgré la mise en place de ce programme, les résultats d'une 4ème enquête nationale de pharmacovigilance réalisée de janvier 2003 à décembre 2006 ont montré une augmentation de l'incidence des grossesses exposées à l'isotrétinoïne, avec 147 notifications sur cette période, par rapport à l'enquête précédente qui avait été réalisée entre janvier 1999 et décembre 2002.

Suite à cette enquête, le PPG a été renforcé par l'Afssaps en 2009. Les nouvelles mesures de minimisation du risque mises en place le 28 mai 2009 ont été ciblées sur les conditions de prescription et de délivrance : toutes les patientes qui sont en âge de procréer doivent recevoir un carnet patiente qui rappelle toutes les conditions du PPG. Ce carnet rappelle la nécessité d'utiliser une contraception efficace depuis au moins 4 semaines, de présenter un test sérologique de grossesse négatif et réalisé dans les 3 jours précédant la première prescription. (60)

Par conséquent, pour toute prescription et délivrance d'isotrétinoïne, toutes les conditions suivantes devront être remplies :

- Les patientes doivent présenter leur carnet à chaque consultation et à chaque délivrance.
- Le carnet patiente doit présenter les dates et les résultats des tests de grossesse.
- Avant toute délivrance le pharmacien doit s'assurer que le carnet patiente précise la date du test de grossesse, que l'ordonnance date de moins de 7 jours et il ne doit pas délivrer le médicament si ces conditions ne sont pas remplies.
- Avant toute prescription, l'accord de soins et de contraception doit avoir été lu, compris ainsi que signé par la patiente et un exemplaire doit être conservé dans le carnet patiente.

Ce carnet patiente est disponible sur le site de l'ANSM, mais il doit être distribué par les laboratoires qui commercialisent l'isotrétinoïne et sa présentation est obligatoire pour toute prescription et toute délivrance chez une femme qui est en âge de procréer depuis le 15 mars 2010. (61)

Deux études récentes réalisées à partir des données de l'assurance maladie ont mis en évidence un respect insuffisant des conditions de prescription et de délivrance de l'isotrétinoïne. La première étude menée à partir des données de l'assurance maladie entre 2007 et 2013 montre un non-respect de la prescription de cette molécule en 2ème intention dans 1 cas sur 2.

La seconde étude réalisée sur la même période ne retrouve pas de test de grossesse à l'instauration du traitement dans 1 cas sur 3 comme ce qui est mentionné dans l'autorisation de mise sur le marché, et les résultats de cette étude sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Respect de l'AMM (réalisation d'un test de grossesse sanguin dans les 3 jours précédant la prescription et délivrance dans les 7 jours suivant la prescription)	**Résultats de l'étude de cohorte**
A l'instauration du traitement	Aucun test réalisé chez 37% des patientes
Au cours du traitement	68% des patientes n'ont pas fait tous les tests mensuels
Après l'arrêt du traitement	Aucun test réalisé chez 86% des patientes.

Tableau 17: Résultats de l'étude des prescriptions de l'isotrétinoïne orale en France : période 2007-2013.

Suite aux résultats de ces deux études, l'ANSM a décidé de restreindre les conditions de prescription et de délivrance de l'isotrétinoïne orale ainsi que de renforcer les mesures de minimisation des risques : la prescription initiale est désormais réservée aux dermatologues depuis le 20 avril 2015, toutefois les renouvellements de prescription peuvent être effectués par tout médecin.

A ce jour, le PPG prévoit que la prescription et la délivrance se fasse uniquement sur présentation du carnet patiente et dans les conditions suivantes :

- Recueil de l'accord de soins et de contraception et remise du carnet patiente complété avant la première prescription.
- Réalisation d'un test de grossesse en laboratoire avec résultat négatif dans les 3 jours qui précédent chaque prescription et 5 semaines après l'arrêt du traitement.
- Ordonnance limitée à un mois de traitement.
- Délivrance dans les 7 jours suivant la prescription.
- Délivrance après vérification de l'ensemble des mentions obligatoires devant figurer sur le carnet patiente (formulaire d'accords de soin et de contraception complété et signé par la patiente, date et résultat du test de grossesse sérologique négatif).
- Mention de la date de délivrance sur le carnet patiente. (62)

Dans le but de renforcer le bon usage de l'isotrétinoïne orale, tous les documents de minimisation des risques, mis à la disposition des professionnels de santé (prescripteurs et dispensateurs), ont été optimisés et harmonisés :

- le guide du médecin pour la prescription.
- le guide du pharmacien pour la délivrance.
- la brochure d'information qui est destinée aux femmes traitées par ce médicament (comportant un carnet patiente de suivi, un formulaire d'accord de soins et de contraception et des informations sur la contraception).
- la brochure d'information destinée aux hommes qui sont traités par ce médicament. (63)

III.1.2-Risque psychiatrique

Depuis les débuts du traitement de l'acné par isotrétinoïne, le rôle de cette molécule dans la survenue de troubles psychiques est discuté. Cette discussion a été largement médiatisée ces dernières années après la survenue de quelques suicides sous isotrétinoïne ou après la prise d'isotrétinoïne sans qu'aucun lien de cause à effet n'ait été clairement démontré.

III.1.2.1-Epidémiologie des troubles psychiques pendant un traitement par isotrétinoïne

La discussion est centrée plus sur la nature d'un éventuel lien entre isotrétinoïne et dépression que sur le nombre de cas.

Actuellement il n'y a pas d'argument qui permet de démontrer à l'échelle de la population une corrélation entre la prise d'isotrétinoïne et la survenue de suicide ou même de syndrome dépressif. (64)

Plusieurs études ont été publiées dans la littérature scientifique et une seule, la plus récente, celle d'Azoulay et collaborateurs est la seule qui conclut à une augmentation significative du nombre de dépressions chez des patients sous isotrétinoïne orale. Cette étude a été réalisée en 2008 à partir des données de remboursement de l'assurance maladie du Québec. Toutefois cette étude présente une méthodologie très contestable car elle ne présente pas l'incidence de la dépression chez une population d'acnéiques contrôles c'est à dire non traités par isotrétinoïne. (65)

Nous nous limitons à la période de la vie qui est l'adolescence dans ce paragraphe car c'est à ce moment-là que la prescription d'isotrétinoïne est la plus fréquente.

Dans un article paru dans le Journal of Investigative Dermatology, qui a fait l'objet d'un éditorial dans le même journal, Jon Anders Halvorsen *et al* ont questionné 3775 adolescents.

Parmi eux, 493 déclaraient une acné nécessitant une prise en charge médicamenteuse.

Chez 10,9% des sujets interrogés, des idées suicidaires étaient rapportées :
-9,5% de ceux qui n'avaient pas d'acné ou présentaient une acné légère.
-18,6% de ceux qui avaient une acné modérée.
-24,1% de ceux qui avaient une acné nécessitant une prise en charge. (66)
Par conséquent, les auteurs concluent que le risque d'idées suicidaires est clairement lié à l'acné mais qu'il n'est probablement pas dû à l'isotrétinoïne.
Dans un article qui a été publié dans le British Journal of Dermatology, Emily MacGrath *et al* ont réalisé une étude prospective sur les effets de l'isotrétinoïne sur la qualité de vie et les symptômes dépressifs. (67)
L'étude comportait 65 patients sous isotrétinoïne, 31 sous antibiotiques et 94 témoins pendant 3 mois. Les résultats étaient les suivants : la qualité de vie était considérablement améliorée chez les patients sous isotrétinoïne et surtout s'ils avaient des symptômes dépressifs aigus avant le début du traitement. Aucune aggravation dépressive n'a été notée.
Enfin, une autre étude menée par Anders Sundstrom *et al* a été réalisée sur 5 756 patients de 15 à 49 ans qui avaient été traités par isotrétinoïne pour une acné sévère : une augmentation du risque de tentative de suicide a été notée jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement par isotrétinoïne, mais ce risque était aussi augmenté avant le début du traitement et un risque supplémentaire dû à l'isotrétinoïne ne pouvait pas être retenu. (68)
Entre 1986 et avril 2010, 26 cas de suicides ont été déclarés à l'ANSM chez des patients sous isotrétinoïne sans qu'un lien de cause à effet n'ait pu être démontré. Parallèlement, environ 100 000 patients (autant d'hommes que de femmes) sont traités chaque année en France par l'isotrétinoïne soit plus de 2 millions de patients depuis la commercialisation de la molécule. Environ 45% des patients sont âgés de 14 à 19 ans. Selon les données de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), en 2002 le taux de suicide par an en France métropolitaine était de 17,8 pour 100 000 habitants. Sachant que pour la population dans laquelle se situent la majorité des patients traités par isotrétinoïne, l'incidence des décès par suicide est de 7,6 pour 100 000 habitants pour les 15-24 ans et de 16,4 pour 100 000 habitants pour les 25-34 ans. Par conséquent, le taux de suicide sous traitement par isotrétinoïne est donc plus faible que dans une population identique non traitée. (69)

III.1.2.2-Impact psychologique de l'acné

Le visage, qui représente la zone la plus touchée par l'acné, est immédiatement visible. C'est la partie du corps qui est exposée aux autres et donc s'affiche malgré soi.

