

UNIVERSITÉ TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTÉ DE SANTÉ
DÉPARTEMENT DES SCIENCES
PHARMACEUTIQUES

ANNÉE : 2024

THESE 2024/TOU3/2122

THESE

POUR LE DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par HY WENDY

**L'ACNÉ SÉVÈRE: PHYSIOPATHOLOGIE, TRAITEMENTS ET PRISE EN
CHARGE PAR LE PHARMACIEN D'OFFICINE**

Date de soutenance: 25 novembre 2024

Directeur de thèse : CENDRINE CABOU

JURY

Président : Mme Sophie CAZALBOU
1er assesseur : Mme Cendrine CABOU
2ème assesseur : Mr Thierry COURTOT

PERSONNEL ENSEIGNANT
du Département des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de santé
au 17/04/2024

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire	M. PARINI A. Physiologie
M. BENOIST H.	Immunologie	
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie	
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire	
M. SALLES B.	Toxicologie	

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PASQUIER C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B. (Directrice-adjointe)	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COSTE A.	Parasitologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Doyen-directeur)	Physiologie
Mme DERAEVE C.	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
Mme WHITE-KONING M.	Mathématiques

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
Mme KELLER L.	Biochimie
M. PUISSET F. (*)	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L. (*)	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie Analytique
M. BROUILLET F. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C. (*)	Immunologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme GADEA A.	Pharmacognosie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C. (*)	Pharmacognosie
M. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A. (*)	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S (*)	Biochimie
M. PILLOUX L.	Microbiologie
Mme ROYO J.	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-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie

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

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

M. AL SAATI A	Biochimie
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie
Mme CLARAZ P.	Pharmacie Clinique
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie
Mme DINTILHAC A	Droit Pharmaceutique
M. GRACIA M.	Pharmacologie
Mme RIGOLOT L	Biologie Cellulaire, Immunologie
Mme STRUMIA M.	Pharmacie Clinique

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Mme CROSSAY E.	Pharmacognosie
Mme GRISETI H.	Biochimie
Mme MALLI S.	Pharmacie Galénique
Mme MTAT DALILA D.	Chimie Pharmaceutique
Mme MONIER M.	Microbiologie
M. TABTI R.	Chimie Thérapeutique

REMERCIEMENTS

A Madame Cendrine Cabou, ma directrice de thèse et membre du jury, je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de m'accompagner dans la rédaction de cette thèse. Merci pour vos conseils toujours très utiles et le temps et l'investissement que vous avez consacré à cette thèse. Je vous remercie également pour tous les enseignements que vous m'avez apprises pendant ces années en études de pharmacie et qui m'aident beaucoup aujourd'hui dans mon quotidien.

A Monsieur Thierry Courtot, je vous remercie d'avoir accepté avec une telle gentillesse et rapidité de faire partie des membres de mon jury et de l'intérêt dont vous avez témoigné pour mon travail. Je vous remercie également pour vos cours en dermatologie dispensés en quatrième année, qui m'aident tous les jours dans ma pratique officinale.

A Madame Sophie Cazalbou, mon président de jury. Je vous remercie de me faire l'honneur d'accepter de présider le jury de ma thèse. Je tiens également à vous témoigner mon admiration et ma reconnaissance pour toutes les connaissances que vous m'avez apportées lors de mes années d'études.

A ma famille, merci d'être présent chaque jour à mes côtés, merci pour votre soutien infaillible et merci d'avoir toujours cru en moi même quand moi je n'y croyais pas.

A mes parents, merci de m'avoir éduqué de la façon dont vous l'avez fait. Merci d'avoir toujours été là pour moi dans mes hauts et mes bas. Merci pour vos sacrifices, c'est grâce à vous que j'en suis là aujourd'hui.

A ma mère, merci pour ta présence dans ma vie. Merci de m'avoir soutenu jour et nuit durant toutes mes études et encore aujourd'hui. Merci d'être toujours à mon écoute et de me conseiller au mieux. Merci de vouloir toujours le meilleur pour moi.

A mon père, merci d'avoir fait en sorte que je ne manque jamais de rien. Merci d'être présent et de m'accompagner quand j'en ai besoin. Merci de me faire confiance dans tous mes choix et d'être fier de moi.

A Justine et Kévin, je vous remercie d'être ma grande-sœur et mon grand-frère. Merci de m'avoir guidé au mieux, d'avoir pavé la voie et fait en sorte que mon chemin soit le moins sinueux possible. Kévin, merci de répondre toujours présent quand il le faut. Justine, merci de m'avoir fait découvrir le métier de pharmacien, c'est grâce à toi que j'en suis là. Merci de m'avoir partager tes expériences professionnelles et personnelles et merci de me rassurer quand j'en ai besoin.

A ma grand-mère, je te remercie pour tout ce que tu as apporté dans ma vie et de tout l'amour que tu m'as offert. Je n'oublierai jamais les valeurs que tu m'as transmises et inculquées. J'ai eu tellement de chance de t'avoir à mes côtés.

A mes amis de la fac, je vous remercie d'avoir été présents pendant ces cinq ans d'études. C'est grâce à vous que je garde d'aussi bons souvenirs de ces longues années de pharma. Merci de m'avoir supporté et soutenu tout le long. Notre amitié représente beaucoup pour moi et j'espère qu'elle durera encore longtemps. Anissa, merci pour le soutien sans faille que tu m'as apporté pendant toutes ces années de fac (et encore maintenant). Tu as été bien plus qu'une simple amie de fac; tu as été la personne à qui je pouvais tout confier, et aussi celle qui m'écoutait patiemment à chaque fois que je me plaignais. Merci pour ton écoute, ta compréhension et surtout pour ton amitié précieuse (qui j'espère va durer encore très longtemps). Astro, mon binôme, merci de m'avoir supporté (même quand j'étais sous pression des TPs) et accompagné pendant toutes ces années. Malgré un début compliqué, je pense qu'on a formé le meilleur binôme que je pouvais espérer. Neïla, merci de m'avoir fait rire pendant toutes ces années (tes talents en photoshop sont au dessus de tout) et merci de m'avoir fait sortir de ma zone de confort, ça m'a permis de découvrir de nouvelles choses.

A toute l'équipe de la pharmacie des arcades, je vous remercie de m'avoir formé au métier de pharmacien d'officine, merci de m'avoir fait confiance, de m'avoir accompagné et aidé quand j'en avais besoin. Grâce à vous tous, j'ai beaucoup appris de mon métier et je me sens désormais capable d'en assumer les responsabilités

TABLE DES MATIÈRES

Liste des abréviations	9
Liste des figures	10
Liste des tableaux	11
INTRODUCTION	12
I) Physiopathologie de l'acné	14
1. Glandes sébacées	14
1.1. Les follicules pilo-sébacées	14
1.2. La structure de la glande sébacée	15
1.3. Le sébum	16
1.3.1. Régulation hormonale	16
1.3.2. Composition du sébum	17
1.3.3. Rôle du sébum	18
2. L'origine du développement de l'acné	18
2.1. L'hyperséborrhée	18
2.2. L'hyperkératinisation	19
2.3. L'inflammation entretenue par C.acnes	19
3. La formation des lésions de l'acné	20
3.1. La séborrhée	20
3.2. Les lésions rétentionnelles	21
3.2.1. Les comédons ouverts ou point noirs	21
3.2.2. Les comédons fermés ou microkystes	22
3.3. Les lésions inflammatoires	22
3.3.1. Les lésions inflammatoires superficielles	22
3.3.2. Les lésions inflammatoires profondes	23
II) L'acné sévère	24
1. Classification de l'acné	24
2. Les formes cliniques d'acné sévère	26
1. L'acné mixte/polymorphe juvénile	26
2. L'acné de la femme adulte	26
3. L'acné nodulaire ou acné conglobata	27
4. L'acné fulminans	27
3. L'épidémiologie de l'acné	28
4. Les facteurs favorisants de l'acné	28
4.1. Les facteurs génétiques	29
4.2. Les facteurs hormonaux	29
4.3. Les facteurs environnementaux	30
4.3.1. L'alimentation	30
4.3.2. Le stress psychologique	31
4.3.3. L'exposition au soleil	31
5. Le retentissement psychologique de l'acné	32

6. Les complications de l'acné sévère	34
6.1. Les cicatrices d'acné	34
6.2. Les tâches d'hyperpigmentation post-inflammatoire	35
III) Traitement médicamenteux de l'acné	36
1. Traitement local	36
1.1. Le peroxyde de benzoyle	36
1.1.1. Mécanisme d'action	36
1.1.2. Spécialités disponibles à l'officine	37
1.1.3. Effets indésirables	37
1.2. Les rétinoïdes et ses dérivés	37
1.2.1. Mécanisme d'action	37
1.2.2. Spécialités disponibles à l'officine	38
1.2.3. Effets indésirables et contre-indications	38
1.3. Les antibiotiques par voie topique et l'acide azélaïque	38
1.3.1. Mécanisme d'action	38
1.3.2. Spécialités disponibles à l'officine	39
1.3.3. Effets indésirables et conseils associés	39
2. Traitement per os	39
2.1. Les antibiotiques per os	39
2.1.1. Mécanisme d'action	40
2.1.2. Spécialités disponibles à l'officine	40
2.1.3. Posologie et modalité de prescription	40
2.1.4. Effets indésirables et conseils associés	40
2.2. Le gluconate de zinc	41
2.2.1. Mécanisme d'action	41
2.2.2. Spécialités disponibles à l'officine et posologie	41
2.2.3. Effets indésirables et conseils associés	41
2.3. L'isotrétinoïne par voie orale	41
2.3.1. Indications	41
2.3.2. Structure moléculaire	42
2.3.3. Mode d'action	42
2.3.4. Posologie	43
2.3.5. Effets indésirables	44
2.3.5.1. Troubles cutanéomuqueux	44
2.3.5.2. Troubles oculaires	44
2.3.5.3. Troubles musculo-articulaires	44
2.3.5.4. Perturbation du bilan biologique	45
2.3.5.5. Troubles psychiatriques	45
2.3.6. Contre-indications	46
2.3.7. Conditions de prescription	47
2.3.8. Conditions de délivrance à l'officine	49
2.4. Traitement hormonal chez la femme	51
2.4.1. Les hormones oestroprogestatives	51
2.4.2. Les hormones anti-androgéniques	52

3. La stratégie thérapeutique en cas d'acné sévère	52
3.1. Le traitement d'attaque	52
3.2. Le traitement d'entretien	54
4. Les traitements médicamenteux pour l'hyperpigmentation post-inflammatoire	54
4.1. L'hydroquinone	54
4.2. Les rétinoïdes par voie topique	55
4.3. Les dermocorticoïdes	55
4.4. L'acide azélaïque	55
IV) Les dermo-cosmétiques dans la prise en charge de l'acné modéré à sévère	55
1. L'efficacité des dermo-cosmétiques dans la prise en charge de l'acné	56
1.1. En monothérapie	56
1.2. En tant qu'adjuvant dans les formes sévères	56
2. Les actifs principalement utilisés dans l'acné	57
2.1. Les actifs séborégulateurs et anti-inflammatoire	59
2.1.1. Le fullerène	59
2.1.2. L'épigallocatechine-3-gallate ou EGCG	60
2.1.3. Le niacinamide	61
2.2. Les actifs kératolytiques	62
2.2.1. Les acides bêta-hydroxylés (BHA) avec l'acide salicylique	62
2.2.2. Les acides alpha-hydroxylés (AHA) avec l'acide glycolique	64
2.2.3. BHA ou AHA?	65
2.3. L'huile essentielle de tea tree : un actif antimicrobien et anti-inflammatoire	66
3. Les actifs utilisés dans les marques post-acné ou hyperpigmentation post-inflammatoire	67
3.1. Les kératolytiques	67
3.2. La vitamine C (acide ascorbique)	68
3.3. Le niacinamide	68
4. Les produits dermo-cosmétiques utilisés dans l'acné sévère	68
4.1. Les nettoyants	68
4.2. Les exfoliants	72
4.3. Les crèmes hydratantes	72
4.4. Les soins photoprotecteurs ou crèmes solaires	76
V) Le pharmacien d'officine dans la prise en charge de l'acné sévère au comptoir	77
1. L'accompagnement par le pharmacien des patients sous isotrétinoïne par voie orale	77
1.1. Le respect des règles de délivrance	77
1.2. Les conseils de prise du traitement (93)	77
1.3. La détection des interactions médicamenteuses avec l'isotrétinoïne	78
1.3.1. Interactions avec les cyclines	78
1.3.2. Interactions avec les dérivés de la vitamine A	78
1.4. La prévention du risque tératogène chez les femmes en âge de procréer	79
1.4.1. Oubli de prise de pilule contraceptive (173,174)	79
1.4.2. Contraception d'urgence après un rapport non protégé (175)	80
1.4.3. Retard de règles après rapport non protégé	80
1.5. La prise en charge des effets indésirables de l'isotrétinoïne	81

1.5.1. La sécheresse oculaire (178)	81
1.5.2. La sécheresse labiale ou chéilite (179)	84
1.5.3. La sécheresse nasale	84
1.5.4. La sécheresse vulvo-vaginale	85
1.5.5. La sécheresse cutanée (182)	85
1.5.5.1. Crème hydratante pour le corps	86
1.5.5.2. Crème hydratante pour le visage	87
1.5.6. Les douleurs musculo-articulaires	89
1.5.7. La photosensibilisation	89
2. Le pharmacien et la prise en charge des patients atteints d'acné sévère sous antibiothérapie	90
2.1. Conseils de prise et lutte contre les effets indésirables (184–186)	90
2.2. Interactions médicamenteuses et contre-indications	90
3. Les traitements topiques et les conseils du pharmacien (85, 187, 188)	91
4. Le pharmacien, les règles hygiéno-diététiques et le conseil au comptoir concernant l'acné	92
4.1. L'hygiène et les soins de la peau	92
4.1.1. Le nettoyage de la peau	92
4.1.2. Les soins	93
4.1.2.1. Les sérums	93
4.1.2.2. La crème hydratante	94
4.1.2.3. L'exfoliation et les masques purifiants	94
4.2. Les autres conseils	94
4.3. La lutte contre les facteurs favorisants	95
4.3.1. L'alimentation	95
4.3.2. Le stress psychologique	95
4.3.3. Le soleil	96
4.4. Les autres produits de conseil disponibles en officine pour lutter contre l'acné sévère	97
4.4.1. Les patchs anti-acné : (192)	97
4.4.2. Les produits de maquillage (193)	99
4.4.3. Les produits OTC per os	100
5. Le pharmacien et les complications de l'acné	100
5.1. Les cicatrices d'acné	100
5.2. Les tâches d'hyperpigmentation post-inflammatoire	101
5.2.1. La prévention des tâches	101
5.2.2. Les produits conseils à l'officine (198)	101
6. Les précautions à prendre selon le profil de patient atteint d'acné sévère	103
6.1. Les femmes enceintes ou allaitantes	103
6.2. Les enfants ou jeunes adolescents (3)	104
7. Le pharmacien et l'attitude à adopter face aux patients souffrants d'acné sévère	104
7.1. Avoir des connaissances solides sur l'acné	104
7.2. Renforcer l'observance des traitements	105
7.3. Limiter le retentissement psychologique de l'acné	106
CONCLUSION	108

BIBLIOGRAPHIE
ANNEXES

109
118

Liste des abréviations

17 β HSD: 3 β éta Hydroxystéroïde Déshydrogénase
3 β HSD: 3 β éta Hydroxystéroïde Déshydrogénase,
ADN: Acide désoxyribonucléique
AGL : Acide gras libre
AHA: Acide alpha-hydroxylé
ALAT: Alanine amino-transférase
AMM : Autorisation de mise sur le marché
ANSM: Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé
ASAT: Aspartate amino-transférase
BHA: Acide bêta-hydroxylé
C.acnes : Cutibacterium acnes
CP: Comprimé
CRH: Corticotropin Releasing Hormone
DHEA = Dehydroepiandrosterone
DHT= Dihydrotestostérone
DOPA: Dihydroxyphénylalanine
EGCG: Epigallocatechine-3-gallate
FHL: Film hydro-lipidique
FPS: Follicule pilo-sébacée
GEA: Global Acne Evaluation
HE: Huile essentielle
HPPI : Hyperpigmentation post-inflammatoire
IGF-1: Insulin-like growth factor-1
MM: Millimètre
OTC: Over the counter
PNN: Polynucléaire neutrophile
PPAR: Peroxisome proliferator activated receptor
PPG: Plan prévention de la grossesse
RAR: Récepteur nucléaire des rétinoïdes
RXR: Récepteurs X des rétinoïdes
SDHEA: Sulfate de dehydroepiandrosterone
SHBG : Sex Hormone Binding Globulin
SPF: Sun protector factor
T : Testostérone
TG: Triglycéride
TLR: Toll like receptor
 Δ 4: delta-4-androstènedione

Liste des figures

Figure 1: Schéma d'un follicule pilo-sébacée

Figure 2: Les types de follicules pilo-sébacés

Figure 3: Schéma de la structure d'une glande sébacée

Figure 4: Schéma de la régulation hormonale dans un sébocyte

Figure 5: Photographie d'un visage comportant des pores dilatés.

Figure 6: Photographie de comédons ouverts (points noirs).

Figure 7: Photographies de comédons fermés ou microkystes.

Figure 8: Photographie de papules sur un front.

Figure 9: Photographie de pustules.

Figure 10: Photographies d'acné nodulaire.

Figure 11: Acné de la femme adulte situé sur la partie inférieure du visage

Figure 12: Forme sévère d'acné conglobata chez une patiente

Figure 13: Ulcérations dorsales dû à un acné fulminans

Figure 14: Lésions cicatricielles d'acné: cicatrices atrophiques et cicatrices hypertrophiques.

Figure 15: Photographie de tâches d'hyperpigmentation post-inflammatoire résultant de lésions d'acné

Figure 16: Structure moléculaire de base des tétracyclines

Figure 17: Structure chimique de l'acide rétinoïque ou trétinoïne

Figure 18: Structure chimique de l'isotrétinoïne

Figure 19: Schéma de l'action de l'acide rétinoïque au niveau nucléaire

Figure 20: Brochure d'information destinées aux patient et patientes traité(e)s par isotrétinoïne orale, ANSM

Figure 21: Stratégies thérapeutiques recommandées par la Société Française de Dermatologie dans la prise en charge de l'acné

Figure 22: Représentation moléculaire d'un fullerène

Figure 23: Structure chimique de l'EGCG

Figure 24: Voie de l'AMPK-SREBP impliqué dans la lipogénèse

Figure 25: Structure moléculaire du niacinamide ou nicotinamide

Figure 26: Structure chimique de l'acide salicylique

Figure 27: Structure chimique de l'acide glycolique

Figure 28: Photographie d'un arbre à thé, *Melaleuca alternifolia*

Figure 29: Patchs pour acné du laboratoire "Hero" ou "Compeed"

Figure 30: Illustration de l'effet des patchs à micro-aiguilles sur les lésions d'acné

Liste des tableaux

Tableau 1: Classification de la sévérité de l'acné selon le Global Acne Evaluation (GEA)

Tableau 2: Spécialités disponibles à l'officine contenant des rétinoïdes

Tableau 3: Les points à vérifier avant de délivrer l'isotrétinoïne orale à une patiente en âge de procréer

Tableau 4: Principaux actifs ayant une efficacité thérapeutiques dans les produits dermo-cosmétiques utilisés dans l'acné vulgaire

Tableau 5: Principaux nettoyants retrouvés en pharmacie adaptés aux peaux acnéiques

Tableau 6: Principales crèmes hydratantes retrouvées en pharmacie et adaptées aux peaux acnéiques

Tableau 7: Classification des substituts lacrymaux disponibles à l'officine et leurs avantages et inconvénients

Tableau 8: Quelques exemples non exhaustif de baumes réparateurs disponible en pharmacie

Tableau 9: Exemples de crèmes hydratantes pour peaux sèches disponibles à l'officine

Tableau 10: Quelques exemples de crèmes compensatrices disponibles à l'officine

Tableau 11: Nettoyants adaptés pouvant être conseillés pour les peaux acnéiques à l'officine

Tableau 12: Exemple d'écrans solaire conçus pour les peaux acnéiques disponibles en officine

INTRODUCTION

L'acné ou acné vulgaire est une pathologie dermatologique inflammatoire chronique affectant les follicules pilo-sébacées. Ce n'est pas une maladie infectieuse comme la plupart pourrait penser. Elle constitue une des maladies de la peau les plus fréquentes en France et dans le monde; elle serait la 8ème maladie, toutes confondues, la plus courante (1). Cette dermatose est fréquemment associée à l'adolescence et dans la majorité des cas, la résolution est spontanée ou les lésions disparaissent à l'âge adulte.

Cependant, près de vingt pour cent des personnes développent une forme sévère de la maladie. Les "boutons" ou les lésions sont dans ce cas, plus importantes, soit par leur nombre, leur étendue ou leur aspect inflammatoire. Bien que la maladie soit considérée comme "bénigne", elle possède en fait un réel impact sur la qualité de vie et l'estime de soi car c'est une "maladie affichante" avec un potentiel retentissement psycho-émotionnel pour le patient. Cette pathologie laisse parfois des séquelles, notamment dans les stades sévères, où les cicatrices induites par les lésions sont parfois permanentes. Tout cela illustre ainsi l'importance de traiter cette affection par un traitement à la fois médicamenteux et dermo-cosmétique afin de prévenir et limiter ces complications.

Le pharmacien d'officine occupe une place stratégique dans le conseil de cette pathologie. La plupart des patients atteints d'acné légère à modérée se rendent directement à la pharmacie pour traiter leurs lésions et cela sans forcément passer par un médecin. De plus, l'acné représente un marché non négligeable dans l'industrie pharmaceutique et particulièrement dans le domaine dermo-cosmétique, en témoigne l'existence d'une multitude de gammes pharmaceutiques spécialement dédiées à cette affection et disponibles parfois uniquement en pharmacie. La prise en charge des effets indésirables et le conseil du pharmacien demeurent également indispensables notamment dans la délivrance des médicaments anti-acnéiques dont certains font l'objet d'une surveillance bien particulière.

Dans la thèse, nous nous intéresserons dans un premier temps à la physiopathologie de l'acné et ses étiologies. Les formes sévères seront abordées ainsi que les facteurs favorisants et les conséquences pour le patient. Par la suite, nous présenterons les médicaments disponibles au comptoir et la stratégie thérapeutique de l'acné sévère. Enfin, nous discuterons la place des dermo-cosmétiques, ainsi que le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge des formes sévères d'acné au comptoir.

I) Physiopathologie de l'acné

1. Glandes sébacées

Les glandes sébacées font partie des **annexes de la peau** tout comme les glandes sudoripares et les phanères. Elles sont à l'origine de la production et la sécrétion de sébum dont l'excès (hyperséborrhée) est à l'origine de l'apparition de l'acné. Le nombre de glandes sébacées reste constant pendant toute la durée de la vie, en revanche, leur taille augmente jusqu'à l'âge adulte où ils atteignent une taille constante (2).

1.1. Les follicules pilo-sébacées

Les glandes sébacées sont englobées dans une unité spécifique appelée le **follicule pilo-sébacée** (FPS). Chaque follicule est composé d'une glande sébacée et d'un poil.

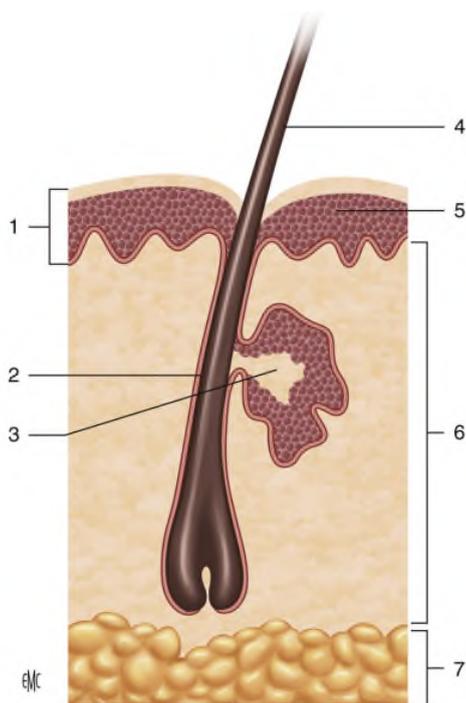


Figure 1: Schéma d'un follicule pilo-sébacée.

La glande sébacée et le poil s'abouchent vers l'épiderme via un même conduit, le canal pilo-sébacé et à la surface, l'infundibulum pileux. 1=épiderme; 2=canal pilosébacé et canal infundibulaire; 3=glande sébacée, 4= poil; 5= couche cornée avec les cornéocytes; 6 = derme; 7= hypoderme. (3)

Les FPS sont situés sur toute la surface de la peau à l'exception des paumes des mains, plantes des pieds et sur les faces latérales des doigts et des orteils (4). L'unité pilo-sébacée s'étend du derme, où sont situées les glandes sébacées, vers l'épiderme, où le sébum est excrété.

Dans chaque FPS, la taille de la glande sébacée est inversement proportionnelle à la taille du poil. De ce fait, il existe **3 types de follicules** différents selon la localisation du FPS (5):

- les follicules terminaux ou barbu: le poil est raide, épais et long et la glande sébacée est petite. Ce sont les follicules responsables des cheveux et des poils.
- les follicules lanugineux ou "velu": le poil est fin (type velu) et la glande sébacée est plus développée.
- **les follicules sébacés**: le poil est insignifiant et quasi-inexistant. L'infundibulum est large et profond (ce qui rend les pores visibles), les glandes sébacées sont nombreuses et très volumineuses. Ils sont principalement situés sur le visage et le haut du tronc et constituent le siège des lésions élémentaires de l'acné.

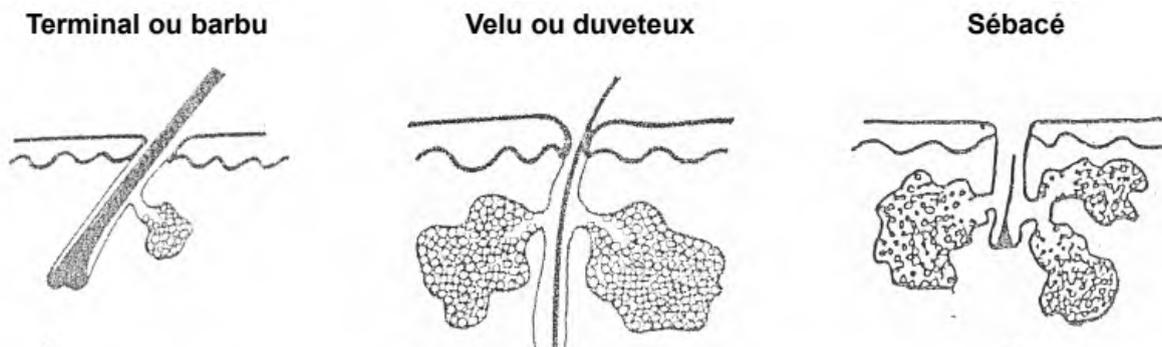


Figure 2: Les types de follicules pilo-sébacés (cours du Dr L.Lefevre de 4e année de pharmacie)

1.2. La structure de la glande sébacée

Les glandes sébacées sont des glandes exocrines tubulo-alvéolaire, leur portion sécrétrice est située dans le derme. Elles contiennent des cellules spécifiques, les **sébocytes**, qui sont responsables de la **production de sébum**. Les sébocytes subissent des mitoses successives depuis la couche basale germinative vers le centre de la glande en 15 jours environ (6). En effet, au fur et à mesure des différenciations, les sébocytes migrent vers le centre de la glande, tout en se chargeant en lipide qu'ils produisent et augmentent progressivement de volume. Les sébocytes situés au centre peuvent atteindre jusqu'à 150 fois leur volume et finissent par **exploser**, il s'agit ainsi d'une **sécrétion holocrine**. Leur contenu lipidique (sébum) et leur débris cellulaires sont alors déversés à la surface de la peau en passant par le **canal excréteur de la glande sébacée** puis dans le **conduit pilo-sébacé**.

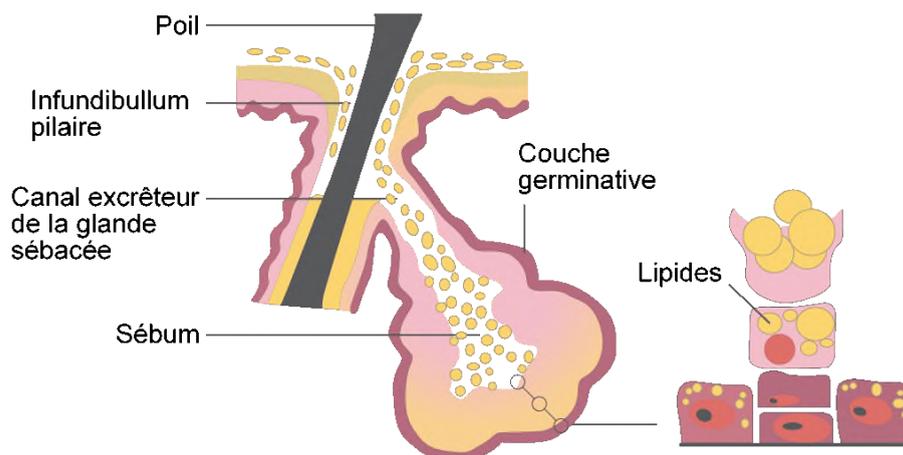


Figure 3: Schéma de la structure d'une glande sébacée (source: <https://www.fea-sas.com/sebum.php>)

1.3. Le sébum

1.3.1. Régulation hormonale

L'activité de la glande sébacée est régulée par des hormones sexuelles : les **androgènes** (7). Chez les hommes, les androgènes sont représentés principalement par la **testostérone (T)** sécrétée dans les testicules par les cellules de Leydig et également en faible proportion par les glandes surrénales.

Chez les **femmes**, on retrouve des précurseurs de la testostérone:

- le **delta-4-androstènedione** (delta-4), synthétisé principalement par les ovaires et en faible partie par les glandes surrénales
- le **dehydroepiandrosterone** et son sulfate (DHEA et SDHEA), synthétisés par les glandes surrénales

La **testostérone** est une hormone circulant dans le sang où elle est principalement liée à la protéine de transport des hormones sexuelles, la SHBG. En revanche, la testostérone n'est active dans les sébocytes que sous sa **forme libre** (1% de la testostérone totale), l'hormone peut ainsi pénétrer librement la cellule.

Les sébocytes contiennent un matériel enzymatique capable de transformer d'une part, les précurseurs de la testostérone (DHEA et delta-4) en testostérone et d'autre part de transformer la testostérone en **dihydrotestostérone (DHT)** via la **5-alpha-reductase**.

La DHT est l'hormone directement responsable de la production de sébum par les sébocytes. En effet, la DHT se fixe dans le sébocyte au **récepteur cytosolique de la DHT**, ce complexe est ensuite transloqué dans le noyau et **active les gènes** responsables de la **production de sébum**. Plus le taux de DHT est élevé, plus la production de sébum par les sébocytes est importante.