L'acné a un impact psychologique négatif car elle engendre une image de soi altérée, une estime de soi diminuée, des sentiments de colère, de frustration, de honte (assez spécifique de l'acné et corrélé à la sévérité). Mais l'acné engendre aussi des conséquences psychosociales : une gêne dans les relations affectives et sociales liée au sentiment d'être jugé, des difficultés à faire face aux situations par manque de confiance en soi, une moindre assurance dans sa présentation avec un possible retentissement scolaire et des comportements qui en résultent tels que : situations d'évitement (moins d'apparition en public), camouflage avec du maquillage... (70)

III.1.2.3-Psychologie de l'adolescent

N'importe quel sujet a un fonctionnement émotionnel qui évolue de l'enfance à l'âge adulte, mais celui de l'adolescent est particulièrement marqué du fait des métamorphoses physiques et psychiques.

A l'adolescence il existe un risque de « menace dépressive » lié au « deuil de l'enfance » qui correspond à une suite de pertes (corps d'enfant, stable, à la fois fille et garçon) et au passage à un corps transformé physiquement et sexuellement. Ces pertes et ruptures expliquent les variations négatives de l'humeur, les angoisses de séparation, certaines conduites d'opposition et des conduites addictives qui « tentent de combler le manque ». (71)

Il est important de distinguer les affects dépressifs décrits précédemment, classiquement « dits normaux » au moment de l'adolescence car ils sont temporaires, de troubles constitués et chroniques et notamment d'épisodes dépressifs majeurs, qui sont pourvoyeurs de passage à l'acte suicidaire.

L'entourage familial ou soignant sous-estime souvent ce risque de tentative de suicide sous prétexte de « la crise de l'adolescence » alors qu'il est pourtant important : en effet 6,5% des élèves de l'enseignement secondaire ont fait une tentative de suicide.

Nous allons donc voir les caractéristiques de la dépression à l'adolescence :

- l'humeur dépressive est une humeur à cran, c'est à dire que l'adolescent « s'emporte pour rien ».
- sur le plan cognitif, il y a une baisse de l'estime de soi marquée, une déconsidération

par rapport à la scolarité, des sentiments de culpabilité.

- sur le plan somatique, on retrouve des symptômes physiques tels que des perturbations du sommeil ou de l'appétit, un manque de prise de poids par rapport à la courbe attendue, et des plaintes somatiques avec des préoccupations corporelles ou hypocondriaques qui peuvent dissimuler la dépression.
- sur le plan comportemental, la clinique est bruyante et entraîne des risques tels que addictions, conduites sexuelles à risque, fugues, hostilité...

Ce syndrome dépressif est rarement isolé et est associé à un trouble anxieux (25 à 50 %) ou un trouble du comportement (oppositionnel, agitateur, 10%) et le risque majeur est le suicide.

Par conséquent, il est primordial :

- de déceler dans leur intensité et leur répétition les aspects de nature dépressive qui sont : l'ennui, la morosité (« rien ne sert à rien »), le regard dévalorisant porté sur soi-même (symptôme type de l'état dépressif), dans le but d'évaluer le risque.
- d'interroger le patient sur d'éventuels sentiments de désespoir voire même d'idées suicidaires.

III.1.2.4-Aspects biologiques

Sur le plan biologique, on trouve dans le cerveau des récepteurs aux rétinoïdes (RAR et RXR) (72) et des manifestations neuropsychiques représentent des signes d'intoxication à la vitamine A. Par conséquent, il existe une possibilité théorique que les rétinoïdes synthétiques tels que l'isotrétinoïne aient des effets psychiques. Cependant, la majorité des travaux physiopathologiques ont été réalisés sur des rongeurs et leur extrapolation à l'homme est aléatoire.

Le stress active le système nerveux sympathique et les terminaisons nerveuses libèrent des neurotransmetteurs. Au cours de l'acné, la CRH et la substance P sont libérés. Ils induisent une inflammation neurogène, des troubles du système immunitaire ainsi qu'une hypersécrétion sébacée et favorisent donc l'aggravation de l'acné. (73)

Le stress entraîne des effets biologiques et cliniques qui sont d'autant plus importants lorsque ce dernier survient sur un terrain anxiodépressif. De plus, la comorbidité psychiatrique est tellement élevée pendant l'acné qu'il est difficile de comprendre si ce sont les troubles psychiques qui favorisent l'aggravation de l'acné ou alors si l'acné aggrave les troubles

psychiques. Il subsiste probablement un cercle vicieux qui s'auto-entretient mais traiter une dépression est fondamental au cours d'une acné.

III.1.2.5-Suivi psychologique des patients

Le dermatologue doit, au cours d'une rencontre attentive, empathique, avec le patient acnéique, repérer les signes cliniques en faveur d'un trouble dépressif, rechercher des antécédents et d'éventuels conflits familiaux et rechercher des conduites à risque comme des addictions afin de conseiller une prise en charge.

Il doit éventuellement conseiller les patients sur leur « hygiène de vie » si elle leur paraît perturbée.

Le dermatologue pourra juger nécessaire d'adresser les patients acnéiques vers des pédopsychiatres ou des psychiatres d'adultes afin de déterminer la meilleure approche thérapeutique (psychothérapie et/ou psychotropes).

La mise en place d'un outil permettant aux dermatologues de rechercher et de mesurer l'intensité de symptômes dépressifs est jugée nécessaire. Cet outil est adapté de l'Adolescent Depression Rating Scale (ADRS) (auto-évaluation simple et rapide, avec 10 items auxquels l'adolescent doit répondre par oui si c'est ce qu'il ressent au moment présent ou non si cela ne correspond pas)

Le dermatologue doit engager un dialogue avec le patient sur son humeur au quotidien afin de repérer certaines affirmations listées ci-dessous qui permettront d'évaluer son état psychologique :

- «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 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, je n'y arrive pas» (74)

Le dermatologue doit participer à la recherche d'une souffrance psychique voire même d'une pathologie psychiatrique afin de juger le risque suicidaire.
Il est important de souligner que de ne pas prescrire l'isotrétinoïne à un adolescent parce qu'il est dépressif peut être dangereux. En effet, cela peut accroître la sévérité de la dépression et conduire au passage à l'acte, tant l'acné est un facteur potentiellement aggravant ou déclenchant de la dépression.

III.1.2.6-Évolution des mesures appliquées en France sur le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et la notice du patient

Suite aux cas de suicides sous traitement par isotrétinoïne, 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 RCP et la notice destinée au patient, respectivement en 1989, 1997, 1998, 2004 et 2006.

Date	Évolution du RCP	Évolution de la notice du patient
1989	Rectificatif d'AMM du Roaccutane avec introduction **des troubles neuropsychiques** (Vidal 1990) : Ajout dans la rubrique « Effets Indésirables » : « de rares observations de troubles neuropsychiques ont été signalées (troubles du comportement, syndrome dépressif, crises convulsives) »	
1997	Rectificatif d'AMM du Roaccutane avec introduction **des tentatives de suicide** (Vidal 1998) : Modification rubrique « Effets Indésirables » : « de rares observations de troubles neuropsychiques ont été signalées (trouble du comportement, syndrome dépressif, crises convulsives, tentative de suicide) »	
1998	Rectificatif d'AMM du Roaccutane avec introduction **des suicides** et précautions d'emploi (Vidal 1999) : Ajout dans la rubrique « Précautions d'emploi » : « des dépressions, des troubles	Rubrique « Précautions d'emploi » : « 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

	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 » <u>Modification rubrique « Effets Indésirables » :</u> « de rares observations de troubles neuropsychiques ont été signalées (troubles du comportement, syndrome dépressif, crises convulsives, tentative de suicide, suicides) »	impératif de prévenir votre médecin. Celui-ci pourra évaluer les troubles que vous présentez et ainsi juger de la nécessité de poursuivre le traitement » <u>Rubrique « Effets Indésirables » :</u> « rares troubles neuropsychiques : troubles du comportement, syndrome dépressif, convulsions, suicide ou tentative de suicide »
2004	Rectificatif d'AMM du Roaccutane et ses génériques, suite à la **réévaluation européenne** (Vidal 2005) : <u>Modification rubrique « Mises en garde et précautions d'emploi » :</u> « Des dépressions, des symptômes psychotiques, rarement des tentatives de suicide et des 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 ». <u>Modifications rubrique « Effets indésirables » :</u> Troubles psychiatriques : Rare (>1/10 000, <1/1000) Dépression Très rare (<1 /10 000) Troubles du comportement, manifestations psychotiques, tentatives de suicide, suicide.	<u>Rubrique « Mises en garde et Précautions d'emploi » :</u> « 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 décider l'arrêt du traitement. L'arrêt de l'isotrétinoïne n'étant pas toujours suffisant pour faire régresser les symptômes, un avis psychiatrique ou psychologique ultérieur peut être nécessaire ».
2005-2006	Rectificatif d'AMM du Roaccutane (Vidal 2006) puis en 2006 pour les génériques, suite	<u>Rubrique « Mises en garde et Précautions d'emploi » :</u>

	à une **nouvelle révision de l'information** : <u>Rubrique « Mises en garde et Précautions d'emploi » :</u> « 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 d'isotrétinoïne peut cependant être insuffisante pour maîtriser les symptômes et un bilan psychiatrique ou psychologique complémentaire peut alors être nécessaire. » <u>Modification rubrique « Effets Indésirables » :</u> 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.	« 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 l'isotrétinoïne, 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 l'isotrétinoïne n'étant pas toujours suffisant pour faire régresser les symptômes, un avis psychiatrique ou psychologique ultérieur peut être nécessaire ». <u>Rubrique « Effets Indésirables graves » :</u> « 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 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.

		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. 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 ».