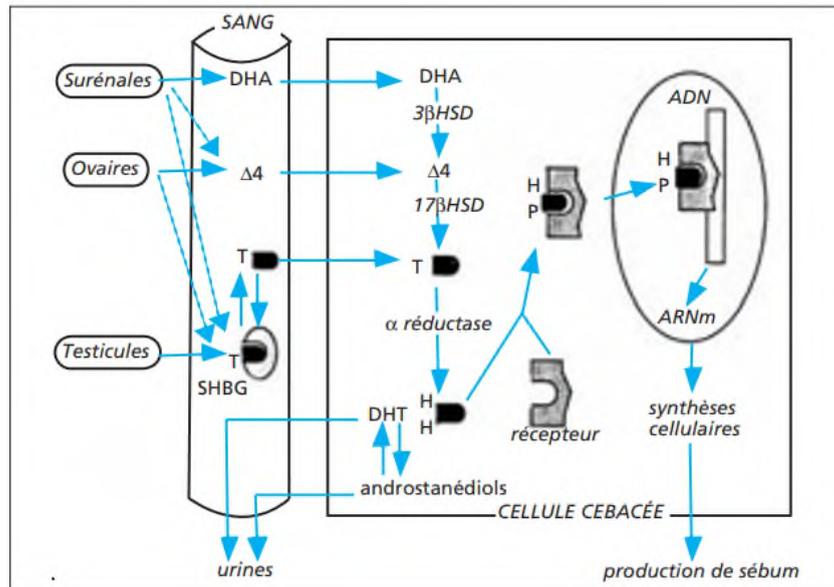


Figure 4: Schéma de la régulation hormonale dans un sébocyte (5). DHA = dehydroepiandrosterone; $\Delta 4$ = delta-4-androstènedione; T = testostérone; DHT= dihydrotestostérone; SHBG = Sex Hormone Binding Globulin; 3β HSD= 3β éta Hydroxystéroïde Déshydrogénase, 17β HSD= 3β éta Hydroxystéroïde Déshydrogénase.

En résumé, la production hormonale de sébum est régulée principalement par:

- les taux de DHT
- la quantité de 5- α -réductase dans les sébocytes
- la quantité de récepteurs à la DHT dans les sébocytes
- les taux de SHBG dans le sang

1.3.2. Composition du sébum

Le sébum est composé majoritairement par 3 principaux types de lipides (8) :

- le **squalène**, à hauteur de 15% environ
- les **cires** (esters d'acides gras et d'alcools gras à longues chaînes C20 à C40), représentant 25% du sébum
- les **triglycérides** sont largement majoritaires à 60%.

Le squalène est un lipide propre à l'espèce humaine. De plus, le squalène et les cires ne sont retrouvés chez l'Homme qu'uniquement dans le sébum.

La présence des lipides font du sébum, un endroit favorable à la colonisation bactérienne. En effet, le sébum est colonisé par une bactérie gram positive anaérobie, **Cutibacterium acnes**. Cette bactérie sécrète des **lipases** capables d'hydrolyser les triglycérides du sébum en **acides gras libres** (AGL) et glycérol (substrat énergétique en anaérobie) (9). Ces AGL sont des substances ayant une **activité pro-inflammatoire** et sont très **irritantes** pour la peau.

1.3.3. Rôle du sébum

Le sébum est un élément essentiel à l'organisme, il possède plusieurs rôles (10) :

- il lutte contre la **dessiccation de la peau**, en participant à la composition du film hydrolipidique de surface (FHL), il empêche la perte insensible en eau de la partie aqueuse de ce film. Il permet ainsi de maintenir l'**hydratation de la peau**;
- il permet également d'**empêcher la colonisation** de la peau par des microorganismes **pathogènes** de par son effet barrière et la présence d'éléments anti-bactériens dans le sébum (11).
- il participe à la **lubrification** des poils et des cheveux lors de la pousse.

2. L'origine du développement de l'acné

L'apparition des lésions élémentaires de l'acné fait intervenir trois principaux facteurs, l'hyperséborrhée, l'hyperkératinisation et la présence de *Cutibacterium acnes* (C.acnes).

2.1. L'hyperséborrhée

L'**hyperséborrhée** correspond à une surproduction de sébum par les glandes sébacées. Comme vu précédemment, la production de sébum est régulée hormonalement, ainsi plusieurs causes peuvent être à l'origine de cet excès de production comme l'augmentation des **taux d'androgènes circulants**, c'est le cas lors de la puberté avec l'apparition des premiers boutons. Cependant, dans la majorité des cas, les patients présentant de l'acné n'ont pas un taux d'androgène circulant significativement supérieur à des patients sains (9).

Ainsi les causes de cette hyperséborrhée sont ailleurs:

- Il existe une augmentation des **taux** et de la **sensibilité** des **récepteurs androgéniques au DHT** dans les sébocytes (12).
- La **quantité et l'activité** des enzymes du sébocyte subissent également une augmentation, c'est le cas notamment de la **5-alpha-réductase** de type I, responsable ainsi d'une surproduction de DHT (5).

D'autres récepteurs présents dans les sébocytes ont également été identifiés comme participants à cette hyperséborrhée (5,13) :

- l'activation des **récepteurs neuromédiateurs** dont le ligand est la substance P (produite lors d'un stress) stimule la production de sébum (14).
- l'activation des **récepteurs à l'alpha-melanocyte stimulating hormone (alpha-MSH)** est impliquée dans la lipogenèse, le métabolisme des androgènes et aussi dans la libération de cytokines (15) .

- l'activation des **récepteurs PPAR** (alpha, gamma et beta) (peroxisome proliferator activated receptor) induit la différenciation des sébocytes et la lipogenèse (16).
- la stimulation des **récepteurs au CRH** (Corticotropin Releasing Hormone) par le cortisol contribue aussi à cette surproduction (17).
- la stimulation des **récepteurs IGF-1** par l'insuline augmenterait l'activité de la 5-alpha-réductase (18), de plus elle favorise l'activation d'un facteur de transcription impliquée dans la stimulation de la lipogenèse, SREBP-1 (19), via l'activation des voies de transduction du signal PI3K/Akt et MAPK/ERK(20).

2.2. L'hyperkératinisation

L'hyperkératinisation est à l'origine de la formation de l'acné. Elle correspond à une modification de l'expression des **kératinocytes** résultant ainsi une prolifération excessive et une différenciation anormale de ces cellules avec une anomalie de leur élimination (trouble de la desquamation). A cela s'ajoute une augmentation de l'adhésion des cornéocytes entre eux (à cause des substances produites par C.acnes). Cela a pour conséquence directe, l'**obstruction du canal infundibulaire** du FPS. Le sébum ne peut plus être déversé à la surface de la peau et s'accumule en formant un bouchon sous le l'épiderme, le **comédon** apparaît.

Les causes de cette hyperkératinisation sont encore mal connues. Des études variées ont montré qu'elle résulterait de plusieurs facteurs comme notamment (3) :

- l'expression d'**intégrines kératinocytaires** (filagrines et involucrines) qui agissent sur la prolifération et la différenciation de ces cellules et sont également impliquées dans la cohésion des cellules dans le canal infundibulaire. L'expression de ces intégrines est favorisée par la présence de C.acnes (21).
- la **modification du rapport des lipides** à cause de l'hyperséborrhée participerait aussi à ce changement d'expression des kératinocytes.
- la présence d'IL-1alpha produite par C.acnes induit in vitro et in vivo l'hyperkératinisation et initie également la réponse inflammatoire (22).

2.3. L'inflammation entretenue par C.acnes

Enfin, la présence de la bactérie **Cutibacterium acnes** est responsable de l'aspect **inflammatoire** de l'acné. C.acnes, autrefois connue sous le nom de Propionibacterium acnes, est une bactérie GRAM plus lipophile. Elle fait partie du microbiome normal de la surface cutanée, elle est présente sur la peau sans pour autant être comédogène et contribue au maintien de son homéostasie. Cependant, cette bactérie est **prédominante dans les FPS** où la présence de sébum fait de ce

lieu un endroit idéal pour proliférer. Néanmoins, il a été démontré que les populations atteintes d'acné ne présentaient pas un pourcentage plus élevé de *C.acnes* qu'une population saine (23) mais pourtant cette bactérie est bien impliquée dans le processus inflammatoire de l'acné. En effet, il existe plusieurs **sous-groupes** de la bactérie dont certains seraient directement impliqués dans l'acné (24). La surproduction de sébum dans les FPS serait à l'origine de la perte de diversité de ces sous groupes et à la sélection des **souches pathogènes** de *C.acnes* (25).

Ces souches pathogènes participent à l'initiation et au maintien de la **réaction inflammatoire** dans les FPS par plusieurs mécanismes (pas encore tous élucidés)(13,23) :

- par la production de **lipases** capables de transformer les TG en acide gras libres pro-inflammatoires
- par la **stimulation de l'immunité humorale** grâce à l'activation du complément qui conduit à la production de molécules chimiotactiques permettant d'attirer les polynucléaires neutrophiles
- par la libération de **hyaluronidases** (enzymes provoquant la lyse de l'acide hyaluronique) impliquées dans l'inflammation via la libération de cytokines pro-inflammatoires lors de la rupture de l'épithélium du FPS (26).
- par l'augmentation d'**expression des récepteurs de l'immunité inné**, les TLR2 ou TLR4 (Toll Like Receptors) sur les **kératinocytes**, aboutissant à la libération de cytokines pro-inflammatoires dont l'IL-1alpha, l'IL-8, IL-2, TNF-alpha et le GM-CSF à l'origine d'une réponse inflammatoire locale (13,27)
- la production de **métalloprotéases** (gélatinases, collagénases...) participant à la diffusion de l'inflammation et la formation des cicatrices via la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (28)
- enfin par la production de **porphyrines** responsables de l'oxydation du squalène en peroxyde de squalène, un lipide pro-inflammatoire (23,29).

C.acnes est également capable de former un **biofilm** qui le rend résistant à certains traitements par antibiothérapie.

3. La formation des lésions de l'acné

La présence des trois facteurs vu précédemment va induire l'apparition des premières lésions de l'acné, elles sont visibles cliniquement, ce sont les lésions élémentaires de la pathologie. Ces lésions se concentrent sur les zones riches en glandes sébacées : la zone T du visage (front, ailes du nez) et parfois sur les joues et le menton, et sur la partie supérieure de la région thoracique (cou, dos, face antérieure du thorax). Elles peuvent disparaître spontanément ou évoluer (3,30–32).

3.1. La séborrhée

A l'aspect clinique, on retrouve une peau grasse, luisante et la présence de pores dilatés. En effet, l'excès de sébum se mélange aux kératinocytes et forme un léger bouchon dans le FPS appelé micro-comédon qui est encore invisible macroscopiquement. Il est à l'origine de la distension de l'infundibulum du follicule qui forme un petit "trou" visible à la surface de l'épithélium cutané (figure 5), le pore est alors visible à l'œil nu et la quantité de sébum déversé est plus importante et rend un aspect luisant à la peau. Cela correspond à la lésion initiale de l'acné.



Figure 5 : Photographie d'un visage comportant des pores dilatés. (photographie issue du site internet de l'institut Médico-derme).

3.2. Les lésions rétentionnelles

Les lésions rétentionnelles sont le fruit du mélange entre l'excès de sébum et l'excès de kératinocytes dans l'infundibulum, conduisant à la formation d'un bouchon compact et développé dans le FPS, on parle alors de **comédons**. Les lésions rétentionnelles sont des lésions **non-inflammatoires**. Elles sont divisées en deux types: les comédons fermés ou microkystes et les comédons ouverts ou points noirs.

3.2.1. Les comédons ouverts ou point noirs

Ces comédons ont une taille qui varie entre **1 à 3 mm**. Le comédon est dit ouvert car le FPS reste exposé à la surface cutanée. Ces comédons sont visibles à l'œil nu sous la forme de **points noirs** ou marrons. En effet, cette coloration en noir est dû principalement à l'**oxydation** des mélanocytes présents à la surface du canal infundibulaire au contact direct avec l'air et également à l'oxydation des lipides du sébum. Les comédons ouverts peuvent subir plusieurs évolutions : soit le bouchon peut être expulsé spontanément ou par pression, soit il peut s'enflammer.



Figure 6: Photographie de comédons ouverts (points noirs). *Source: photo issus du site internet de la société française de dermatologie.*

3.2.2. Les comédons fermés ou microkystes

Ce sont des lésions qui mesurent environ **2 à 3 mm**. Elles peuvent être de couleur variable mais sont le plus souvent **blanc ou laiteux**. Ces comédons sont la plupart du temps visibles à l'œil nu mais peuvent être parfois invisibles cependant ils sont **palpables** car ils forment une légère bosse sous la peau, les **microkystes**. On parle de comédon fermé car le FPS est bouché et ne communique plus vers la surface cutanée à cause de l'accumulation de kératine mélangée au sébum.

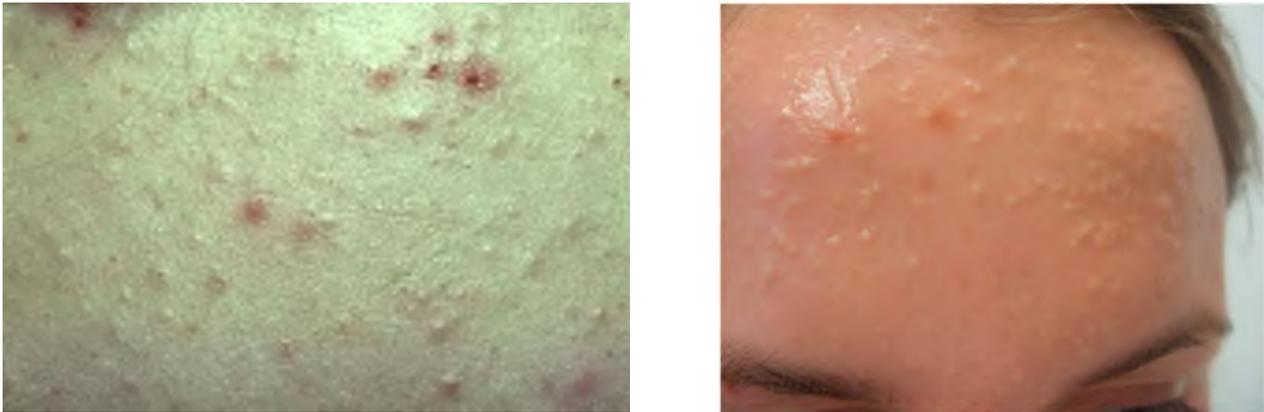


Figure 7: Photographies de comédons fermés ou microkystes. *Source: photos issus du site internet de la société française de dermatologie.*

3.3. Les lésions inflammatoires

Les lésions inflammatoires apparaissent avec la colonisation des FPS par les souches pathogènes de **C.acnes** comme vu auparavant. Les lésions rétentionnelles peuvent subir une **réaction inflammatoire** et laisser place à de nouvelles lésions superficielles ou profondes.

3.3.1. Les lésions inflammatoires superficielles

Ces lésions sont situées proches de la **surface épidermique**. Il existe 2 types de lésions inflammatoires superficielles : les papules et les pustules.

Les **papules** sont des lésions qui font moins de 10 mm. Elles ont un aspect **rouge, inflammatoire, dur** et sont parfois **douloureuses**. Les papules proviennent dans la majorité des cas de l'évolution d'une lésion rétentionnelle. Elles peuvent elles-mêmes soit aboutir vers une résorption soit se transformer en pustule.



Figure 8: Photographie de papules sur un front. *Source: photo issus du site internet de la société française de dermatologie.*

Les **pustules** proviennent de la transformation des papules le plus souvent. Elles ont les mêmes caractéristiques que les papules mais elles présentent en plus au sommet une **collection purulente jaune-blanchâtre** liée à la présence de polynucléaires neutrophiles.



Figure 9: Photographie de pustules.
Source: photo issu du site internet de la société française de dermatologie.

3.3.2. Les lésions inflammatoires profondes

Ces lésions sont dites profondes car la réaction inflammatoire a lieu dans le **derme**, on parle de **nodules**. Les nodules sont des lésions qui mesurent **plus de 10 mm**. Ce sont des lésions **très inflammatoires, rouges, fermes et étendues**. En effet, le bouchon de sébum va finir par s'éclater dans le derme en formant des sinus et donner ainsi lieu à des nodules allongés très douloureux et gonflés. Les nodules évoluent soit vers la suppuration et forment un **kyste** (entouré d'une capsule fibreuse), soit vers un **abcès** si l'inflammation est trop importante et dans la majorité des cas vers des **cicatrices d'acné**.



Figure 10: Photographies d'acné nodulaire.



Source: photo issu du site internet de la société française de dermatologie.

II) L'acné sévère

Nous allons nous intéresser aux formes les plus graves de la pathologie, les acnés qualifiés comme sévères.

1. Classification de l'acné

L'acné est une pathologie pouvant être divisée en 3 catégories selon son degré de sévérité: l'acné mineure, l'acné modérée et enfin l'acné sévère.

Cette classification a été créée afin d'améliorer la prise en charge de la pathologie. En effet, elle est pertinente dans les études épidémiologiques afin de préciser le type d'acné concerné, mais aussi afin d'adapter les recommandations thérapeutiques et médicamenteuses en fonction du degré de sévérité. Enfin, cette classification est largement utilisée dans la pratique clinique par les dermatologues.

Il existe de nombreuses échelles de gradation de l'acné selon les différents pays du monde; plus de 25 systèmes de classifications différentes ont été recensés dans la littérature scientifique (33). Chacune de ces classifications ont été basées sur des critères d'évaluations différents. L'existence de ces multiples types d'échelles montre un manque de consensus dans la classification de la pathologie. A l'instant où est écrite cette thèse, aucune classification existante n'est considérée comme standard mondial.

En 2011, une nouvelle classification a été élaborée et validée par des chercheurs français concernant l'acné du visage, le Global Acne Evaluation ou GEA (34). En France, le GEA est l'échelle utilisée dans les recommandations de la Haute Autorité de Santé concernant l'acné de 2015 et celle dont les dermatologues français se réfèrent le plus souvent dans leur pratique. Le GEA prend en compte des critères de classification différents :

- le type de lésions élémentaires primitives
- le nombre de lésions
- la localisation et l'étendue de l'atteinte de ces lésions.

Elle classe l'acné en 6 stades allant de 0 (pas de lésion) à 5 (acné très sévère) selon ces critères mentionnés.

Tableau 1: Classification de la sévérité de l'acné selon le Global Acne Evaluation (GEA)

Grade	Stade de l'acné	Caractéristiques	Photo d'illustration
0	Pas de lésion	<ul style="list-style-type: none">● Pigmentation résiduelle et érythème pouvant être présents	

1	Pratiquement pas de lésion	<ul style="list-style-type: none"> ● Rares comédons ouverts et/ou fermés ● Rares papules 	
2	Légère	<ul style="list-style-type: none"> ● Lésions facilement identifiables, moins de la moitié du visage est atteint. ● Quelques comédons ouverts et/ou fermés ● Quelques papulo-pustules 	
3	Moyenne	<ul style="list-style-type: none"> ● Plus de la moitié du visage est atteint. ● Nombreuses papulo-pustules ● Nombreux comédons ouverts et/ou fermés 	
4	Sévère	<ul style="list-style-type: none"> ● Tout le visage est atteint ● Visage couvert de nombreux papulo-pustules, comédons ouverts et/ou fermés ● Rares nodules 	

5	Très sévère	<ul style="list-style-type: none"> ● Acné très inflammatoire ● Présence de nodules 	
----------	--------------------	--	---

Ce sont principalement les stades 4 et 5 qui vont être traités dans cette thèse.

2. Les formes cliniques d'acné sévère

Il existe plusieurs formes cliniques d'acné sévère permettant de les caractériser et d'adapter leur prise en charge.

1. L'acné mixte/polymorphe juvénile

Il s'agit de la forme d'acné **la plus commune**. Comme son nom l'indique, elle apparaît au moment de la **puberté**, soit aux alentours de 12-13 ans chez les filles et de 14 ans chez les garçons. L'acné est principalement localisé sur le visage et parfois sur le tronc (épaule, décolleté, dos). On parle d'acné mixte/polymorphe car on observe à la fois des **lésions rétentionnelles** (comédons ouverts et fermés) et des **lésions inflammatoires** (papules, pustules et nodules). La sévérité de cette forme peut varier de léger, modéré à sévère.

2. L'acné de la femme adulte

Cette forme d'acné est observée généralement chez la femme **après l'âge de 25 ans**. Cette forme d'acné peut être le **prolongement** de l'acné juvénile qui disparaît habituellement entre 20 et 25 ans ou plus rarement être une forme d'acné qui **début tardivement** à l'âge adulte. L'acné de la femme adulte se caractérise par une séborrhée presque permanente, la présence de **lésions inflammatoires**, papules et nodules, sur la **partie inférieure du visage** (région mandibulaire, sous maxillaire et menton) et/ou de la présence de **lésions rétentionnelles** sur la partie supérieure du visage. Cet acné est chronique et récidivant (35,36).



Figure 11 : Acné de la femme adulte situé sur la partie inférieure du visage (36)

3. L'acné nodulaire ou acné conglobata

L'acné conglobata est une forme d'acné qui touche plus les **hommes** que les femmes. C'est la forme clinique d'acné **la plus grave**. Les lésions retrouvées sont des **lésions nodulo-kystiques** de grandes tailles et très douloureuses. Les nodules inflammatoires peuvent évoluer soit vers l'abcès soit vers la formation de fistules en profondeur (sinus de drainage). L'acné touche principalement le visage mais peut également se diffuser au niveau du tronc (dos et thorax) surtout chez les hommes et atteindre les bras, l'abdomen et les fesses. L'acné conglobata peut être d'évolution **chronique** et laisse fréquemment d'importantes **cicatrices** chéloïdiennes ou atrophiques.



Figure 12: Forme sévère d'acné conglobata chez une patiente (*acné vulgaire- troubles dermatologique msd*)

4. L'acné fulminans

L'acné fulminans est une forme **très rare** d'acné. Il s'agit d'une urgence médicale aiguë, elle est davantage observée chez les femmes. Cette forme d'acné apparaît de façon **brutale** et **spontanée** dans la plupart des cas à la suite d'une initiation de traitement par isotrétinoïne à forte dose. Les lésions préexistantes deviennent soudainement **inflammatoires et hémorragiques** et peuvent évoluer vers l'ulcération voire la nécrose. Ces lésions sont très douloureuses. L'acné fulminans est aussi associé à d'**autres signes cliniques systémiques** comme la fièvre (39-40°C), les frissons, arthralgies, myalgies, altération de l'état général et la présence d'une hyperleucocytose à PNN. Les complications de cette forme clinique sont les atteintes ostéoarticulaires et le risque cicatriciel important.



Figure 13: Ulcérations dorsales dû à un acné fulminans (*acné vulgaire- troubles dermatologique msd manuals*)

Il existe également d'autres formes cliniques d'acné ayant des étiologies particulières comme l'acné relevant d'une endocrinopathie, l'acné exogène ou l'acné néonatale.

3. L'épidémiologie de l'acné

L'acné est l'affection dermatologique la plus fréquente au monde et en France. En effet, elle représente le premier motif de consultation chez un dermatologue en 2019 (37). Elle concernerait environ 1 personne sur 5 dans le monde, avec une **prévalence mondiale de 20,5%** en 2024 (38). Ce chiffre serait en perpétuelle augmentation. La population la plus représentée par cette affection sont les adolescents et les jeunes adultes (16 à 24 ans) avec une prévalence qui s'approche près des 80% dans cette classe (39) avec un pic à l'âge de 15-16 ans. Une bonne partie de la population adulte âgée de 25 ans à 39 ans est également concernée par cette affection (19,3%)(38). L'**acné sévère** concerne **20%** des personnes atteintes d'acné et représente environ 70% des consultations dermatologiques en France (37).

L'acné concernerait davantage les **femmes** que les hommes (prévalence de 23,6% vs 17,5% en 2024 (38)) mais ce constat peut être biaisé car la population féminine va davantage consulter le médecin que la population masculine. L'acné observé chez la femme est plus ancienne, plus précoce et persiste davantage à l'âge adulte que chez l'homme. En revanche, l'acné est **plus sévère** chez les **hommes** (37).

On observe également une disparité de la prévalence de l'acné selon les régions du monde. Les pays les plus touchés par l'acné sont l'Amérique latine avec 23,9% de prévalence, l'Asie de l'Est représenté par la Chine, la Corée du Sud et le Japon avec une prévalence de 20,2% et enfin l'Afrique avec 18,5% (38). Les régions les moins affectées par cette pathologie sont l'Australie et l'Europe avec une prévalence respective de 10,8% et 9,7%. Cette disparité selon les régions géographiques s'expliquerait par l'existence de facteurs génétiques prédisposant à l'acné et également par un facteur culturel avec notamment l'alimentation qui pourrait être incriminée.

4. Les facteurs favorisant de l'acné

L'acné est une pathologie ayant une origine multifactorielle. Certains facteurs favorisent l'apparition et le déclenchement des poussées influençant ainsi la sévérité de la maladie et sont dits facteurs favorisant. En effet, l'acné est conditionné à la fois par des facteurs génétiques, hormonaux mais aussi environnementaux tels que l'alimentation, le stress ou l'exposition solaire. En comprenant ces facteurs favorisant, il devient possible d'adopter des stratégies de prévention et de traitement adaptées pour mieux gérer l'acné.

4.1. Les facteurs génétiques

Plusieurs études ont montré que la probabilité de développer de l'acné est plus importante chez les sujets ayant un antécédent familial d'acné au premier degré (parents) (40–42). Une étude a démontré que le risque de développer un acné est 7,87 fois plus élevé chez un sujet ayant un des deux parents qui a présenté de l'acné et 31,09 fois plus élevé si les deux parents ont eu de l'acné qu'un sujet normal (43). En 2019, une étude épidémiologique menée par des dermatologues libéraux a montré que chez les patients atteints d'acné sévère, 55% des patients ont des antécédents familiaux d'acné contre 39% pour l'ensemble des patients atteints d'acné (37). Ainsi, il existerait une **prédisposition** à développer un acné et la **sévérité** de la maladie serait également conditionnée par ces facteurs génétiques.

Les facteurs génétiques responsables de l'acné et sa sévérité n'ont pas été encore clairement identifiés mais elles seraient probablement dû à un polymorphisme des facteurs impliqués dans l'inflammation tels que la surexpression des TLR, des cytokines pro-inflammatoires tels que le TNF-alpha et l'IL-1 et la sous-expression des facteurs protecteurs anti-inflammatoires (44). La surproduction de sébum a un rôle dans la sévérité de l'acné, les patients atteints d'acné sévère produisent davantage de sébum ce qui rend leur peau plus sensible à la colonisation par *C.acnes*. Cet excès de production de sébum est également régi par un terrain génétique (45).

4.2. Les facteurs hormonaux

La synthèse du sébum est directement dépendante des hormones sexuelles comme vu auparavant via la stimulation des glandes sébacées. Les facteurs hormonaux sont directement impliqués dans l'apparition de l'acné. L'apparition de l'acné au moment de l'adolescence avec le début de la synthèse des hormones sexuelles soutient ces propos. De plus, chez les patientes atteintes d'hyperandrogénie dont les symptômes sont l'hirsutisme, l'alopécie ou des troubles menstruels, la présence d'un acné est la plupart du temps observée et constitue un signe clinique de cette maladie (46,47). En revanche, il ne s'agit pas d'une relation bidirectionnelle, dans la majorité des cas, les patients souffrant d'acné ont un taux normal d'androgènes.

L'existence de poussées d'acné prémenstruelle est un phénomène fréquemment reporté. Plusieurs études ont montré que 63% des femmes adultes présentaient davantage de lésions d'acné lors de la fin de la phase lutéale de leur cycle menstruel (48,49), phase qui précède le début des règles et correspondant à la chute des hormones sexuelles féminines. Bien que la relation entre l'exacerbation de l'acné et la fluctuation hormonale observée lors du cycle menstruel a été démontrée, les mécanismes exacts de causalité restent encore non connus. En revanche, cela illustre une nouvelle fois le rôle important des facteurs hormonaux dans l'apparition de l'acné.

Des chercheurs ont également montré qu'il existerait une corrélation entre le taux de SHBG (protéine de transport des androgènes) et la sévérité de l'acné (47), plus ce taux est diminué et plus l'acné est sévère.

4.3. Les facteurs environnementaux

Les facteurs environnementaux jouent un rôle important dans le déclenchement et l'aggravation de l'acné, c'est ce qu'on appelle l'exposome. L'exposome fait référence à l'ensemble des expositions environnementales subies par un individu tout au long de sa vie, depuis la période prénatale jusqu'à l'âge adulte. Cela inclut une multitude de facteurs tels que l'alimentation, le stress psychologique, l'exposition aux rayonnements, ainsi que d'autres influences extérieures.

4.3.1. L'alimentation

L'idée que l'alimentation pourrait avoir un impact sur l'acné remonte à plusieurs décennies. Dans les années 1960 et 1970, des chercheurs ont commencé à explorer le lien entre l'alimentation et l'acné, mais les preuves scientifiques étaient alors limitées et les résultats souvent contradictoires. Cette croyance est née après avoir constaté que certaines populations indigènes qui ne présentaient historiquement pas d'acné (les inuits canadiens, les zoulous d'Afrique du sud ou encore le peuple ryukyans du Japon) ont développé des lésions inflammatoires après l'adoption d'un régime occidental (50). Parmi les aliments incriminés, les plus fréquemment cités sont les aliments à index glycémique élevé, les produits laitiers et le chocolat.

Les **aliments à index glycémique élevé** sont ceux qui provoquent une augmentation rapide et importante de la glycémie (taux de sucre dans le sang) après leur consommation. Ces aliments sont souvent riches en glucides simples et sont rapidement digérés et absorbés par l'organisme. On les retrouve notamment dans les sucreries, les boissons et les produits transformés, entre autres. Ces aliments sont connus pour augmenter le taux d'insuline et également d'**IGF-1**, une hormone peptidique ayant une structure semblable à l'insuline. L'IGF-1 stimule la synthèse des androgènes via l'activation de la 5-alpha-réductase et ainsi augmente la synthèse lipidique dans les sébocytes (51).

Les **produits laitiers** composent l'alimentation de base des occidentaux. Plusieurs études ont démontré que la consommation de lait et particulièrement de lait écrémé pourrait être associée à une augmentation du risque d'acné et son exacerbation chez certaines personnes (45,50,52,53). Les mécanismes sont encore complexes et en cours d'exploration mais il semblerait que cela soit dû à la présence d'**hormones sexuelles** contenues dans le lait et notamment d'androgènes (androstènedione et sDHEA) et de molécules bioactives augmentant les taux plasmatiques d'**IGF-1** (53–55). Les protéines contenues dans le lait ont également un rôle dans la stimulation de la voie mTORC1 à l'origine de la synthèse des lipides dans les sébocytes (56).

L'impact que peut provoquer le **chocolat** sur l'acné suscite encore aujourd'hui un débat. Des scientifiques ont mené, en 2014, une étude sur l'effet du chocolat sur l'acné chez des patients hommes souffrant d'acné âgé entre 18 et 25 ans. Ils ont séparé les volontaires en 3 groupes, de manière randomisée, à qui ils ont administré soit des capsules contenant du cacao 100% sans sucre, soit de la gélatine hydrolysée ou soit un mélange des deux. L'étude a montré une augmentation statistique des lésions d'acné chez le groupe de patients qui a reçu les capsules contenant le cacao et a même mis en évidence une relation entre la quantité de cacao ingérée et le nombre de nouvelles lésions apparues (57). En revanche, cette étude a montré certaines limites notamment en excluant les volontaires femmes et en utilisant qu'une seule marque de chocolat. Plusieurs autres études cas témoins n'ont pas trouvé d'association significative entre la consommation de chocolat et les lésions d'acné (58), ainsi aucune preuve scientifique claire aujourd'hui ne montre que le chocolat a un réel impact dans l'acné.

4.3.2. Le stress psychologique

Le stress psychologique est un facteur souvent incriminé dans le déclenchement des poussées d'acné. Le stress a été identifié comme un **facteur d'entretien** de l'acné et participe aussi à sa **sévérité** (35). Plusieurs études menées chez des étudiants atteints d'acné ont montré que les poussées étaient exacerbées en période d'examens (59,60). Plusieurs mécanismes ont été évoqués pour expliquer ces poussées d'acné. En effet, le stress psychologique stimule l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et déclenche la sécrétion de **CRH** (Corticotropin Releasing Hormone). Le CRH a une action sur les sébocytes en stimulant la synthèse de lipides et aussi sur les kératinocytes en favorisant la synthèse de cytokines pro-inflammatoires tels que l'IL-6 et l'IL-11 (61). Le stress est également à l'origine de la libération de substance P par les fibres nerveuses situées autour du FPS qui stimulent la prolifération et la différenciation des glandes sébacées (62,63).