Tableau 18 : Évolutions des mesures appliquées en France sur le RCP et la notice patient de l'isotrétinoïne orale (75)

III.2-Diane 35® et ses génériques

III.2.1-Éléments de contexte

Diane 35 a obtenu son AMM en France en 1987 dans le traitement de l'acné chez la femme dont l'efficacité est modérée et ne s'observe qu'après plusieurs mois de traitement.

Diane 35 est une association d'un anti-androgène (l'acétate de cyprotérone dosé à 2mg) et d'un œstrogène (l'éthinylestradiol dosé à 35µg). Sa composition lui confère deux propriétés à savoir :

- l'effet spécifique anti-androgènique de l'acétate de cyprotérone par inhibition compétitive de la liaison de la 5 alpha dihydrotestostérone au récepteur cytosolique des cellules cibles, qui freine la production et l'excrétion de sébum. L'acétate de cyprotérone n'a pas d'action œstrogénique mais un effet anti-œstrogène.
- L'effet trophique sur l'endomètre et l'action anti gonadotrope de l'éthinylestradiol.

Les premiers génériques de Diane 35 ont été mis sur le marché en France en 2003.

Les mises en garde sur le risque thromboembolique veineux et artériel sont inscrites dans le RCP depuis 1997 et ont été actualisées en 1998 puis en 2011.

En décembre 2011, l'ANSM a enclenché la réévaluation des médicaments dont l'AMM est antérieure à 2005. Dans ce cadre, l'ANSM a réévalué la place de Diane 35 et de ses génériques en France. Les laboratoires Bayer qui commercialisent Diane ont fourni à l'ANSM des données d'efficacité anti-acnéique et anti-ovulatoire ainsi que des données de sécurité d'emploi. A l'issue de cette réévaluation, l'ANSM juge que le rapport bénéfice/risque est défavorable en raison d'une efficacité modeste du médicament dans l'acné au regard du risque d'événements thromboemboliques et la survenue de grossesses non souhaitées. Rappelons que l'ANSM a réévalué le rapport bénéfice/risque de Diane 35® dans sa seule indication autorisée qui est le « traitement de l'acné chez la femme : l'efficacité est modérée et ne s'observe qu'après plusieurs mois de traitement. »

En effet, en 2011, Lidegaard a publié des données observationnelles qui portait sur une cohorte danoise suivie de 1995 à 2009 où 1,2 millions de femmes ont été suivies pendant 8 ans. Il montre que chez les femmes traitées par Diane 35®, le risque thromboembolique veineux est quatre fois supérieur que chez les femmes non traitées. (76)

L'ANSM suspend l'AMM en France à partir du 21 mai 2013 avec rappel des lots et interdiction de vente. En parallèle, l'ANSM a informé les autres pays européens de sa décision et engagé une procédure européenne d'arbitrage en février 2013, auprès du Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence Européenne du médicament (EMA), pour réévaluer le rapport bénéfices/risques de Diane 35® et ses génériques.

Quelques jours avant la suspension de l'AMM de Diane 35® et de ses génériques, l'EMA par la voix du PRAC fait connaître ses conclusions sur la réévaluation de ce médicament.

En effet, le 17 mai 2013, l'agence européenne juge que ce médicament peut-être utile en seconde intention en cas d'acné modérée à sévère ou d'hirsutisme à condition de minimiser le risque thromboembolique. (77)

Le 30 mai, le CMDh (groupe de coordination pour les procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisées sur les médicaments à usage humain) qui réunit plusieurs représentants des agences du médicament des différents états membres approuvent les recommandations et conseils d'utilisation du PRAC.

Le 25 juillet 2013, la Commission Européenne autorise la remise sur le marché en France de Diane 35® par les laboratoires qui la fabriquent dans le respect de son indication et en tenant compte du risque de complications et en réétudiant la notice.

Suite à la décision prise par la Commission Européenne et à laquelle la France ne peut juridiquement s'opposer, les laboratoires BAYER ainsi que ceux qui commercialisent les génériques doivent se rediriger vers l'ANSM pour réévaluer les conditions de remise sur le marché dont la modification de la notice.

La remise à disposition sur le marché français de certaines spécialités est en date depuis janvier 2014 avec une restriction de l'indication et un renforcement des mesures de minimisation du risque.

Désormais, l'indication de Diane 35® et ses génériques est définie comme suit : « Traitement de l'acné modérée à sévère liée à une hypersensibilité aux androgènes (associée ou non à une séborrhée) et/ou de l'hirsutisme, chez les femmes en âge de procréer ». (78)

Dans le cadre du traitement de l'acné, cette spécialité doit être utilisée seulement après échec d'un traitement local ou de traitements antibiotiques systémiques, c'est un traitement de seconde intention.

III.2.2-Utilisation de Diane 35® et de ses génériques en France

Il est estimé que Diane 35® et ses génériques représentent en France 6% des ventes de l'ensemble des contraceptifs œstroprogestatifs + Diane.

Laboratoire exploitant	Spécialité
Bayer Santé	DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé
Biogaran	MINERVA 35 microgrammes, comprimé enrobé
Mylan	EVEPAR 35 microgrammes, comprimé enrobé
Teva Santé	CYPROTERONE/ETHINYLESTRADIOL TEVA 2mg/0,035mg, comprimé enrobé

Tableau 19 : Liste des spécialités contenant 2 milligrammes d'acétate de cyprotérone et 35 microgrammes d'éthinylestradiol

La répartition des données de vente par spécialité médicale est la suivante:

-Généralistes : 60%

-Gynécologues : 37%

-Dermatologues : 3%

	Acné	Contraception
Dermatologues	100%	-
Généralistes	39%	59%
Gynécologues	18%	78%

Tableau 20 : Motif de prescription de l'isotrétinoïne en fonction de la spécialité médicale sur la période décembre 2013-novembre 2014

L'étude permanente des prescriptions médicales est un échantillon représentatif d'un panel tournant de plus de 835 médecins dont 400 généralistes et 13 spécialités médicales. Les données sont extrapolées à l'ensemble de la population médicale. (79)

La majorité des prescriptions se fait donc par les médecins généralistes et les gynécologues pour l'indication contraception.

III.2.3-Données de la base nationale de pharmacovigilance sur le risque thromboembolique veineux lié à l'utilisation de Diane 35®

Au 7 août 2015, la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) a répertorié 347 cas d'événements thromboemboliques associés à la prise de Diane 35® et ses génériques depuis 1987 (date de mise sur le marché de la spécialité en France).

Parmi ces 347 cas, 331 sont des effets indésirables thrombotiques veineux et des cas d'embolie pulmonaire et 12 des effets indésirables thrombotiques de type artériel (infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral).

La spécialité Diane 35® était impliquée dans 281 cas soit 81%, les autres cas concernent les génériques.

Parmi ces 347 femmes qui ont eu des effets indésirables thromboemboliques veineux, 74 avaient 18 ans ou moins (20,6%).

Les indications du traitement sont rapportées uniquement pour 158 cas sur 347 et la majorité des prescriptions est relative à la contraception. De plus, chez 219 cas sur 347 qui ont présenté des effets indésirables thromboemboliques, au moins un facteur de risque était retrouvé.

Les évolutions des effets thromboemboliques veineux rapportés pour les 347 cas sont :

- guérison sans séquelle dans 190 cas (55%)
- guérison avec séquelle dans 73 cas (21%)
- inconnues dans 11 cas (3,1%)
- décès dans 10 cas (2,8%) dont 5 par embolie pulmonaire et 5 par thrombose cérébrale. (79)

III.2.4-Mesures de minimisation du risque thromboembolique

Afin de diminuer le risque de survenue d'événements thromboemboliques et de renforcer le bon usage de Diane 35® et de ses génériques, plusieurs mesures ont été mises en place dont, une restriction de l'indication et des modifications dans les rubriques précautions d'emploi et mise en garde du RCP des spécialités pharmaceutiques concernées.

Dans le cadre du plan de gestion des risques, un matériel éducationnel est mis à disposition des prescripteurs et des patientes, il comprend :

- un document d'aide à la prescription qui liste les facteurs de risque thromboemboliques tels que l'âge, le tabagisme, l'obésité, l'immobilisation prolongée, les antécédents personnels ou familiaux de thrombose.
- une carte patiente, détachable de la notice, insérée dans les boîtes des spécialités qui alerte sur les signes de thrombose.

CHAPITRE III : ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA PREVENTION DES EFFETS INDESIRABLES DES TRAITEMENTS ANTI ACNEIQUES ET CONSEILS AUX PATIENTS

I-Pluralité des missions du pharmacien d'officine

L'éducation pour la santé représente une obligation déontologique pour le pharmacien. En effet, l'article R 4235-2 du code de déontologie mentionne que le pharmacien « doit contribuer à l'information et à l'éducation du public en matière sanitaire et sociale ».

De par sa facilité d'accès, le pharmacien est l'un des professionnels de santé le plus proche de la population avec le médecin généraliste. Il va instaurer une relation de confiance avec son patient, ce qui va lui permettre d'appréhender sa personnalité dans sa globalité et ainsi lui délivrer des conseils de soins ainsi qu'un accompagnement personnalisés.

Dans le cadre de l'éducation pour la santé et de l'éducation thérapeutique du patient, les rôles du pharmacien sont nombreux et notamment :

- **Sensibiliser et informer le public, promouvoir la prévention et le dépistage.**

Le pharmacien a un rôle important à jouer dans l'information, la prévention ainsi que le dépistage des maladies. Son implication peut se faire en :
-participant aux campagnes de sensibilisation et d'information sur des sujets de santé publique.
-transmettant des informations scientifiquement validées sur les moyens de prévention, en ayant le souci de délivrer un message adapté et accessible au public.
-en repérant les personnes à risque et les envoyer vers une consultation médicale.

- **Aider le patient à la compréhension de sa maladie et de ses traitements.**

Afin d'adhérer à la proposition de traitement, le patient doit comprendre les mécanismes de sa maladie, l'action de ses médicaments, les bénéfices escomptés et les potentiels effets indésirables.
Il faut d'abord évaluer au préalable ce que le patient sait au sujet de sa maladie et de ses traitements en vue de rectifier ou de renforcer les données comprises par le patient.
Le pharmacien doit insister sur le fait qu'aucun traitement de l'acné n'est efficace

immédiatement et que les premiers résultats sont visibles après 3 à 4 semaines de traitement. Il faut rappeler au patient que la clé de la réussite est l'observance du traitement. L'utilisation de divers outils (schéma, brochure d'information, notice...) peut être utile pour faciliter la compréhension du patient.

- **Promouvoir le bon usage du médicament.**

Lors de la dispensation, le pharmacien s'attachera notamment à :
-expliquer les modalités de prise des médicaments et vérifier la bonne compréhension du schéma de prise.
-apprendre au patient à gérer les effets indésirables : éduquer le patient à la reconnaissance des effets indésirables, informer sur les moyens de diminuer le risque de leur survenue, expliquer la conduite à tenir s'ils surviennent et s'assurer de la bonne compréhension du patient.
-faciliter l'organisation pratique de la prise des médicaments: élaborer avec le patient un plan thérapeutique personnalisé clair et détaillé en intégrant au mieux ses contraintes et ses habitudes de vie.

- **Éduquer le patient à la reconnaissance des signes d'alerte.**

Pour leur sécurité, les patients doivent pourvoir reconnaître les signes d'alerte de la survenue d'un effet indésirable « majeur » d'un médicament, justifiant une consultation rapide.

- **Soutenir et accompagner les patients.**

De par son accessibilité, de la fréquence des contacts et de la bonne connaissance des patients, le pharmacien occupe une place privilégiée pour les accompagner dès l'annonce du diagnostic, au début de la mise en place du traitement et tout au long de la prise en charge. Il représente un soutien pour le patient, en particulier dans le cas de difficultés liées au traitement, de survenue d'une complication, de chute de motivation ou de confiance en soi.

Le pharmacien doit :
-encourager le patient à exprimer ses inquiétudes liées à la maladie et à son traitement.
-être disponible et à l'écoute du patient sans le juger.
-faire preuve d'empathie.
-valoriser tous les efforts réalisés par le patient.
-orienter si besoin le patient vers une autre structure.

II-Prévention des effets indésirables des traitements anti-acnéiques et prise en charge officinale

II.1-Prévention de l'irritation cutanée

Due aux rétinoïdes topiques dont la trétinoïne principalement (l'adapalène est mieux toléré) et au PB.

Le pharmacien doit conseiller :

-d'espacer les applications un jour sur 2 ou sur 3 en début de traitement puis une application quotidienne afin de limiter l'irritation cutanée.

-d'éviter l'exposition solaire pour ne pas majorer l'irritation et de préférer par conséquent l'application le soir.

-d'éviter le contour des yeux, de la bouche et des narines.

-l'utilisation quotidienne le matin d'une crème hydratante matifiante sur une peau propre et sèche telle que Cleanance émulsion séborégulatrice par exemple ou Effaclar Mat...

-de nettoyer la peau matin et/ou soir avec des gels sans savon (type Cleanance gel nettoyant, Normaderm gel moussant... .) ou des pains dermatologiques (Hyséac pain...) qui sont non irritants. Il convient d'éviter les laits « 2en1 », les laits de toilette pour bébé, le savon de Marseille et les lotions alcoolisées qui sont trop irritants et majorent l'hyper séborrhée réactionnelle. (80)

II.2-Prévention du risque de photosensibilisation

Chez un patient traité par PB ou cyclines, le pharmacien se doit de lui rappeler que ces traitements sont photosensibilisants et engendrent une réaction phototoxique, c'est à dire que le médicament déclenche en quelques heures, sous l'activation des rayons du soleil, une réaction cutanée douloureuse de type « coup de soleil », exagérée par rapport à l'exposition.

La photosensibilisation phototoxique débute en général quelques heures après l'exposition et disparaît progressivement à l'arrêt soit du médicament soit de l'exposition. La localisation de la réaction est limitée à la zone exposée : si le médicament est en usage topique, la réaction se produira uniquement aux zones d'application du médicament, par contre si le médicament est pris par voie orale, la réaction concernera toutes les zones exposées. De plus, l'ampleur de la réaction dépend de l'intensité de l'exposition solaire et de la quantité de médicament pris.

Par conséquent, dans le but de prévenir cette réaction, il faudra arrêter l'usage du médicament qui en est responsable ou si l'arrêt du médicament est impossible il faudra préconiser au

patient d'éviter tout contact direct avec le soleil. Pour cela, on recommandera au patient de porter une tenue vestimentaire anti-UV, de se tenir à l'ombre le plus souvent possible et l'utilisation de crèmes solaires à fort indice de protection (SPF 50).

Dans le cas d'un traitement par voie topique, l'application devra se faire le soir et le produit devra être rincé le matin. Dans le cas d'un traitement par voie orale, la prise du médicament se fera le soir afin de minimiser le risque.

II.3-Prévention du risque d'œsophagite

Seulement avec les cyclines.

Le pharmacien doit rappeler au patient de prendre le comprimé le soir au cours du repas avec un grand verre d'eau et au moins une heure avant le coucher.

III-Rôle du pharmacien d'officine dans la prévention des risques sous isotrétinoïne orale.

III.1-Tératogénicité

Avant chaque délivrance d'isotrétinoïne, le pharmacien doit vérifier la négativité du test de grossesse afin de s'assurer que la patiente respecte le plan de prévention de la grossesse.

Si le pharmacien a connaissance de la survenue d'une grossesse chez une femme traitée par isotrétinoïne, il doit adresser le plus rapidement possible la patiente vers un médecin spécialiste en tératologie et elle doit impérativement interrompre son traitement le plus tôt possible

L'isotrétinoïne peut être délivrée uniquement après vérification par le pharmacien des informations suivantes :

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

Le pharmacien pourra orienter la patiente sur les méthodes de contraception efficaces suivantes : pilule œstroprogestative sans oubli, pilule micro-progestative prise tous les jours à la même heure et sans oubli, implant hormonal, patch contraceptif, anneau vaginal bien utilisé et sans oubli, stérilet.

En plus d'une de ces méthodes contraceptives choisies, il faut recommander d'utiliser systématiquement en plus une seconde méthode de contraception locale par exemple un

préservatif ou un spermicide.

Pour tous les patients, le pharmacien doit leur rappeler :

- de ne jamais donner de capsules molles d'isotrétinoïne orale à une autre personne.
- de ne pas donner son sang pendant le traitement et pendant un mois après l'arrêt du traitement par isotrétinoïne orale en raison du risque potentiel de malformations du fœtus pour une femme enceinte qui reçoit une transfusion. (81)

III.2-Troubles psychiatriques

Le pharmacien doit être à l'écoute du patient et instaurer un dialogue dans une rencontre empathique afin de déceler d'éventuels signes évocateurs de dépression tels que la tristesse, le désespoir, un sentiment de culpabilité, dévalorisation, une perte d'intérêts dans les activités, une fatigue, une difficulté à se concentrer, une modification du rythme du sommeil... Dans ce cas, le pharmacien devra rediriger l'adolescent ou le jeune adulte vers le prescripteur. (69)

Il ne faut pas oublier que l'adolescent ne parlera pas de dépression ou de suicide si on ne le questionne pas.

III.3-Troubles du métabolisme lipidique pouvant engendrer une pancréatite aiguë, augmentation des transaminases et hépatite

Le pharmacien doit rappeler aux patients qu'un dosage des lipides sériques à jeun et des transaminases doit être réalisé avant le traitement, un mois après le début du traitement et par la suite tous les 3 mois.

III.4-Autres conseils associés au traitement par isotrétinoïne

Il est nécessaire de rappeler aux patients de :

- Prendre le comprimé au milieu du repas du soir afin d'augmenter sa biodisponibilité.
- Ne pas prendre de tétracyclines en même temps car il y a un risque de survenue d'hypertension intracrânienne.
- Éviter l'utilisation de produits kératolytiques ou exfoliants pour limiter l'irritation cutanée.
- Ne pas prendre de complément qui contient de la vitamine A ou des bêta-carotènes (risque d'hypervitaminose A qui se manifeste par des signes d'hypertension intracrânienne tels que maux de tête, vomissements)

- Éviter la pratique d'une activité physique intense pendant le traitement afin de limiter l'apparition de myalgies ou d'arthralgies.
- Conseiller l'utilisation de larmes artificielles ou le port de lunettes pendant la durée du traitement chez les patients porteurs de lentilles de contact.
- Éviter l'exposition au soleil pour ne pas majorer la fragilité et la sécheresse cutanée engendrée par l'isotrétinoïne.
- Hydrater tous les jours le visage avec un émollient et les muqueuses (stick labial) pour prévenir la sécheresse. (81)

III.5-Rôle du pharmacien dans la prévention d'événements thrombo-emboliques liés à l'utilisation de Diane 35®

Il est important de rappeler à la patiente que l'utilisation de Diane 35 est associée à un risque thrombo-embolique rare

mais important, c'est à dire avec des conséquences graves qui peuvent conduire, dans de très rares cas, au décès.