4.3.3. L'exposition au soleil

L'exposition au soleil peut parfois sembler améliorer l'acné à court terme en asséchant temporairement les lésions cutanées et en réduisant l'inflammation. Cependant, cette amélioration est souvent de courte durée et peut être suivie d'une aggravation de l'acné à long terme. En effet, sous exposition au soleil, les UVB provoquent un épaissement de la couche cornée via la stimulation de la prolifération des kératinocytes, entraînant ainsi par conséquent, une obstruction des FPS et ainsi une rétention sébacée résultant la formation de comédons (64,65). Il a également été mis en avant que le soleil provoquerait une hyperplasie des glandes sébacées et favoriserait la colonisation par *C.acnes* via la modification de la réponse immunitaire adaptative.

De plus, les dommages causés par le soleil peuvent entraîner une production accrue de mélanine, ce qui peut entraîner une hyperpigmentation post-inflammatoire des lésions d'acné et rendre les cicatrices plus visibles. Ce sont particulièrement les rayonnements visibles et les UVA qui agissent en synergie sur la peau et stimulent la synthèse de mélanine et sa migration vers l'épiderme (64).

Par conséquent, bien que l'exposition au soleil puisse initialement sembler bénéfique pour l'acné, il est important de prendre des précautions pour protéger la peau du soleil et de ne pas compter sur l'exposition au soleil comme moyen de traitement de l'acné.

5. Le retentissement psychologique de l'acné

L'acné est une pathologie d'apparence bénigne mais elle possède un réel **impact sur la qualité de vie** des patients qui en souffrent. Selon une étude parue en 2024 par des chercheurs du laboratoire pharmaceutique Pierre Fabre, l'acné a un véritable impact sur la qualité de vie des patients qui en souffrent: plus de la moitié ressentent une fatigue à cause de la maladie et 41% disent ressentir des difficultés à s'endormir à cause des brûlures, démangeaisons et picotements provoqués par les lésions mais aussi à cause de l'impact psychologique et émotionnel de la maladie (38). En effet, dans cette même étude, 31% des patients ont déclaré se sentir exclus par les autres, soulignant ainsi la stigmatisation importante qu'ils subissent. Ils sont nombreux à affirmer également avoir une image de soi dégradée, en témoigne la présence de nombreux groupes de discussion concernant l'acné sur les réseaux sociaux.

L'acné est une maladie difficile à vivre car elle affecte directement la peau, un organe difficile à camoufler et surtout indispensable à la communication avec le monde extérieur. La peau possède également un rôle important dans la perception des émotions et les interactions sociales et professionnelles.

Les **adolescents** sont la population la plus concernée par l'acné mais ils sont également la population la plus sensible à l'impact psychologique de la maladie. L'adolescence marque l'âge où de nombreux changements apparaissent, allant de l'humeur au corps avec l'observation des premiers **changements morphologiques** sous l'effet des hormones qui peuvent générer des complexes physiques et perturber l'image de soi. C'est aussi l'âge du **développement de l'identité** où les jeunes se forment une perception de soi et cherchent à définir qui ils sont. Les symptômes visibles de l'acné peuvent perturber ce processus en induisant des sentiments négatifs sur l'image corporelle et l'estime de soi. L'adolescence est une période où la **pression sociale** se fait davantage ressentir, notamment dans le besoin de se conformer aux standards de beauté. Les adolescents peuvent être particulièrement sensibles aux jugements des autres et se sentir plus facilement

anxieux ou embarrassés par leur apparence physique, y compris par les imperfections de la peau comme l'acné.

Des chercheurs ont étudié les **répercussions psychologiques** ressentis par des patients souffrant d'acné, parmi les plus fréquents, sont retrouvés : **l'altération de l'image de soi**, une **baisse de l'estime de soi** directement lié à l'apparence physique, de la **colère** et de la **frustration** et enfin de la **honte** qui est le plus observée chez les patients atteints d'acné sévère (66). Ces signes observés entraînent des **conséquences psychosociales** sur ces individus, avec un véritable impact dans les interactions sociales à cause du sentiment d'être jugé en permanence par autrui, du manque de confiance en soi favorisant ainsi les comportements **d'évitement** (sorties, interactions amicales ou amoureuses...) et de **camouflage**. De plus, certaines personnes souffrants d'acné ont affirmé avoir déjà subi de la **discrimination professionnelle** à cause de leurs comédons.

L'acné peut parfois s'accompagner de **troubles psychiatriques**, c'est le cas principalement chez les patients atteints d'acné sévère et ceux ayant déjà des antécédents de troubles psychiatriques. Les maladies psychiatriques les plus associées sont la dépression et l'anxiété. Plusieurs études ont montré une augmentation de la prévalence de **dépression** chez des patients adultes et adolescents atteints d'acné (67–69), en effet plusieurs symptômes ont été retrouvés tels que la tristesse psychique, un désintérêt, des troubles du sommeil, une diminution des capacités intellectuelles, des idées suicidaires et une **altération de l'estime de soi**. Les études ont montré que plus le dernier symptôme est présent plus le risque de faire une dépression est important. Il a été également démontré que les patients souffrants d'acné sont plus **anxieux** que les personnes sans acné (68). Contrairement à ce que l'on pourrait penser, la prévalence de dépression et d'anxiété est plus importante chez les adultes que chez les adolescents. Cela peut se comprendre par le fait que l'acné est une maladie stigmatisée à l'adolescence, ainsi la population adulte atteint d'acné est plus enclin à se sentir différent par rapport à ses pairs.

Enfin, quelques cas de **suicides** de patients atteints d'acné plutôt sévère ont également été rapportés mettant en avant le profond mal-être que peut engendrer cette atteinte (70).

Il est donc important de reconnaître que l'acné peut avoir un impact psychologique profond sur certaines personnes et peut contribuer à la détresse émotionnelle et à la détérioration de la qualité de vie. Malheureusement, la détresse du patient est souvent sous-estimée par les proches et les professionnels de santé. Certes, il a été montré que l'impact psychologique de l'acné est d'autant plus important que l'acné est sévère mais il est important d'en prendre compte quel que soit le degré de sévérité de la maladie car tout dépend de la perception de son acné. En effet, de la dysmorphophobie est largement observé chez les patients ayant de l'acné (71). En

tant que professionnel de santé, il est indispensable de ne porter aucun jugement, d'invalider le ressenti et l'impact que la maladie peut avoir sur leur vie personnelle.

Il est également essentiel de les orienter vers les professionnels de santé adaptés. Les études ont montré que la qualité de vie des patients a tendance à augmenter avec l'amélioration de la sévérité de leur acné par le fait d'avoir une meilleure apparence et ainsi une meilleure estime de soi (72).

6. Les complications de l'acné sévère

Les complications de l'acné sévère restent avant tout d'ordre esthétique mais en revanche, ces complications peuvent rester à long terme voire ne pas disparaître. En effet, même après disparition, l'acné peut laisser des cicatrices et des marques d'hyperpigmentation.

6.1. Les cicatrices d'acné

Les lésions cicatricielles sont **fréquentes** et parfois irréversibles. Elles sont la conséquence le plus souvent de **lésions inflammatoires** notamment celles qui ont persisté pendant un certain temps. Les cicatrices peuvent être **hypertrophiques**/chéloïdes ou **atrophiques** et laisser des dépressions dans la peau (encore appelés "cicatrices en pic de glace").



Figure 14: Lésions cicatricielles d'acné : cicatrices atrophiques et cicatrices hypertrophiques. *Source: photo issu du site internet de la société française de dermatologie.*

Le développement des cicatrices d'acné est dû à une altération de la réaction de cicatrisation initiée par l'inflammation cutanée, entraînant un déséquilibre dans la dégradation de la matrice et la biosynthèse du collagène (73). La gravité de ces lésions dépend de la sévérité de l'acné et du retard dans sa prise en charge médicamenteuse, plus l'acné est sévère et plus le risque cicatriciel est important, de même si la prise en charge médicamenteuse est tardive. Ce déséquilibre se traduit ainsi par soit un excès de collagène se manifestant par des cicatrices hypertrophiques/chéloïdes, soit, plus communément, par une diminution du dépôt de collagène qui se manifeste par des cicatrices d'acné atrophiques dans la majorité des cas (74). Le traitement des cicatrices reste d'ordre chirurgical ou par des procédures esthétiques réalisées par un médecin spécialisé.

6.2. Les tâches d'hyperpigmentation post-inflammatoire

Comme son nom l'indique, l'hyperpigmentation post-inflammatoire (HPPI) correspond à une hyperpigmentation cutanée survenant lors ou à la suite d'un processus inflammatoire comme par exemple celui observé dans l'acné. Elle se manifeste par la présence de marques/tâches foncées sur la peau et leurs tailles varient selon la surface inflammatoire de la lésion d'acné.



Figure 15: Photographie de tâches d'hyperpigmentation post-inflammatoire résultant de lésions d'acné (75).

Cette HPPI est une affection fréquente pouvant concerner n'importe qui, quel que soit l'âge, le sexe et la couleur de peau. En revanche, elle est plus fréquemment observée chez les personnes présentant un phototype élevé, le plus souvent compris entre le phototype IV et V (76). En effet, l'incidence de l'HPPI post-acné peut atteindre 65% chez les patients ayant un phototype élevé (77) : 47,7% chez les asiatiques, 52,7% chez les hispaniques et 65,3% chez les afro-américains (78). L'HPPI est une affection qui s'améliore de façon spontanée mais elle met le plus souvent des mois, voire des années à disparaître et ainsi présente un impact non négligeable sur la qualité de vie des patients.

Les mécanismes physiopathologiques exact de l'apparition des ces marques d'HPPI restent encore inconnus. L'HPPI résulte d'une production et d'un transfert anormal de mélanine dans l'épiderme ou le derme suite à une inflammation. Les principales hypothèses suggèrent que les substances inflammatoires tels que les prostaglandines, les cytokines et chimiokines produites lors du processus inflammatoire seraient à l'origine d'une stimulation de l'activité des mélanocytes, en revanche, les mécanismes exacts restent encore non élucidés (79–81).

L'exposition solaire favorise le développement de ces marques d'hyperpigmentation et constitue ainsi un facteur d'aggravation. Les UV-A, particulièrement les UV-A longs et les UV-B sont connus pour stimuler la production de mélanine par les mélanocytes (82). L'implication des rayons visibles, plus particulièrement des longueurs d'ondes bleu-violet, a récemment démontré un impact sur la pigmentation en particulier chez les phototypes III ou plus (83).

III) Traitement médicamenteux de l'acné

La prise en charge de l'acné et la mise en place d'un traitement va dépendre de 3 facteurs :

- la **sévérité** de l'acné
- le risque d'apparition des **cicatrices**
- le **retentissement psychosocial** : impact sur la qualité de vie et les relations avec les autres

Le traitement anti-acnéique comporte **2 phases**: le traitement d'attaque et le traitement d'entretien. Le traitement d'attaque est poursuivi **3 mois** au moins afin d'évaluer son efficacité. Un traitement de seconde intention sera mis en place par le médecin en cas d'échec. Le traitement d'entretien est poursuivi après avoir observé une amélioration pour éviter la réapparition des lésions et sera poursuivi selon la nécessité. Il dure en moyenne **six à huit mois**.

Il est important de savoir que les traitements pour l'acné ne sont pas efficaces d'emblée, en effet il faut attendre environ **3-4 mois** pour que ceux-ci soient **efficaces**. Il est donc important d'en avertir le patient afin qu'ils restent observants et persévèrent leur traitement même en l'absence de résultats visibles lors de l'instauration.

L'arsenal thérapeutique pour l'acné se divise en deux grands groupes, les traitements locaux par voie topique représentés par les formes galéniques de types crèmes, gels ou lotion et les traitements par voie orale, en systémique pour les formes les plus sévères.

1. Traitement local

Ce sont des traitements qui peuvent s'utiliser soit en **attaque** soit en **entretien**.

1.1. Le peroxyde de benzoyle

Le peroxyde de benzoyle est une molécule extrêmement réactive d'un point de vue chimique. Cette molécule est considérée comme un puissant décapant et corrosif, à forte concentration, il devient un agent caustique.

1.1.1. Mécanisme d'action

Le peroxyde de benzoyle est un agent **kératolytique, anti-bactérien et anti-inflammatoire** grâce à son action anti-oxydante sur *Propionibacterium acnes* (84).

Le peroxyde de benzoyle, au contact de la peau, va s'oxyder et libérer des radicaux libres qui vont quant à eux détruire les kératinocytes et ainsi favoriser la kératolyse et le renouvellement cellulaire de la peau.

Cet agent va également avoir un effet antibactérien notamment grâce à la libération d'acides benzoïques. Ce sont des dérivés réactifs de l'oxygène ayant comme action d'oxyder les protéines membranaires des bactéries impliquées dans l'acné et son inflammation.

1.1.2. Spécialités disponibles à l'officine

Il existe plusieurs spécialités pharmaceutiques contenant du peroxyde de benzoyle. On retrouve les spécialités suivantes sous forme de crème, d'émulsion ou de gel: *Cutacnyl*®, *Epiduo*® (contenant à la fois du peroxyde de benzoyle et de l'adapalène) ou encore *Accuspot*®. Ces spécialités sont listées et ainsi ne peuvent être délivrées à l'officine uniquement **sous prescription médicale**. Il existe néanmoins des spécialités contenant du peroxyde de benzoyle à faible concentration disponible sans ordonnance.

Le *Cutacnyl*® est la spécialité médicamenteuse la plus délivrée à l'officine. Il va exister sous plusieurs dosages : 2,5%, 5% et 10%. Les formes à hautes concentrations seront principalement utilisées pour traiter l'acné au niveau du torse et du dos. Malgré tout, aucune étude n'a démontré la supériorité d'une concentration par rapport à une autre (58).

En traitement d'attaque, **deux applications par jour** sont nécessaires et en traitement d'entretien, le peroxyde de benzoyle peut être appliqué deux à trois fois par semaine.

1.1.3. Effets indésirables

Les principaux effets indésirables observés sont : la sécheresse cutanée, érythème, desquamation, sensations de brûlures, prurits et picotements. Des réactions de photosensibilisation sont également possibles (85).

Le peroxyde de benzoyle provoque une **décoloration** des phanères dont les sourcils et également des textiles. Il doit être appliqué en fine couche sur une peau nettoyée et séchée. Il est conseillé de se laver les mains après chaque application et d'éviter l'application près des yeux et des muqueuses (lèvres et muqueuse nasale).

1.2. Les rétinoïdes et ses dérivés

Ce sont des dérivés de la vitamine A. La vitamine A est impliquée dans plusieurs fonctions de l'organisme et est donc indispensable dans la régulation de l'organisme. Elle joue un rôle majeur dans la vision, dans la régulation de l'expression des gènes, et dans le renouvellement tissulaire (86).

1.2.1. Mécanisme d'action

Les rétinoïdes en local agissent en diminuant la cohésion des cellules de l'épiderme et ainsi permettre la desquamation de la couche cornée et agissent aussi sur le renouvellement cellulaire, elles ont une **action kératolytique**. De ce fait, cela va

permettre aux cellules cornées situées à la surface des follicules pilo-sébacées d'être évacuées avec le sébum vers la surface de la peau. Les rétinoïdes locaux vont ainsi favoriser l'expulsion des comédons ouverts et des microkystes et aussi favoriser l'ouverture des comédons fermés (87,88) .

1.2.2. Spécialités disponibles à l'officine

Parmi les rétinoïdes locaux disponibles à l'officine, on peut retrouver les spécialités contenant de la trétinoïne, de l'isotrétinoïne, de l'adapalène et du trifarotène. Ces spécialités sont toutes inscrites sur la **liste I** et nécessitent donc la prescription par un médecin pour être délivré.