Le pharmacien doit adresser immédiatement la patiente vers le médecin prescripteur si elle présente l'un des symptômes suivant :

- Une douleur sévère ou un gonflement affectant l'une des jambes, pouvant s'accompagner d'une sensibilité, d'une sensation de chaleur ou d'un changement de couleur de la peau: pâleur, rougeur ou bleuissement. Cela peut être une thrombose veineuse profonde (phlébite).
- Un essoufflement ou une respiration rapide qui apparaît de façon soudaine et inexpliquée ; une douleur sévère dans la poitrine pouvant s'intensifier en cas de respiration profonde ; une toux soudaine sans cause évidente (qui peut être associé à des crachats de sang). Ces signes cliniques peuvent traduire une complication grave suite à une phlébite, c'est à dire une embolie pulmonaire
- Une douleur dans la poitrine, souvent aiguë, mais parfois seulement une gêne, une oppression ou une sensation de poids dans la poitrine, une gêne dans la poitrine qui irradie vers le dos, la mâchoire, la gorge, le bras, accompagnée d'une sensation de lourdeur associée à une indigestion, des sueurs, des nausées, des vomissements ou des sensations vertigineuses car il s'agit peut-être d'une crise cardiaque.
- Une faiblesse ou un engourdissement du visage, d'un bras ou d'une jambe, en particulier d'un seul côté du corps, des troubles de la parole ou de la compréhension ; une

confusion soudaine, une perte de vision soudaine ou une vision trouble, des maux de tête plus intenses que d'habitude. Il s'agit peut-être d'un accident vasculaire cérébral (AVC). (82)

Rappeler à la patiente que le risque encouru dépend aussi de son risque thrombo-embolique intrinsèque. Par conséquent, il faut s'assurer que la patiente comprend l'influence de ses facteurs de risque et surtout qu'elle les connaît, c'est à dire:

-un IMC > 30Kg/m2.

-un âge de plus de 35 ans.

-le tabac.

-une pression artérielle élevée (pression systolique entre 140 et 159 mmHg, ou une pression diastolique entre 90 et 99 mmHg).

-des antécédents d'événements thrombo-emboliques (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire, angor) chez un parent proche (par exemple parent ou fratrie).

-une hyperlipidémie dans la famille proche.

-le diabète.

-les migraines.

-un trouble cardiovasculaire tel que fibrillation auriculaire, arythmie, coronaropathie ou valvulopathie.

-un accouchement au cours des semaines précédentes.

-la présence de toute autre maladie capable d'augmenter le risque de thrombose (par exemple : cancer, lupus érythémateux disséminé, drépanocytose, maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, syndrome hémolytique et urémique).

-un traitement susceptible d'accroître le risque de thrombose (par exemple : corticoïdes, neuroleptiques,antipsychotiques,antidépresseurs, chimiothérapie...).

Une réévaluation de ces facteurs de risque doit se faire de façon régulière car ils peuvent évoluer avec le temps.

Le pharmacien doit vivement encourager les patientes à lire la notice d'information qui se trouve dans la boite, y compris la description des symptômes associés à la formation de caillots sanguins auxquels elles doivent rester vigilantes.

Enfin, toute patiente qui doit subir une intervention chirurgicale ou une période d'immobilisation prolongée doit prévenir un professionnel de santé car dans ces situations le niveau de risque est accru et il faut envisager l'arrêt du traitement par acétate de cyprotérone/éthinylestradiol.

IV-Conseils associés aux peaux acnéiques

Lors de la dispensation des médicaments, le pharmacien prodiguera au patient ses conseils afin de pallier aux effets indésirables à la fois des traitements (fastidieux et qui gâtent le quotidien) et de la pathologie elle-même.

Le pharmacien doit rappeler au patient qu'un traitement bien suivi est la clé de la réussite, que ce traitement est long alternant traitement d'attaque de 3 mois minimum et d'entretien. Enfin, rappelez au patient que les premiers effets bénéfiques sur la peau ne se verront qu'après 2 à 3 mois de traitement pour qu'il ne l'arrête pas trop tôt.

A l'officine, le pharmacien est très souvent sollicité pour répondre aux attentes des patients sur leurs problèmes de peau. En effet, ils recherchent une peau moins grasse, moins luisante, veulent éliminer les « points noirs » et camoufler au mieux les boutons. Le conseil à l'officine joue un rôle majeur dans la fréquence de sa sollicitation et la très grande diversité de l'offre proposée en pharmacie qui répondra au mieux aux attentes des patients.

Enfin, le pharmacien rappellera les règles d'hygiène qui sont primordiales dans la lutte contre l'acné.

IV.1-Règles d'hygiène

Il est recommandé d'avoir une toilette quotidienne voire biquotidienne qui nettoie sans agresser afin de ne pas délipider à l'excès pour ne pas aggraver l'hypersécrétion sébacée.

L'hygiène du visage doit être bien tolérée, et elle comprend :

1-La toilette du cou et du visage matin et soir avec des produits doux et non comédogènes. Celle-ci doit être agréable afin d'obtenir une bonne observance dans une tranche d'âge où la fidélisation est difficile à acquérir. Plusieurs formes galéniques peuvent être proposées aux patients : des pains dermatologiques ou des gels moussants qui associent plusieurs tensio-actifs doux qui respectent le pH de la peau ou un lait fluide ou lotion faciale. On retrouve en pharmacie une grande diversité de l'offre, en effet chaque laboratoire possède une gamme adaptée aux peaux acnéiques, par exemple, La Roche Posay, pain surgras, Hyséac pain, Effaclar gel moussant, Exfoliac gel nettoyant, Cleanance gel nettoyant...

2-Un soin exfoliant et désincrustant (gommage) à réaliser 1 ou 2 fois par semaine qui éclaircit, affine le grain de peau et permet l'action des produits de soins. Toutefois, trop ou mal utilisé il peut induire une irritation et aggraver la composante inflammatoire de l'acné.

On peut conseiller en plus du gommage, la pose d'un masque astringent et purifiant à base d'argile ou de kaolin pour absorber temporairement les lipides de surface et matifier la peau. (83)

Il faut avant tout rappeler au patient les gestes à proscrire lors de l'apparition de boutons : il ne faut pas extraire soi-même les boutons et points noirs car le risque d'infection est accru et peut engendrer des cicatrices.

IV.2-Les soins dermo-cosmétiques de la peau acnéique (83)

Ils ont pour objectifs:

- de freiner la sécrétion sébacée
- de réduire l'hyperkératose superficielle
- de resserrer les pores
- de rééquilibrer la flore cutanée et de diminuer l'inflammation liée à sa prolifération
- d'apporter une amélioration cosmétique visible avec une diminution de la brillance et une meilleure tenue du maquillage.

On conseillera donc :

- une crème matifiante hydratante et protectrice à appliquer sur le visage et le cou, de préférence une émulsion Huile/Eau à phase grasse peu importante (15-30%) qui contient des agents antiseptiques, séborégulateurs et anti-inflammatoires.

Dans le cas d'un traitement oral de l'acné par isotrétinoïne, on conseillera l'utilisation d'une émulsion Eau/Huile avec une phase grasse relativement importante pour compenser le dessèchement cutanée induit par le traitement (par exemple Cleanance Hydra Avène).

- Le soir sur le visage et le cou, une crème exfoliante contenant de petites doses d'alpha hydroxyacides (AHA) aux propriétés kératorégulatrices.
- Sur les lèvres, un baume nourrissant (par exemple Kelyane HD baume lèvres Ducray).
- Pour le maquillage, on préconise l'utilisation d'un fond de teint fluide, matifiant, non comédogène. Aujourd'hui, les progrès galéniques permettent un camouflage très satisfaisant avec des textures non grasses. Il est recommandé d'utiliser des crèmes teintées, des émulsions huile dans eau qui contiennent des pigments minéraux comme l'oxyde de titane ou l'oxyde de fer, ainsi que des poudres libres voire compactes mais adaptées à ce type de peaux. Par exemple, le laboratoire La Roche Posay a commercialisé une poudre compacte : Tolériane Teint minéral® avec 3 teintes disponibles. Cette poudre se transforme en fond de teint dès l'application, ses pigments minéraux floutent les imperfections et son complexe minéral (talc notamment) permet l'absorption de l'excès de sébum. Enfin, il faut rappeler à la patiente de nettoyer son applicateur afin d'éviter la prolifération bactérienne et surtout de se démaquiller tous les soirs pour que la peau « respire » et éviter l'obstruction des pores.
- Si le patient se plaint de l'apparition d'imperfections de manière locale, dans ce cas le pharmacien conseillera un cosmétique local tel qu'un stick correcteur asséchant à appliquer uniquement sur les boutons.
- Chez les hommes, il faut préférer le rasage électrique plutôt que mécanique car moins traumatisant pour la peau. Dans le cas d'un rasage mécanique, préconiser l'utilisation de gels ou mousses de rasage antiseptiques, adoucissantes et anti-bactériennes (Nobacter® gel ou mousse par exemple). De plus, l'utilisation de lotion après rasage alcoolisée est à éviter.

IV.3-Soleil et Photoprotection

Le soleil permet une amélioration transitoire de l'aspect de la peau en inhibant de façon momentanée la sécrétion sébacée et en asséchant les lésions inflammatoires. Toutefois, l'exposition au soleil accentue en profondeur le phénomène d'hyperkératose, par l'action des UVB, responsable de la formation du bouchon corné, et la sécrétion sébacée s'intensifie dès l'arrêt de l'exposition. La poussée d'acné que l'on retrouve chez les adolescents au moment de la rentrée scolaire est en général liée à ce phénomène.