Tableau 2: Spécialités disponibles à l'officine contenant des rétinoïdes

Principe actif dérivé du rétinol	Trétinoïne	Isotrétinoïne	Adapalène	Trifarotène
Spécialités disponibles à l'officine	- Effederm® crème - Ketrel® crème (NR) - Retacnyl® crème (NR)	- Roaccutane® gel	- Differine ® crème ou gel Adapalène crème ou gel	- Akliel® crème (NR)

Ce sont des spécialités qui s'appliquent **une fois par jour**, sur peau propre et le soir, au coucher. Il faut bien se laver les mains après avoir appliqué le produit ou d'utiliser un coton-tige lors de l'application sur les lésions d'acné.

1.2.3. Effets indésirables et contre-indications

Au niveau des effets indésirables, on retrouve principalement la sécheresse cutanée associée parfois à une desquamation, des irritations cutanées et rougeurs. Les dérivés rétinoïdes sont également des substances photosensibilisantes, l'exposition aux rayons ultraviolets peut aggraver l'irritation cutanée.

Ces spécialités sont formellement contre-indiquées pendant la grossesse ou si existence d'un projet de grossesse en raison du risque de passage sanguin et des effets tératogènes induites par les rétinoïdes.

1.3. Les antibiotiques par voie topique et l'acide azélaïque

Les antibiotiques utilisés par voie locale ont pour but d'agir directement sur C.acnes, bactéries impliquées dans la phase inflammatoire de l'acné. Les principales molécules utilisées en voie locale pour l'acné vont être l'érythromycine et la clindamycine.

1.3.1. Mécanisme d'action

La clindamycine fait partie de la famille des lincosamides alors que l'érythromycine appartient au groupe des macrolides. Ces deux antibiotiques ont le même mode d'action, ils inhibent la synthèse protéique bactérienne en se fixant sur la sous-unité 50S du ribosome. Ils exercent ainsi une **action antimicrobienne et anti-inflammatoire**. L'acide azélaïque a une action antibactérienne sur *P.acnes* et diminue la quantité d'acide gras libre dans les follicules pilo-sébacés.

1.3.2. Spécialités disponibles à l'officine

Les antibiotiques locaux sont sur liste I et uniquement disponibles sous prescription médicale. Pour les spécialités contenant de la **clindamycine**, on retrouve: le *Zindacline*® 1% en gel. *L'Eryfluid*® en lotion, *l'Erythrogel*® 4% ou encore *l'Erythromycine Bailleul*® en solution sont les spécialités disponibles contenant de **l'érythromycine** utilisés pour traiter l'acné. Pour les produits contenant de **l'acide azélaïque**, on retrouve le *Finacea*® en crème et le *Skinoren*® en crème également, ils ne sont pas remboursables.

Les **antibiotiques locaux** sont rarement utilisés seuls en raison du risque de résistance bactérienne. Ils sont le plus souvent utilisés **en association** avec d'autres traitements locaux traités plus haut. Ces produits sont à appliquer **une fois par jour** et sont à indiquer en cas d'échec à 3 mois d'un traitement bien conduit de l'acné légère, toujours en association (58). L'acide azélaïque doit s'appliquer matin et soir.

1.3.3. Effets indésirables et conseils associés

Les principaux effets indésirables observés pour les antibiotiques locaux sont les irritations cutanées, sensation de sécheresse, de brûlures et parfois des folliculites à Gram négatif en cas de traitement prolongé. Pour l'acide azélaïque, sont observées essentiellement une sécheresse, une irritation de la peau et un érythème.

Ces produits sont à utiliser sur une peau sèche et propre. Bien se laver les mains après application. Il faut éviter les muqueuses et les yeux car ces produits contiennent de l'alcool. Le traitement doit être utilisé pour une durée maximale de trois mois pour éviter l'apparition de résistance pour les spécialités hors association.

2. Traitement per os

Le passage aux traitements par la voie per os va concerner les formes d'acnés considérées comme modérées à sévères.

2.1. Les antibiotiques per os

Les antibiotiques par voie orale sont indiqués dans les formes inflammatoires d'acné. Ils ont une action antibactérienne, anti-inflammatoire et immunomodulatrice. Les principaux antibiotiques utilisés dans le traitement de l'acné font partie de la

famille des **cyclines** de seconde génération, les **tétracyclines**. En cas de contre-indication aux cyclines, l'érythromycine de la famille des **macrolides** peut également être utilisé.

2.1.1. Mécanisme d'action

Les cyclines sont des inhibiteurs de synthèse protéique. Ils agissent directement en diminuant la prolifération de C.acnes, ce qui leur confère également une **action anti-inflammatoire**. Les tétracyclines sont des antibiotiques efficaces même à faible dose, en effet grâce à leur structure lipophile (fig.16), ces molécules ont tendance à se concentrer dans les follicules sébacés d'autant plus en cas d'inflammation (89).

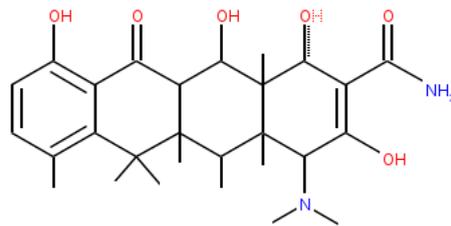


Figure 16: Structure moléculaire de base des tétracyclines

L'érythromycine indiqué également contre l'acné fait partie de la famille des macrolides. Il agit aussi en inhibant la synthèse protéique de C.acnes.

2.1.2. Spécialités disponibles à l'officine

Les antibiotiques les plus prescrits dans l'acné appartiennent aux groupes des tétracyclines. Les molécules indiquées dans la prise en charge de l'acné sont la **doxycycline** (*Doxy®*, *Granudoxy®*, *Tolexine®*) et la **lymécycline** (*Tetralysal®*). Le seul antibiotique de la famille des macrolides utilisés en cas de contre-indication aux cyclines est l'**érythromycine**. Ces spécialités sont bien entendu uniquement délivrées sous prescription médicale.

2.1.3. Posologie et modalité de prescription

La posologie dans l'acné de spécialités contenant de la **doxycycline** est de **100 mg/jour**, pour celles contenant de la **lymécycline** de **300 mg/jour** et pour la posologie pour l'**érythromycine** est de **1 g/jour**.

Les antibiotiques per os sont toujours prescrits **en association** à un traitement topique par un rétinoïde ou par l'association de peroxyde de benzoyle/rétinoïdes topique. Ils ne doivent jamais être utilisés seuls ou en association avec des antibiotiques par voie topique en raison du risque de résistance. Ils sont prescrit jusqu'à la guérison et pour une durée maximale de 3 mois (58).

2.1.4. Effets indésirables et conseils associés

Concernant les effets indésirables, comme tous les antibiotiques, sont retrouvés, les troubles digestifs de types nausées, diarrhées et douleurs à l'estomac.

Les cyclines sont des substances photosensibilisantes. Pour les spécialités à base de doxycycline, elles doivent être prise avec un grand verre d'eau pour éviter le risque de lésions au niveau de l'oesophage. Il est aussi conseillé de rester debout ou assis pendant les 30 minutes qui suivent la prise du médicament.

Les cyclines sont contre-indiqués chez la femme enceinte (à partir du quatrième mois de grossesse) et les enfants de moins de 8 ans en raison du risque de coloration définitive des dents. Elles sont également contre-indiquées avec les rétinoïdes par voie orale en raison du risque d'hypertension intra-crânienne.

L'érythromycine est surtout à l'origine de troubles digestifs et, très rarement pour l'érythromycine orale, d'allongement de l'intervalle QT.

2.2. Le gluconate de zinc

2.2.1. Mécanisme d'action

Le gluconate de zinc est utilisé dans l'acné pour son action **anti-inflammatoire** au niveau des follicules pilo-sébacés. Le zinc est un oligo-élément impliqué dans la synthèse protéique, le renouvellement cellulaire et participe donc à la cicatrisation, il est également essentiel aux enzymes qui luttent contre l'oxydation cellulaire.

2.2.2. Spécialités disponibles à l'officine et posologie

Parmi les spécialités pharmaceutiques contenant du zinc, on trouve : l'Effizinc®, le Rubozinc® à avaler et les granions de zinc en ampoule à boire. Ces spécialités sont disponibles **sans ordonnance**.

Ces spécialités sont dosées à 15 mg. En traitement d'attaque, la posologie est de 2 gélules par jour soit 30 mg en une seule prise pendant une durée de 3 mois, puis la posologie est réduite à une gélule.

2.2.3. Effets indésirables et conseils associés

Parmi les effets indésirables, sont retrouvés rarement, les troubles digestifs (douleurs abdominales, gastralgies, mais aussi atteintes digestives hautes) faisant néanmoins recommander une prise avec un grand verre d'eau, en position assise.

Le gluconate de zinc est à prendre à au moins 2 heures de distance aux repas pour favoriser son absorption.

2.3. L'isotrétinoïne par voie orale

L'isotrétinoïne est une molécule appartenant à la famille des rétinoïdes, dérivés de la vitamine A. Il s'agit du seul traitement dont l'action persiste dans le temps et est parfois définitive. Malgré son efficacité fulgurante, l'isotrétinoïne n'est pas un traitement utilisé d'office en raison de nombreux effets indésirables que la molécule peut engendrer. Les médicaments à base d'isotrétinoïne font l'objet d'un **plan de gestion des risques** afin de renforcer sa pharmacovigilance (90).

2.3.1. Indications

L'isotrétinoïne est indiquée dans l'**acné sévère** en **seconde intention**, après échec de l'antibiothérapie associée à un traitement local après 3 mois ou même avant si le risque cicatriciel est trop important ou si un risque de récurrence est observé. Toutefois, l'isotrétinoïne peut être indiquée en première intention dans les cas d'acné très sévère ou de présence de nodules ou d'acné conglobata.

2.3.2. Structure moléculaire

La famille des rétinoïdes regroupe l'ensemble des molécules **dérivées de la vitamine A**. Les métabolites actifs dérivés de la vitamine A sont utilisés pour traiter les maladies dermatologiques comme l'eczéma, le psoriasis ou l'acné. Elles sont présentes naturellement dans l'organisme et sont le produit de réactions chimiques de déshydrogénéation et d'oxydation de la vitamine A qui aboutissent à la formation d'**acide tout-trans rétinoïque** encore appelée **trétinoïne** et d'acide 9-cis rétinoïque.

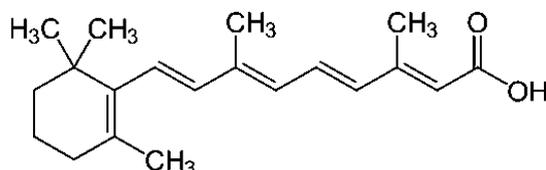


Figure 17: Structure chimique de l'acide rétinoïque ou trétinoïne (Wikipedia)

L'**isotrétinoïne** est un stéréoisomère en position 13-cis de la trétinoïne. Il s'agit d'une molécule synthétique qui a la même action que la trétinoïne.

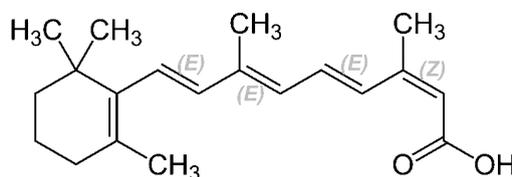


Figure 18: Structure chimique de l'isotrétinoïne (Wikipedia, isotrétinoïne)

2.3.3. Mode d'action

Les rétinoïdes agissent au niveau nucléaire où ils vont se lier à plusieurs types de récepteurs. En effet la trétinoïne, va se lier à son ligand naturel, le récepteur nucléaire des rétinoïdes (RAR) alors que l'acide 9-cis rétinoïque se lie aux récepteurs X des rétinoïdes (RXR). Dans le noyau, la liaison des rétinoïdes à leur récepteur respectif va entraîner la formation d'un complexe hétéro-dimérique RAR/RXR. Ce complexe activé agit ensuite comme un facteur de transcription et se lie au niveau de l'ADN sur la séquence d'élément de réponse à l'acide rétinoïque (RARE) et permet ainsi de stimuler la **transcription et la régulation génique** (91). L'isotrétinoïne est un rétinoïde de synthèse se fixant de la même manière que l'acide rétinoïque sur le récepteur RAR.

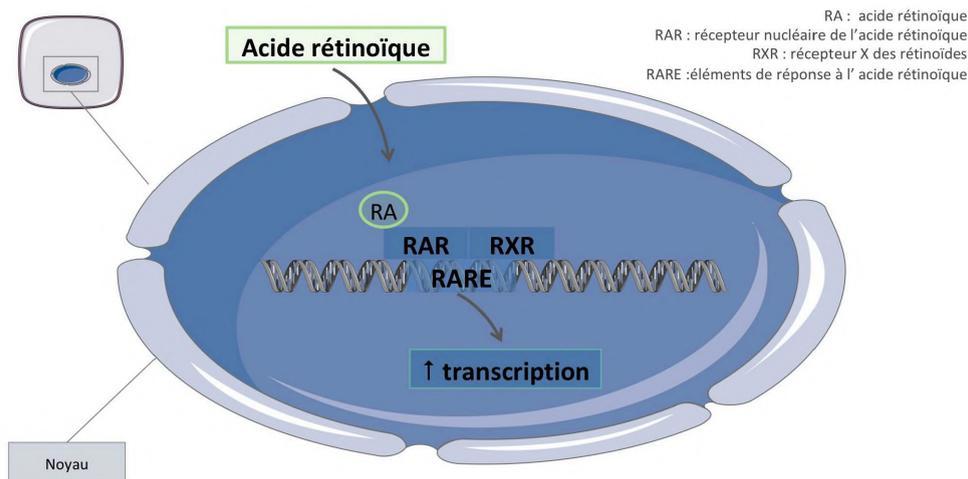


Figure 19: Schéma de l'action de l'acide rétinoïque au niveau nucléaire (Pharmacomédicale)

La liaison aux récepteurs va induire ou réprimer la transcription de gènes impliqués notamment dans la multiplication et la différenciation cellulaire, mécanismes indispensables lors de l'embryogénèse. Cette modulation génique va permettre par des mécanismes encore méconnus d'agir sur les follicules pilo-sébacés via l'apoptose des sébocytes et réguler l'inflammation au niveau cutané (92).

L'isotrétinoïne a plusieurs actions, la première est de **supprimer** l'activité des glandes sébacées et aussi de **réduire la taille** de ces glandes. En supprimant l'activité des glandes sébacées, le rétinoïde va **réduire la production de sébum** qui est le substrat de *Cutibacterium acnes* et ainsi **réduire la colonisation** de ces bactéries au niveau cutané. L'isotrétinoïne possède également une action **anti-inflammatoire** au niveau du derme. Cette molécule **inhibe aussi l'hyperkératinisation** de l'épiderme et donc la formation de comédons en favorisant la desquamation de la peau (93).

Ainsi l'isotrétinoïne agit sur les principaux composants de la pathogenèse de l'acné, ce qui fait de ce médicament un atout majeur dans la prise en charge de l'acné, d'autant plus que son action est rémanente voire définitive même après l'arrêt du traitement.

2.3.4. Posologie

A l'instauration du traitement, la posologie prescrite est habituellement à 0,5 mg/kg de poids corporel du patient par jour d'isotrétinoïne. En fonction de la tolérance du patient et de la réponse clinique au traitement, le médecin peut augmenter le dosage. La posologie recommandée est comprise entre **0,5 mg/kg/jour et 1 mg/kg/jour** d'isotrétinoïne. Le taux de rémission et de rechute ne dépendent pas de la posologie journalière ou de la durée du traitement mais plutôt de la dose cumulée. La dose cumulée est la dose totale d'isotrétinoïne prise par le patient durant l'ensemble de la durée de la cure. C'est cette dose cumulée ainsi que la posologie

journalière tolérée par le patient qui détermine la durée du traitement. La **dose cumulée** doit être située entre **120 mg/kg et 150 mg/kg**. La durée habituelle du traitement est généralement comprise entre 16 et 24 semaines. L'amélioration de l'acné peut se poursuivre jusqu'à 8 semaines après l'arrêt du traitement (93,94).

Une seule et unique cure est suffisante dans la plupart des cas mais un **deuxième cycle** peut être poursuivi en cas de récurrence ou de résultats non satisfaisants. La deuxième cure ne doit se faire qu'après un arrêt de traitement de 4 mois minimum et se fait aux mêmes posologies et doses cumulées que la première.

Dans les cas d'acné récurrentiel, l'isotrétinoïne est débutée à un dosage journalier plus faible (0,2 à 0,3 mg/kg/jour) pour éviter le risque d'acné fulminant.

2.3.5. Effets indésirables

L'isotrétinoïne est un traitement indiqué en seconde intention malgré son efficacité en raison des nombreux effets indésirables qu'il peut engendrer. Les effets indésirables sont pour la plupart **doses-dépendants** et disparaissent à l'arrêt du traitement.

2.3.5.1. Troubles cutanéomuqueux

L'isotrétinoïne provoque une **sécheresse** importante de la peau et des muqueuses. Il s'agit d'un effet indésirable très fréquemment observé. Cette sécheresse est observée à cause de la diminution de production de sébum, indispensable à la constitution du film hydrolipidique contribuant à l'hydratation de la peau. La sécheresse va concerner l'ensemble du tissu cutané et également les muqueuses. Les zones particulièrement touchées sont le visage, le corps, les lèvres et aussi la muqueuse vulvo-vaginale chez la femme (93). Ces effets apparaissent au début du traitement et persistent jusqu'à la fin. D'autres effets très fréquents sont aussi reportés comme la dermatite, le prurit, rash érythémateux ou encore la fragilité cutanée.

2.3.5.2. Troubles oculaires

Des troubles oculaires sont fréquemment observés lors de la conduite du traitement. Les patients rapportent la plupart du temps une sécheresse et une irritation oculaire liée à une hyposécrétion lacrymale. L'isotrétinoïne favorise aussi le développement de conjonctivites et aussi de blépharites. Une diminution de la vision nocturne est également rapportée chez certains patients et souvent de manière brutale. Une altération de la vision doit immédiatement faire l'objet d'une consultation chez un spécialiste ophtalmologue.

2.3.5.3. Troubles musculo-articulaires

Des troubles musculo-squelettiques à types de myalgies et de douleurs articulaires notamment lors de la pratique d'activité physique intense ont été observés chez des patients sous traitement. Les dorsalgies sont également très fréquemment

observées surtout chez les adolescents (93). Ces douleurs sont rapidement réversibles après arrêt du traitement (95).

2.3.5.4. Perturbation du bilan biologique

L'isotrétinoïne peut faire augmenter les **transaminases** (ASAT et ALAT) et peut être à l'origine d'hépatites. De plus, ce traitement per os perturbe également le bilan lipidique sanguin, avec une augmentation des taux de **triglycéride** et également du **cholestérol total, le LDL-cholestérol** chez les patients à risque (obésité, diabète, dyslipidémie existante, consommation fréquente d'alcool) (96). Certains patients peuvent également présenter des troubles de la glycémie, bien que cela soit moins fréquent.

Ces perturbations du bilan biologique imposent une surveillance régulière de la part des prescripteurs, aussi bien lors de l'initiation que durant la totalité de la durée du traitement. Les **dosages** des **lipides sériques** et des **transaminases** (à jeun) doivent être prescrits avant le **début du traitement, un mois après** le début du traitement, puis répétés **tous les 3 mois**, sauf indication contraire, afin de surveiller de potentiels effets indésirables du médicament.

2.3.5.5. Troubles psychiatriques

De nombreuses études publiées ont évoqué un lien entre l'apparition de **troubles psychiatriques** tels que la dépression, l'anxiété, un changement d'humeur, des idées suicidaires et parfois des tentatives de suicides, avec la prise d'isotrétinoïne en particulier chez la **population adolescente**. Cette polémique médiatique a éclaté après que plusieurs **cas de tentative de suicide** chez des jeunes patients traités par isotrétinoïne ont été recensés (26 cas de suicides entre 1986 et 2010 ont été déclarés à l'ANSM). Cette association reste encore aujourd'hui **controversée**, en effet, de nombreuses études ont été menées pour évaluer ces relations potentielles et la plupart des études récentes ont démontré un **faible taux d'imputabilité** entre la prise d'isotrétinoïne et l'apparition de troubles psychiatriques (97) (98) (99).

En revanche, l'acné reste une maladie difficile à vivre, elle peut avoir un impact psychologique important comme une altération de l'image de soi, des troubles de l'humeur, de dépression et tout cela en dehors ou avec la prise d'isotrétinoïne. Les dermatologues de France ont conclu à l'importance de prendre en compte l'existence d'apparition de potentiels troubles psychiatriques lors de la prise d'isotrétinoïne malgré que les liens de causalité n'ont pas été réellement démontrés.

Des **mesures** ont été mises en place pour **prévenir** au mieux les risques d'apparition de ces troubles psychiatriques. Avant toute instauration de traitement, les patients hommes et femmes doivent:

- être informés sur le **risque d'apparition de troubles psychiatriques**. Si le patient est mineur, une discussion avec les parents sur les éventuelles

difficultés psychologiques concernant l'acné et son traitement doit avoir lieu avant instauration

- communiquer l'**existence d'antécédents personnels ou familiaux** de troubles psychiatriques.

Durant le traitement et après son arrêt, il est important que les **patients communiquent** à leur **médecin et à leur famille tout changement dans leur humeur ou leur comportement** (une rupture, de la tristesse, une irritabilité importante, une tendance à l'isolement, au repli sur soi avec rupture des liens, le sentiment d'un entourage vécu comme hostile par le patient). Si ces signes apparaissent, le médecin pourra envisager l'**interruption d'isotrétinoïne** et si cela ne suffit pas, orienter le patient vers un psychologue ou un psychiatre.

2.3.6. Contre-indications

L'isotrétinoïne est absolument contre-indiquée chez les **femmes enceintes**, les **femmes allaitantes** et toutes les **femmes en âge de procréer** sauf si toutes les conditions du **Programme de Prévention de la Grossesse (PPG)** sont respectées.

En effet, l'isotrétinoïne est formellement contre-indiquée en cas de grossesse car il s'agit d'une **molécule tératogène**; elle peut entraîner de graves malformations congénitales sur le fœtus et augmente le risque de fausses-couches. Les rétinoïdes peuvent interférer avec la **migration des cellules de la crête neurale** et ainsi provoquer de nombreuses malformations (100). L'isotrétinoïne ou l'acide 13-cis-rétinoïque traverse faiblement le placenta. En revanche, son métabolite, l'acide 13-cis-4-oxo-rétinoïque et son isomère, l'acide tout-trans rétinoïque sont capables de franchir la barrière placentaire. A cause de la longue demi-vie de l'isotrétinoïne, ces molécules tératogènes vont franchir le placenta, pénétrer le noyau des cellules foetales et ainsi agir en modifiant l'expression génique des cellules de la crête neurale en favorisant leur apoptose (91)(101). Les malformations craniofaciales, cardiaques, thymiques et les anomalies du système nerveux central sont principalement observées.

L'isotrétinoïne est également contre-indiqué en cas:

- d'hyperlipidémie
- d'insuffisance hépatique
- d'hypervitaminose A
- d'hypersensibilité à la substance active ou à un de ses excipients
- en association avec les tétracyclines
- avec la prise concomitante de vitamine A
- avec la prise concomitante d'autres rétinoïdes par voie orale (acitrétine, alitrétinoïne)

2.3.7. Conditions de prescription

En raison du haut potentiel tératogène, les médicaments contenant de l'isotrétinoïne destinés à être pris par voie orale sont soumis à des conditions de prescription et de délivrance très rigoureuses depuis les années 1980, en particulier chez les femmes en âge de procréer.

La **prescription initiale** des médicaments à base d'isotrétinoïne est réservée aux **dermatologues**. Le renouvellement peut se faire par tout autre médecin. En revanche, toute prescription doit imposer une **surveillance particulière** par le médecin en raison des nombreux effets indésirables que peut induire la molécule. La prescription d'isotrétinoïne est préalablement **soumise à certaines conditions** chez tous les patients et encore davantage chez les femmes en âge de procréer.

Pour tous les patients (hommes et femmes), une **surveillance biologique** est **obligatoire** avant et après l'initiation du traitement. Le **dosage à jeun des transaminases** et des **lipides sanguins** (cholestérol total et triglycérides) doit être prescrit:

- **avant** l'instauration du traitement
- **1 mois après** le début du traitement
- puis **tous les 3 mois** sauf si une anomalie dans le dosage est détectée, dans ce cas là, un contrôle plus régulier est mis en place.

Un recueil préalable des **antécédents psychologiques** lors de la première consultation doit également être mis en place afin d'alerter sur les risques d'ordre psychiatriques. Le prescripteur doit également avertir le patient qu'il ne faut pas donner son sang pendant toute la durée du traitement et jusqu'à un mois après l'arrêt du traitement à cause du risque potentiel pour les fœtus des femmes transfusées.

Pour les femmes en âge de procréer, un **Programme de Prévention de la Grossesse** doit être respecté pour permettre la prescription en raison du risque **tératogène**. Le PPG a été d'abord mis en place en 1997 puis a connu plusieurs renforcement des ses conditions jusqu'à aujourd'hui (102). Ce programme insiste sur la compréhension des risques en cas de grossesse chez la patiente, la mise en place et la poursuite d'une contraception efficace pendant toute la durée du traitement et même après et d'une obligation de suivi mensuel afin de poursuivre la prise d'isotrétinoïne.

● **Avant initiation du traitement**

Ce programme inclus avant l'initiation du traitement, 2 consultations préalables avec le dermatologue :

- une consultation d'information: le dermatologue informe des bénéfices éventuels mais également des risques tératogènes et effets indésirables de l'isotrétinoïne. Il évoque l'importance d'avoir une contraception efficace

pendant toute la durée du traitement, et explique que la prescription est mensuelle et subordonnée par l'obligation de présenter un test de grossesse négatif. Le dermatologue remet également une **brochure d'information** lui permettant de prendre connaissance de l'ensemble des risques liés à la prise d'isotrétinoïne.

BROCHURE D'INFORMATION destinée aux patients et aux patientes traité(e)s par isotrétinoïne orale

Cette brochure vise à vous apporter des informations sur les risques importants identifiés de tératogénicité (malformations chez l'enfant à naître), de survenue de troubles psychiatriques, lipidiques et hépatiques (du foie).

EFFET TÉRATOGENÈ

Chez les femmes en âge d'avoir des enfants

L'isotrétinoïne est contre-indiquée chez les femmes en âge d'avoir des enfants, sauf si toutes les conditions du Programme de Prévention de la Grossesse sont remplies.

Ce médicament peut augmenter le risque de fausses couches, de mort-né ou de décès peu après la naissance et présente un risque très élevé de malformations fœtales graves.

Le programme de prévention des grossesses comporte en particulier la mise en place d'une contraception au moins 1 mois avant l'initiation du traitement, pendant toute sa durée et pendant au moins un mois après son arrêt.

N'hésitez pas à poser des questions à votre médecin pour avoir toutes les informations concernant les méthodes contraceptives adaptées à votre situation. Ces informations vous guideront dans votre choix.

Vous pouvez retrouver des informations sur les méthodes de contraception sur le site : <https://questionssexualite.fr/choisir-sa-contraception>. Les pharmaciens proposent également des brochures gratuites sur les différentes méthodes contraceptives.

EFFETS PSYCHIATRIQUES

Dans de rares cas, certains patients prenant de l'isotrétinoïne sont devenus déprimés, ont ressenti une aggravation de leur dépression, ou ont développé d'autres troubles de l'humeur ou du comportement importants pendant le traitement ou peu de temps après l'arrêt du traitement.

Ces troubles se traduisent par des symptômes tels que tristesse, anxiété, changement de l'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 la concentration.

Dans de très rares cas, certains patients ont eu des idées suicidaires, avec parfois passage à l'acte. Très rarement, des patients sont devenus violents ou agressifs lors de la prise d'isotrétinoïne. Il a été rapporté que certains de ces patients n'avaient pas semblé déprimés.

Bien que le lien entre la prise d'isotrétinoïne et l'apparition de ces troubles n'ait pas été établi, une attention particulière doit être portée aux changements de l'humeur.

Signalez à votre médecin si vous avez déjà présenté un trouble de l'humeur ou du comportement comme une dépression, un comportement suicidaire, ou une psychose (perte de contact avec la réalité, comme entendre des voix ou voir des choses qui n'existent pas), ou si un membre de votre famille souffre ou a souffert d'un tel trouble. Signalez à votre médecin si vous prenez des médicaments pour un de ces symptômes.

Si vous pensez que vous développez un des symptômes cités ci-dessus, contactez votre médecin tout de suite. Il vous conseillera peut-être d'arrêter votre traitement. Cependant, l'arrêt du traitement peut

ne pas être suffisant pour soulager vos symptômes et vous pourriez avoir besoin d'une aide supplémentaire proposée par votre médecin.

Il est également très important que vous préveniez les personnes de votre entourage que votre traitement pourrait avoir des effets sur votre humeur ou votre comportement. En effet, elles pourraient remarquer des changements de l'humeur que vous n'auriez pas remarqués vous-même.

TROUBLES LIPIDIQUES ET HÉPATIQUES (DU FOIE)

Un dosage du taux des lipides et des transaminases dans le sang (à jeun) doit être effectué avant le traitement, 1 mois après le début du traitement et par la suite tous les 3 mois, sauf si une surveillance plus rapprochée est indiquée.

En cas d'augmentation du taux des lipides ou des transaminases dans le sang, votre médecin peut vous prescrire régulièrement des prises de sang et prendre toutes les mesures nécessaires.

En cas de douleur intense dans le haut de l'abdomen irradiant dans le dos, arrêtez de prendre votre traitement par isotrétinoïne et contactez immédiatement votre médecin.

Pour une information plus complète, consultez la notice présente dans la boîte de votre médicament ou référez-vous à la base de données publique des médicaments - <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez.

Figure 20: Brochure d'information destinées aux patient et patientes traité(e)s par isotrétinoïne orale, ANSM

- une consultation de recueil d'accord et de prescription: le dermatologue doit s'assurer de la bonne compréhension du risque tératogène de la patiente, elle est réalisée à l'aide de la liste des points à vérifier incluse dans le **formulaire d'accord de soins** (annexe 1). Lorsque l'explication et la compréhension de l'ensemble des points mentionnés sur la formulaire ont été établis, le dermatologue et la patiente, complète et signe ensemble l'accord de soin.

Enfin, le dermatologue s'assure de la mise en place d'une **contraception efficace 1 mois avant** la première prescription d'isotrétinoïne et de la négativité du dosage de béta-HCG juste avant la prescription. Il remet également une **carte-patient** (annexe 2) qui permet d'assurer le bon suivi du PPG par la patiente. Cette carte doit **obligatoirement** être présentée et **remplie** par le **médecin** avant chaque prescription et de même pour le **pharmacien** avant chaque délivrance. Elle mentionne le type de contraception utilisée, la date et le résultat du test de grossesse, la date de prescription/consultation du médecin et la date de délivrance d'isotrétinoïne .

Concernant la **contraception**, comme vu précédemment, elle doit être mise en place **au moins 1 mois avant l'initiation, poursuivie tout le long** de la prise

d'isotrétinoïne et doit être continuée **au moins 1 mois après l'arrêt du traitement**.

La patiente doit utiliser :

- au moins une méthode de **contraception hautement efficace**, c'est-à-dire, dont l'efficacité ne dépend pas de l'observance de la patiente. On peut citer par exemple, un dispositif intra-utérin ou un implant progestatif.
- ou au moins **deux méthodes de contraception complémentaires** correctement utilisées telles que la contraception orale et le préservatif.

Le dermatologue joint à son ordonnance initiale, la prescription d'une **contraception d'urgence** et de **préservatifs** et également d'un **test de grossesse sanguin** à faire dans un laboratoire d'analyse médical.

- **Lors du renouvellement de la prescription**

La prescription d'isotrétinoïne est **limitée à un mois**, soit 28 jours, chez les femmes en âge de procréer. Ce délai a été établi pour limiter les risques de grossesses et également permettre un bon suivi du patient vis-à-vis des effets indésirables.