De plus, il faut rappeler aux patients que les traitements médicamenteux topiques ou par voie systémique sont la plupart photosensibilisants et que l'exposition solaire est donc contre

indiquée.

Par conséquent, il faut éviter une exposition au soleil de façon prolongée et inciter les patients à utiliser de manière systématique un soin photoprotecteur d'indice élevé avec un SPF 50+. On conseillera des produits parmi les gammes solaires spécialement conçues pour les peaux acnéiques, c'est à dire des émulsions huile dans eau ou bien des gels ou des sprays qui contiennent des agents matifiants et hydratants. Pour ceux qui le souhaitent, on peut conseiller les formes teintées pour camoufler les lésions. Ces soins photoprotecteurs doivent être appliqués au moment de sortir et l'application doit être renouvelée toutes les 2 heures. (84)

IV.4-Quelques alternatives naturelles à conseiller à l'officine

Pour les stades légers à modérés de l'acné, une bonne hygiène associée à des médecines naturelles offrent une alternative aux traitements décapants et à l'utilisation d'antibiotiques.

IV.4.1-Homéopathie

Dans un premier temps, le pharmacien peut conseiller de prendre, selon les cas, à raison de 2 à 3 granules 3 fois/jour et à distance des repas :

-En cas de microkystes ou points noirs: *selenium metallicum 9 CH* pour ses propriétés anti-oxydantes. En effet, le sélénium métallique participe à la protection de la cellule contre les radicaux libres toxiques et la protège contre la peroxydation des lipides membranaires. (85)

-Si les microkystes sont infectés et sensibles : *eugenia jambosa 5 CH* car cette souche est indiquée pour traiter l'inflammation et l'infection des pores de la peau dont les récurrences sont liées au cycle menstruel (donc à conseiller uniquement chez les adolescentes ou jeunes femmes). S'ils sont localisés sur la face, la poitrine et les épaules : *kalium bromatum 7 CH*, et pour limiter l'inflammation, on peut conseiller *sulfur iodatum 15 CH*.

-Devant des cicatrices de petites tailles et violettes : *antimonium tartaricum 9 CH*. Les critères de sélection qui permettent de justifier l'emploi de cette souche sont : des éruptions pustuleuses, purulentes, laissant des cicatrices bleuâtres voire violettes quasi indélébiles. (86)

-Devant des cicatrices boursouflées, disgracieuses : *graphites 15 CH*.

Quel que soit le type d'acné, si celui-ci perdure, le pharmacien peut adresser le patient chez un homéopathe qui établira un traitement de fond selon ses caractéristiques.

IV.4.2- Aromathérapie (87)

Le pharmacien peut conseiller, selon la motivation du patient :

-soit d'appliquer directement une goutte d'huile essentielle (HE) d'*arbre à thé* sur chaque bouton. En effet, elle a un effet apaisant et désinfectant mais aussi des propriétés anti-inflammatoires, analgésiques et antiseptiques.

-soit de réaliser un mélange contenant plusieurs HE avec : 1 goutte d'HE d'*eucalyptus mentholé* (propriété antibactérienne), une goutte d'HE de *lavande aspic* (propriété anti-infectieuse), 2 gouttes d'HE d'*arbre à thé* et une goutte d'HE de *romarin CT verbénone.*

-soit un autre mélange qui contient : 1 goutte d'HE d'*arbre à thé*, une goutte d'HE de *lavande aspic,* 1 goutte d'HE de *girofle* (propriétés anti-infectieuses et anti-bactériennes) et une goutte d'HE de *laurier noble*.

L'application doit se faire 2 fois/jour, le matin et le soir sur une peau propre et sèche.

Si le patient souhaite une formule prête à l'emploi, le pharmacien peut conseiller le Roller SOS peau® Puressentiel contenant 11 HE dont girofle, romarin, arbre à thé, palmarosa..., en application aussi 2 fois/jour en insistant sur les zones à traiter et il faut rappeler au patient de ne pas s'exposer au soleil.

IV.4.3-Phytothérapie (87)

La bardane et la pensée sauvage peuvent être conseillées car elles ont des vertus épuratives et régulent les états séborrhéiques, par exemple sous forme de gélules dans : Elusane Bardane® ou Elusane Pensée Sauvage®, 1 gélule matin et soir.

IV.4.4-Nutrithérapie (87)

Ce sont des plantes aux propriétés épuratrices et stimulantes des fonctions hépatiques qui peuvent être conseillées afin d'éliminer les toxines. Elles sont retrouvées dans Ergydigest® des laboratoires Nutergia, à base de minéraux et d'oligoélements (magnésium, potassium, sélénium, zinc …) et de plantes tels que l'artichaut, draineur et hépatobiliaire, le radis noir, dépuratif hépatorénal, la bardane qui est un dépuratif cutané.... La posologie est de 1 à 2 bouchons doseurs par jour à diluer dans un demi verre d'eau en cure d'un mois et à distance des repas.

CONCLUSION

L'acné est une dermatose chronique très fréquente qui évolue par poussées et conduit à une demande de soins d'au moins 20%. Sa physiopathologie est aujourd'hui partiellement élucidée et fait intervenir trois mécanismes principaux dont l'hyper séborrhée, l'hyper kératinisation et l'inflammation cutanée.

De nombreuses classes médicamenteuses sont actuellement disponibles à l'officine pour la prise en charge de l'acné, ce qui permet de traiter les diverses formes de cette affection. Les topiques classiques seuls traiteront les acnés légères alors qu'un traitement local associé à une antibiothérapie orale sera nécessaire pour le traitement de l'acné moyenne à sévère. Ces traitements sont responsables de nombreux effets indésirables qui peuvent altérer la qualité de vie du patient. Par conséquent, le pharmacien se doit, lors de leur délivrance, de rappeler les mesures nécessaires pour les prévenir et les prendre en charge afin d'augmenter l'adhésion au traitement.

Le traitement de l'acné sévère repose sur l'isotrétinoïne, anti-acnéique le plus puissant, au prix d'un certain nombre d'effets indésirables, notamment un important effet tératogène qui explique l'encadrement de sa prescription et de sa délivrance.

Depuis plusieurs années, le recensement de quelques cas de suicides de patients sous isotrétinoïne a conduit à plusieurs interrogations notamment sur le lien entre la prise d'isotrétinoïne et la survenue de troubles psychiatriques, en particulier chez les adolescents. Actuellement, aucune étude publiée dans la littérature scientifique ne permet d'affirmer ce lien au niveau d'une population de patients, mais ceci ne supprime pas un risque individuel indétectable par les études et rapportés dans des cas cliniques isolés.

Une étude norvégienne récente a bien confirmé que le caractère affichant de l'acné qui affecte la qualité de vie et altère l'image de soi peut être à l'origine de troubles psychiques, surtout à l'adolescence, période de fragilité de la vie, et peut avoir des conséquences dramatiques. Au comptoir, au cours d'une rencontre empathique et attentive, le pharmacien d'officine tient une place privilégiée dans la relation avec son patient. Il pourra lui poser des questions sur l'acceptabilité de son traitement et ainsi vérifier son bon suivi. Le but étant de faire exprimer le patient et son entourage sur le ressenti de son traitement et de déceler la survenue d'éventuels troubles de l'humeur.

Au vue de la diversité des effets indésirables, plus ou moins graves, du traitement par isotrétinoïne, la mise en place d'entretiens pharmaceutiques à l'officine ne pourrait-elle pas

avoir des conséquences bénéfiques sur la minimisation des risques liés à cette molécule ?
Actuellement, des recherches sur de nouveaux traitements anti-acnéiques sont à l'étude. C'est le cas des rétinoïdes locaux à « activité récepteur spécifique » qui agiraient en tant qu'antagonistes de certains récepteurs afin d'empêcher la survenue de leurs effets secondaires, mais encore de traitements immunomodulateurs qui inhiberaient la production des cytokines pro-inflammatoires impliquées dans la comédogenèse.

BIBLIOGRAPHIE

1. La peau : de la santé à la beauté. Jacques Dubois. Notions de dermatologie et de dermocosmétologie. Editions Privat

2. Histologie et histopathologie de la peau et de ses annexes. Ann Dermatol Venereol 2005;132:8 S5-48

3. Comprendre la peau. Les grandes fonctions de la peau. Fonction sébacée. Ann Dermatol Venereol 2005;132:8S49-68

4. Collège des Enseignants en Dermatologie de France. Dossier Fonction sébacée mai 2011

5. Thiboutot D., Harris G., Iles V., Cimis G., Gilliland K., Hagaris S. Activity of the type 1 5 alpha reductase exhibits regional differences in isolated sebaceous glands and whole skin. J invest Dermatol, 1995

6. N.R. Trivedi, Z. Cong. A. M. Nelson, A. J. Albert, L.L Rosamilia, S. Sivarajah et al. Peroxisome proliferator activated receptors increase human sebum production. J Invest Dermatol, 126 (2006) pp 2002-2009

7. Cunliffe WJ, Holland DB, Jeremy A (2004) Comedone formation : etiology, clinical presentation, and treatment.Clin Dermatol 22:367-74

8. Bruggemann H, Henne A, Hoster F et al (2004) The complete genome sequence of Propionibacterium acnes, a commensal of human skin. Science 305:671-3

9. N. Auffret Avancées physiopathologiques dans l'acné, Annales de dermatologie (2010) 137, supplément 2, S52-S56.

10. Jugeau S, Tenaud I, Knol AC et al (2005) Induction of toll-like receptors by Propionibacterium acnes. Br J Dermatol 153:1105-13

11. Nakatsuji T, Liu YT, Huang CP, Zouboulis CC, Gallo RL, Huang CM. Antibodies elicited by inactivated Propionibaterium acnes-based vaccines xert protective immunity and attenuate the IL-8 production in human sebocytes: relevance to therapy for acne vulgaris. J Invest Dermatol 2008;128:2451-7

12. Acné Données Nouvelles et prise en charge, Edition Springer, Chap3: examen clinique et lésions élémentaires

13. Daniel F, Dréno B, Poli F et al (2000) Epidemiologie descriptive de l'acné dans la population scolarisée en France métropolitaine pendant l'automne 1996. Ann Dermatol Venereol 127:273-8

14. SMITHARD A et al Acne prevalence, knowledge about acne and psychosocial morbidity in mid-adolescence: a community-based study Br J Dermatol 2001; 145:274-279

15. GOULDEN V et al Prevalence of facial acne in adults. JAAD, 1999, volume 41, number 4

16. POLI F et al An epidemiological study of acne in female adults: results of a survey conducted in France. JEADV, 2001;15:541-545

17. Acné et Alimentation. J. Revuz. Annales de dermatologie (2010), 137, supplément 2, S60-61.

18. Klaz I, Kochba I, Shobat T et al (2006) Severe acne vulgaris and tobacco smoking in young men. J invest Dermatol 126 (8):1749-52.

19. Schafer T, Nienhaus A, Vieluf D et al (2001) Epidemiology of acne in the general population: the risk of smoking. Br J Dermatol 145 (1):100-4

20. Zouboulis CC, Schagen S, Alestas T (2008) The Sebocyte culture: a model to study the pathophysiology of the sebaceous gland in sebostasis, seborrhoea and acne. Arch

Dermatol Res 300:397-413

21. Toyoda M, Nakamura M, Morohashi M (2002) Neuropeptides and sebaceous glands. Eur J Dermatol12:422-7

22. Lee WJ, Jung HD, Lee HJ (2008) Influence of substance P on cultured sebocytes.Arch Dermatol Res 300 : 422-7

23. Toyoda M, Nakamura M, Makino T (2002) Sebaceous gland in acne patients express hight levels of neutral endopeptidase. Exp Dermatol 11: 241-7

24. Gancevicienne R, Graziene V, Fimmel S, Zouboulis CC (2009) Involvement of the corticotropin-releasing hormone system in the pathogenesis of acne vulgaris. Br J Dermatol 160: 345-52.

25. Société Française de Dermatologie, Recommandations de bonne pratique: Traitement de l'acné par voie locale et générale. Argumentaire scientifique. Version collège du 10 juin 2015 http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/a40e781e8dc78eb1cf712c568aaec8f4.pdf

26. Haute Autorité de Santé-Acné : quand et comment la traiter? Communiqué de presse, 20 octobre 2015. Consulté le 17/01/2016 http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2564525/fr/acne-quand-et-comment-la-traiter

27. Pawin H, Beylot C, Chivot M et al (2004) Physiopathology of acne vulgaris: recent data, new understanding of the treatments. Eur J Dermatol 14:4-12

28. Thiboutot D, Gollnick H, Bettoli V et al. ; Global Alliance to Improve Outcomes in acne (2009) New insights into the management of acne : an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne Group. J Am Acad Dermatol 60 (5 Suppl):S1-50

29. Vidal Recos Acné, https://www-evidal-fr.docadis.ups-tlse.fr/showReco.html?recoId=1504, consulté en novembre 2015.

30. Mills OH Jr, Leyden JJ, Kligman AM (1973) Tretinoin treatment of steroid acne. Arch Dermatol 108 : 381-4

31. Dorosz Guide Pratique des médicaments Maloine 32 ème Edition

32. http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/

33. Cunliffe WJ et al A comparision of the efficacy and tolerability of adapalene 0, 1% gel versus tretinoin 0,025ù gel in patients with acne vulgaris: a meta-analysis of five randomized trials. Br J Dermatol,1998:139 (Suppl 52):48-56

34. Cunliffe WJ et al A Randomised, controlled trial of the efficacy and safety of adapalene gel 0, 1% and tretinoin cream 0, 05% in patients with acne vulagris. Eur J Dermatol, 2002;12:350-4

35. Afssaps. Recommandations de bonne pratique. Traitement de l'acné par voie locale et générale. Recommendations (27/11/2007)

36. Cunliffe WJ, Meynadier J, Alirezai M et al. (2003). Is combined oral and topical therapy better than oral therapy alone in patients with moderate to moderately severe acne vulgaris? A comparison of the efficacy and safety of lymecycline plus adapalene gel 0, 1 % versus lymecycline plus gel vehicle. J Am Acad Dermatol 49 (3 Suppl) : S218-26

37. Ozolins M et al. Comparison of five antimicrobial regimens for treatment of mild to moderate inflammatory facial acne vulgaris in the community: randomised controlled trial. Lancet, 2004;364:2188-95

38. Del Rosso JQ (2006) Combination topical therapy in the treatment of acne. Cutis 75 (2 Suppl 1):5-12

39. Skinoren 20%, crème pour application cutanée-Résumé des Caractéristiques du Produit. Base de données publiques des médicaments http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0273091.htm, consulté le 18/12/2015

40. ANSM Minocycline: restriction d'utilisation en raison d'un risque de syndromes d'hypersensibilité graves et d'atteintes auto-immunes- Lettre aux professionnels de santé 12/06/2012 http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Minocycline-restriction-d-utilisation-en-raison-d-un-risque-de-syndromes-d-hypersensibilite-graves-et-d-atteintes-auto-immunes-Lettre-aux-professionnels-de-sante

41. Beylot C. Acné. Thérapeutique dermatologique.Flammarion, 2001;6-18

42. Conseil de Coordination de la Dermatologie : Dossier Thématique : acné, dépression, isotrétinoïne. Synthèse des données disponibles et des pratiques dermatologiques Mars 2011 http://www.sfdermato.org/media/pdf/institutions/ccd-dossier-isotretinoine-9mars2011.pdf

43. Diane 35 et ses génériques : remise sur le marché en France avec restriction de l'indication, modifications des contre-indications et renforcement des mises en garde-Lettre aux professionnels de santé, 13/01/2014 http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Diane-35-et-ses-generiques-remise-sur-le-marche-en-France-avec-restriction-de-l-indication-modification-des-contre-indications-et-renforcement-des-mises-en-garde-Lettre-aux-professionnels-de-sante

44. Stéphan F, Revuz J (2004) Les sels de zinc en dermatologie. Ann Dermatol Venereol 131:455-6

45. Société Française de Dermatologie, Recommandations de bonnes pratiques, Prise en charge de l'acné par voie locale et générale. Texte des recommendations Version Collége 10 juin 2015 http://www.sfdermato.org/media/pdf/recommandation/label-recommandations-acne-

post-college-54ac60356d1b9584a71ccaac92cf3724.pdf

46. Slade HB,Shroot B, Feldman SR et al (2009) Reappraising the phototoxicity of tretinoin : a report of four controlled clinical trials. Photodermatol Photoimmunol Photomed 25:146-152

47. Dumont-Wallon G, Moyse D, Blouin E, Dréno B. Bacterial resistance in French acne patients. Int J Dermatol.mars 2010 ; 49 (3) : 283-8

48. Brook I, Frazier EH, Cox ME, Yeager JK. The aerobic and anaerobic microbiology of pustular acne lesions. Anaerobe.dec 1995;1(6):305-7

49. Leyden JJ, McGinley KJ, Cavalieri S, Webster GF, Mills OH, Kligman AM. Propionibacterium acnes resistance to antibiotics in acne patients. J AM Acad Dermatol. Jan 1983 ; 8(1):41-5

50. Oprica C, Lofmark S, Lund B, Edlund C, Emtestam L, Nord CE. Genetic basis of resistance in Propionibacterium acnes strains isolated from diverse types of infection in different European countries. Anaerobe. Juin 2005;11(3):137-43

51. AFSSAPS:Recommendations of good clinical practice on the treatment of acne. Ann Dermatol Vénéréologie. Janv 2008;135 Suppl 2:S73-136

52. http://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/cyclines , consulté en janvier 2016

53. Base de Données Publiques des Médicaments. RCP de la doxycycline et lymécycline, consulté en janvier 2016

54. McLane J.Analysis of common side effects of isotretinoin.J.Am Acad Dermatol, 2001; 45:188-194

55. Chivot M. Poussées inflammatoires et aggravation d'acné sous isotrétinoine orale.Ann Dermatol Vénéréol 2001. 128:224-8

56. A.Borghi, L.Mantovani, S.Minghetti, A .Virgili, V. Bettoli: Acute acne flare following isotretinoin administration: potential protective role of low starting dose. Dermatology 218 (2009), pp. 178-180

57. Ann Dermatol Venereol P.Berbis 2007;134:935-41) Traitements lourds : Rétinoides par voie générale

58. Acnetrait 10 mg, capsule molle. Résumé des Caractéristiques du Produit. Base de données publiques des médicaments.

59. ANSM Isotrétinoïne administrée par voie orale: renforcement des règles de prescription et de délivrance 11/02/2002
http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Isotretinoine-administree-par-voie-orale-renforcement-des-regles-de-prescription-et-de-delivrance

60. Isotrétinoine et grossesse : bilan français de 25 années de suivi. Agnès Rouzès et Annie-Pierre Jonville Béra. Centre régional de pharmacovigilance, de pharmacoépidémiologie et d'information sur le médicament- Pharmacologie clinique ; CHRU de Tours. Thérapie 2014 Janvier-Février, 69 (1): 53-63

61. ANSM Isotrétinoïne orale et carnet-patiente : Renforcement du Programme de Prévention des Grossesses-Communiqué 09/03/2010
http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Isotretinoine-orale-et-carnet-patiente-Renforcement-du-Programme-de-Prevention-des-Grossesses-Communique

62. ANSM Restriction de la prescription initiale de l'isotrétinoïne orale aux dermatologues. Point d'information 13/05/2015
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

63. Information transmise sous l'autorité de l'ANSM : Lettre aux professionnels de santé : Isotrétinoïne orale : nouveaux documents de minimisation des risques. Octobre 2015

64. Wolkenstein P. Isotretinoine et dépression : un sujet médiatisé. Ann Dermatol Venereol 2010 ; 137 supplément 2:S69-71

65. Azoulay L, Blais L, Koren G, Le Lorier J, Berard A. Isotretinoin and the risk of depression in patients with acne vulgaris: a case-crossover study. J Clin Psychiatry 2008;69:526-32

66. Misery L. Consequences of psychological distress in adolescents with acne. J Invest Dermatol 2011;131:290-2

67. Mc Grath EJ, Lovell CR, Gillison F, Darvay A, Hickey JR, Skevingtons M. A prospective trial of the effects of isotretinoin on quality of life and depressive symptoms. Br J Dermatol 2010; 163:1323-9

68. Sundstrom A, Alfredsson L, Sjolin-Forsberg G, Gerden B, Bergman U, Jokinen J. Association of suicide attempts with acne and treatment with isotretinoin: retrospective Swedish cohort study. BMJ 341 : c5812

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

70. Féton-Danou N. Impact psychologique de l'acné. Ann Dermatol Venereol 2010;137:S16-9

71. L.Misery, N. Feton-Danou, A. Consoli, M. Chastaing, S. Consoli, M. Schollhammer, pour le groupe psychodermatologie de la société française de dermatologie. Annales de dermatologie et de vénéréologie (2012) 139, 118-123

72. Tausk FA. Stress and the skin. Arch Dermatol 2001;137:78-82

73. Ganceviciene R, Bohm M, Fimmel S, Zouboulis CC. The role of neuropeptides in the multifactorial pathogenesis of acne vulgaris. Dermatoendocrinol 2009;1:170-6

74. http://www.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

75. http://www.sfdermato.org/media/pdf/institutions/ccd-dossier-isotretinoine-9mars2011.pdf

76. Lidegaard et al. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-2009. BMJ 2011

77. Benefits of Diane 35 and generics outweigh risks in specific patient group: PRAC recommends measures to minimise risks of thromboembolism, EMA, 17 mai 2013

78. Diane 35 microgrammes RCP 23/11/2015 rubrique 4,1 Indications thérapeutiques

79. ANSM-Dossier Diane 35 et ses génériques-Octobre 2015 http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/e841a1256830e3d5d0a11d04108485f6.pdf

80. Acné, Article EMC, F. Ballanger-Desolneux, B. Dreno, Journal de pédiatrie et de puériculture (2011) 24, 28-38

81. Guide du pharmacien pour la délivrance de l'isotrétinoïne orale 05/11/2015 http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/66a221c0ae5d5d2a8cf31490d4f42f97.pdf

82. Document d'aide à la prescription-Acétate de cyprotérone/Ethinylestradiol (ACP/EE): Diane 35 et ses génériques. Information professionnels 18/12/2014.

http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/027adce6cbf3058aec923c9c31f3f1f2.pdf

83. Cours de physiologie cutanée 5ème année des études pharmaceutiques, Cabou C, Faculté des Sciences Pharmaceutiques de Toulouse, 2013.

84. Les soins des peaux grasses à imperfections. Actualités pharmaceutiques n°498. Septembre 2010.p53-56

85. Homéopathie, thérapeutique & matière médicale, Boiron 1998.

86. L'homéopathie de A à Z, maraboutpratique. Docteur Jean-Louis Masson

87. L'acné, des alternatives naturelles à conseiller à l'officine. Actualités pharmaceutiques n° 488, Septembre 2009 p38-39

ANNEXES

ANNEXE 1: Carnet patiente d'une femme en âge de procréer sous traitement par isotrétinoïne orale.

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.**

DÉBUT DE TRAITEMENT ET RENOUVELLEMENT

- Vous devez IMPERATIVEMENT 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	

1ÈRE PRESCRIPTION

Méthode de contraception	
Résultat du test de grossesse	☐ POSITIF ☐ 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	

RENOUVELLEMENT

Méthode de contraception	
Résultat du test de grossesse	☐ POSITIF ☐ 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	☐ POSITIF ☐ NÉGATIF

Si ce résultat s'avère positif, contactez immédiatement votre médecin.

ANNEXE 2: Formulaire d'accord de soins et de contraception pour une femme en âge de procréer recevant un traitement par isotrétinoïne orale.

FORMULAIRE D'ACCORD DE SOINS ET DE CONTRACEPTION

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'isotrétinoine orale si je suis enceinte.
3. Je ne dois pas être enceinte ni durant le traitement par isotrétinoine 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 débuter le traitement le plus tôt possible et au plus tard dans les 7 jours suivants la prescription d'isotrétinoïne orale.
7. Je m'engage à présenter mon carnet de suivi à mon médecin lors de chaque consultation et à mon pharmacien lors de chaque délivrance d'isotrétinoïne orale
8. Je m'engage à faire un test de grossesse tous les mois pendant la durée du traitement et 5 semaines après la fin du traitement.
9. Je dois immédiatement arrêter de prendre de l'isotrétinoïne orale et consulter rapidement mon médecin si je pense être enceinte, si je n'ai pas mes règles, si j'arrête ma contraception ou si j'ai un rapport sexuel sans utiliser de contraception.
10. Je m'engage à ne pas donner mes capsules à quelqu'un d'autre. Je devrai rapporter à mon pharmacien toutes les capsules restantes à la fin du traitement.

363132 - 09/2015

En signant le présent formulaire : Vous déclarez avoir lu et compris chacune des conditions ci-dessus,
Vous acceptez les risques et mesures de précaution nécessaires associés au traitement par isotrétinoïne orale.
Votre médecin prescripteur a répondu à toutes vos questions à propos de l'isotrétinoïne orale.

SIGNATURE
DE LA PATIENTE

Fait à ..... Le .....

Pour les patientes mineures, signature d'un titulaire de l'exercice de l'autorité parentale.
Pour les patientes majeures protégées par la loi, signature du représentant légal.
Formulaire sur papier dupliqué, un exemplaire conservé par le médecin prescripteur.

ANNEXE 3: 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

DEJEAN Marianne

Principaux risques liés à l'utilisation des traitements anti-acnéiques délivrés à l'officine: Prévention et Conseils

Directeur de Thèse : LEFEVRE Lise
Lieu et date de soutenance : Faculté des Sciences Pharmaceutiques de Toulouse, le Jeudi 9 juin 2016

RESUME
L'acné est une maladie inflammatoire chronique du follicule pilo-sébacé qui touche plus de 3 adolescents sur 4. Son étiologie est complexe et plusieurs facteurs concourent à la formation de ses lésions.
Le choix du traitement dépend du degré de sévérité de l'acné: pour la forme légère la voie locale sera suffisante, pour une acné moyenne à sévère une antibiothérapie sera ajoutée et enfin pour les acnés très sévères, l'isotrétinoïne reste le traitement le plus efficace.
Les traitements topiques sont responsables d'effets indésirables locaux qu'il convient de prévenir et de prendre en charge à l'officine afin d'améliorer l'observance du traitement et par conséquent son efficacité.
Le caractère tératogène de l'isotrétinoïne engendre des conditions de prescription et de délivrance très réglementées. Le rôle de cette molécule a parfois été suspecté dans la survenue de troubles psychiatriques qui ont conduit au suicide. Aujourd'hui, le lien entre la prise d'isotrétinoïne et la survenue de troubles psychiatriques n'est pas établi et il ne faut pas oublier que l'acné dans sa forme sévère a un retentissement psychologique important.
Les autorités sanitaires ont mis en place des mesures de communications afin d'appeler à la prudence et à la surveillance des troubles psychiatriques chez les patients traités par isotrétinoïne.
Le pharmacien devra porter une grande vigilance lors de la délivrance de cette molécule, afin de détecter toute modification de l'état psychique habituel du patient pour qu'il soit pris en charge de manière adaptée.
Le pharmacien doit prévenir les patients des effets indésirables des traitements anti-acnéiques lors de leur délivrance et prodiguer des conseils adaptés afin de les atténuer.
Enfin, le pharmacien rappellera au patient, les règles d'hygiène, élément fondamental dans la stratégie thérapeutique, et qu'un traitement bien suivi constitue la clé de la réussite.

TITLE: Main risks related to the use of anti acne treatments delivered to the pharmacy: Prevention and advices

---

DISCIPLINE administrative : Pharmacie

MOTS-CLES : Traitements anti-acnéiques topiques et systémiques, effets indésirables, prévention, officine, conseils, rôle du pharmacien

---

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :
Faculté des Sciences Pharmaceutiques
35, chemin des Maraichers
31 062 Toulouse Cedex 9