En revanche, cette prescription est conditionnée :

- par un **test de grossesse sanguin négatif** (dosage des béta-HCG plasmatiques). Ce test doit être réalisé **au maximum 3 jours** avant la consultation avec le médecin
- par le maintien d'une **contraception efficace**
- par la bonne **évaluation du niveau de compréhension** par la patiente.

C'est uniquement lorsque ces trois points sont établis que le médecin peut procéder au renouvellement de l'isotrétinoïne avec laquelle il accompagne une prescription d'un **test de grossesse sanguin mensuel**. De plus, le prescripteur devra **compléter et signer le carnet-patient** après prescription, en indiquant:

- la date de la consultation
- le type de contraception utilisé
- la date et le résultat du test de grossesse sanguin.

Lors de **l'arrêt du traitement**, la patiente devra également poursuivre une **contraception** pendant **au moins un mois** et également réaliser un **test de grossesse sanguin, 5 semaines après l'arrêt**.

2.3.8. Conditions de délivrance à l'officine

Le pharmacien d'officine a un rôle essentiel dans le respect du bon usage de l'isotrétinoïne par voie orale. De par sa proximité, le pharmacien a une place de choix dans la détection des effets indésirables du médicament notamment les troubles psychiatriques et le risque de survenue de grossesse. Il est tenu dans l'obligation de les déclarer auprès du Centre régional de pharmacovigilance dont il dépend. Le pharmacien possède également une place stratégique pour mener à bien le respect du Plan Prévention de Grossesse chez les femmes en âge de procréer car il est le dernier maillon de chaîne, il doit s'assurer que l'ensemble des mesures ont été respectées avant la délivrance d'isotrétinoïne au patient.

Le pharmacien d'officine doit d'abord s'assurer de la **conformité de la prescription**:

- en cas de **primo-prescription**, il doit vérifier qu'elle vient d'un **dermatologue**
- en cas de **renouvellement** par un médecin (autre que dermatologue), il doit s'assurer que le patient présente **simultanément l'ordonnance initiale** du dermatologue (même si elle date de plus d'un an) et la nouvelle ordonnance
- que la prescription **ne dépasse pas 1 mois** pour les femmes en âge de procréer

La délivrance est également soumise à des règles particulières pour les femmes en âge de procréer :

- la **délivrance** doit se faire dans les **7 jours maximum** après la rédaction de la prescription par le médecin
- elle est **conditionnée** par la **présentation du carnet-patient** : le pharmacien doit s'assurer que le carnet a bien été complété par le prescripteur et vérifie les points mentionnés dans le tableau ci-dessous. Si la patiente ne présente pas le carnet, aucune délivrance ne peut avoir lieu.

Tableau 3 : Les points à vérifier avant de délivrer l'isotrétinoïne orale à une patiente en âge de procréer

Lors de la 1ère délivrance	En cas de renouvellement
<input checked="" type="checkbox"/> L'accord de soin est complété et signé par le dermatologue et la patiente → celui-ci devra être scanné dans le dossier du patient	<input checked="" type="checkbox"/> La patiente a bien compris les risques qu'engendre la prise d'isotrétinoïne (notamment en cas de grossesse)
<input checked="" type="checkbox"/> La patiente a bien compris les risques qu'engendre la prise d'isotrétinoïne (notamment en cas de grossesse)	<input checked="" type="checkbox"/> La poursuite d'une contraception efficace
<input checked="" type="checkbox"/> Au moins une méthode de contraception efficace est mise en place depuis au moins 1 mois	<input checked="" type="checkbox"/> La présence de la date du test de grossesse sanguin (qui doit se faire dans les 3 jours avant la prescription) et sa négativité
<input checked="" type="checkbox"/> La présence de la date du test de grossesse sanguin (qui doit se faire dans les 3 jours avant la prescription) et sa négativité	

C'est uniquement après vérification de l'ensemble de ces points que le pharmacien pourra délivrer le médicament. Il doit également **compléter le carnet-patiente à chaque délivrance**, en indiquant :

- le **nom de la spécialité délivrée**
- la **date de délivrance** et le **cachet de la pharmacie**

Malgré le déploiement de ces mesures de prévention, le nombre de grossesse sous isotrétinoïne reste constant depuis 10 ans. Pour réduire ce nombre, un **QR code** a été apposé sur les boîtes des spécialités par voie orale contenant l'isotrétinoïne. Il renvoie vers **deux vidéos provenant de l'ANSM** (annexe 3). La première aborde les **troubles psychiatriques** et leurs symptômes précurseurs, ainsi que les risques de **malformations** pour le fœtus en cas d'exposition pendant la grossesse. La seconde met en avant les mesures de précaution spécifiques liées à la **contraception**, mentionne les tests de grossesse nécessaires et la contraception d'urgence, tout en soulignant l'importance de consulter un professionnel de santé ou un centre de planification familiale en cas de suspicion de grossesse; l'obligation de contraception et des risques de malformations en cas de grossesse. Lors de la délivrance, le pharmacien informe au patient la présence de ce QR code.

Enfin, le pharmacien doit signaler au patient qu'il doit rapporter à la pharmacie toutes les capsules non utilisées en fin de traitement.

2.4. Traitement hormonal chez la femme

Ces traitements sont composés d'hormones **oestro-progestatives** ou **anti-androgéniques**, c'est pour cela qu'ils sont réservés exclusivement chez les femmes. De plus, ils ont tous un effet contraceptif malgré qu'ils ne possèdent pas tous une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour, et sont uniquement indiqués chez les femmes exprimant le besoin d'avoir une contraception orale. L'impact de ces médicaments est relativement modéré et ne devient apparent qu'après plusieurs mois de traitement (3 à 6 mois). Le traitement hormonal est indiqué en cas d'**acné modéré chez la femme souhaitant recourir à un moyen de contraception orale**. Ce traitement a pour but de diminuer la production de sébum par une action anti-androgénique.

2.4.1. Les hormones oestroprogestatives

Les **contraceptifs oraux oestroprogestatifs** sont indiqués en **première intention**. Ils contiennent une association d'un oestrogène de synthèse avec un progestatif de synthèse. Ces oestro-progestatifs possède une action modérée sur l'acné grâce à leur **faible activité anti-androgénique** (103):

- ils agissent en diminuant la production d'androgènes ovariens via leur activité anti-gonadotrope
- les oestrogènes augmentent la production de la protéine de liaison des hormones sexuels (SHBG) et ainsi diminue la fraction libre de la testostérone circulante

- le progestatif de synthèse, en revanche lui, peut se fixer sur les récepteurs androgéniques et selon sa conformité moléculaire peut avoir un effet antagoniste ou agoniste.

Selon les directives de la Haute Autorité de Santé, les pilules de première ou deuxième génération sont recommandées en première intention, tandis que celles de troisième ou quatrième génération ne devraient être envisagées qu'en deuxième intention, en raison d'un risque plus élevé de maladie thromboembolique veineuse. Les oestroprogestatifs à visée contraceptive chez la femme présentant de l'acné sont:

- en première intention: le lévonorgestrel (2e génération)
- en seconde intention: norgestimate qui présente une AMM de contraception spécifiquement chez la femme ayant de l'acné

2.4.2. Les hormones anti-androgéniques

Dans les acnés modérées à sévères et après échecs des traitements locaux et des antibiotiques oraux, un traitement à base de progestatifs anti-androgéniques comme l'association **acétate de cyprotérone**(2mg)-**l'éthinylestradiol**(35µg) connu sous le nom commercial "**Diane 35**" peut être mis en place. Ce médicament ne possède pas d'AMM dans la contraception (malgré qu'elle possède une activité contraceptive) mais dans "l'acné modérée à sévère liée à une sensibilité aux androgènes".

Ce médicament possède une **activité anti-androgénique** grâce à principalement l'acétate de cyprotérone (104):

- il inhibe de manière compétitive la liaison entre le 5-alpha-dihydrotestosterone avec son récepteur dans les cellules cibles induisant ainsi la diminution de la production et de l'excrétion du sébum
- il possède une action anti-gonadotrope grâce à son effet progestatif (c'est un dérivés progestatif) dont l'effet est amplifié par la présence d'éthinylestradiol.

Ces médicaments ne sont pas prescrits en première intention à cause du risque important d'**accidents thromboemboliques** pouvant être parfois graves. En raison de cela, ils font partie des médicaments à surveillance renforcée. La présence d'une carte-patient détachable sur la notice a été mise en place pour alerter de ces risques. Diane 35 et ses génériques sont contre-indiqués en cas d'antécédents de méningiome et de prise d'isotrétinoïne.

3. La stratégie thérapeutique en cas d'acné sévère

3.1. Le traitement d'attaque

Il va exister plusieurs types de prise en charge selon le degré de sévérité de l'acné. Pour les cas d'acnés légers, il est préconisé d'effectuer un traitement d'attaque par voie locale notamment avec des crèmes contenant du peroxyde de benzoyle et des rétinoïdes. Pour l'acné moyenne à sévère, il est conseillé d'effectuer soit un

traitement par voie locale soit d'opter pour une association avec une antibiothérapie. Enfin pour les types d'acnés très sévères, il est recommandé d'effectuer un traitement par voie orale avec une antibiothérapie et en cas d'échec de se tourner vers un traitement par isotrétinoïne per os. Le traitement per os par isotrétinoïne peut être indiqué en première intention si le risque cicatriciel est important.

Des recommandations concernant la stratégie thérapeutique pour la prise en charge de l'acné ont été émises par la Société Française de Dermatologie en 2015, selon la sévérité de l'acné (58).

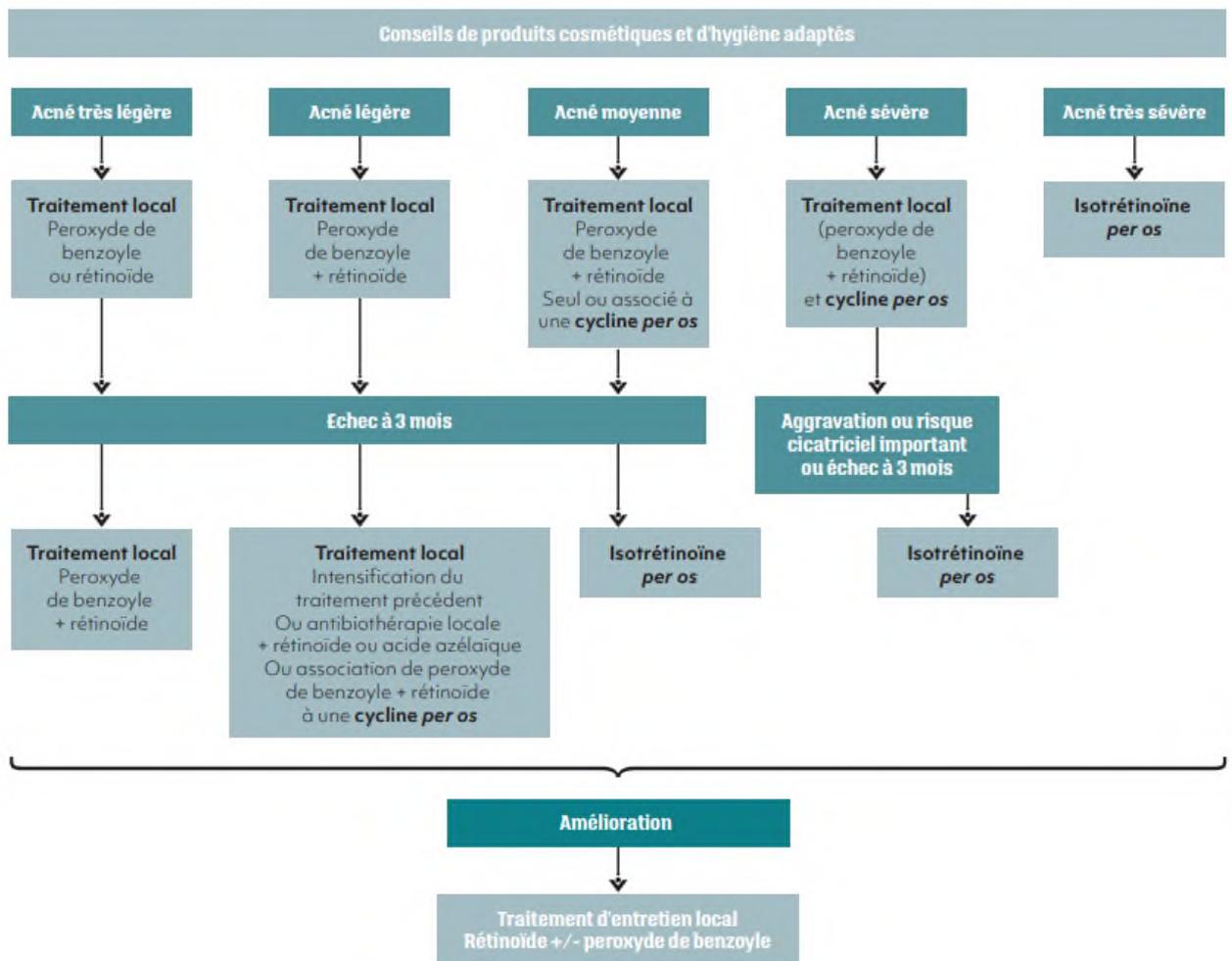


Figure 21: Stratégies thérapeutiques recommandées par la Société Française de Dermatologie dans la prise en charge de l'acné (105)

Concernant l'**acné sévère** (grade 4), le traitement d'attaque repose sur:

- En 1^{ère} intention: par une antibiothérapie per os **associée** à un traitement local
 - Doxycycline à 100 mg/jour ou Lymécycline à 300 mg/jour
 - +
 - Rétinoïdes par voie topique (Trétinoïne à 0,025% ou 0,05% ,ou Adapalène 1%) **et/ou** Peroxyde de Benzoyle

En cas d'échec à 3 mois, d'apparition d'un risque cicatriciel ou encore d'une amélioration jugée insuffisante par le patient et son dermatologue, un traitement de seconde intention est mis en place.

- En seconde intention: Isotrétinoïne par voie orale (début à 0,5 mg/kg/jour)

Pour les cas d'**acnés très sévères** (grade 5) correspondant à un acné très inflammatoire, nodulaire ou un risque cicatriciel important, le seul traitement d'attaque repose sur l'**isotrétinoïne par voie orale**. Avant l'instauration du traitement, une **microchirurgie** afin d'évacuer les lésions rétentionnelles peut être proposée par le dermatologue dans le but de réduire le risque de poussée inflammatoire sévère pouvant survenir en début de traitement.

3.2. Le traitement d'entretien

Il est mis en place à la fin du traitement d'attaque et permet de maintenir la rémission de la maladie et d'éviter la réapparition de nouvelles poussées. Le traitement d'entretien de l'acné est identique quelle que soit la sévérité de la maladie. Il doit être poursuivi aussi longtemps que nécessaire et dure en moyenne 6 à 8 mois.

Le **traitement d'entretien** consiste à l'application de traitement locaux :

- Adapalène 0,1% : 1 fois par jour ou 1 jour sur 2 selon la tolérance
ou
- Adapalène 0,1% + Peroxyde de Benzoyle 2,5% : 1 fois/jour
ou
- Trétinoïne 0,025% ou 0,05%: 1 fois/jour

Il repose également sur le conseil de produits dermo-cosmétiques et de produits d'hygiène adaptés.

En cas de rechute non contrôlée par un traitement d'entretien, un nouveau traitement d'attaque peut être envisagé.

4. Les traitements médicamenteux pour l'hyperpigmentation post-inflammatoire

Dans les cas les plus sévères ou pour les marques difficiles à faire disparaître, le médecin peut prescrire des traitements par voie topique. Les traitements évoqués ci-dessous sont soumis à prescription médicale et ne sont pas exhaustifs.

4.1. L'hydroquinone

Elle est prescrite par les médecins sous forme de préparation magistrale et souvent dosée à 4%. L'hydroxyquinone agit en inhibant l'enzyme responsable de la

production de mélanine : elle inhibe la tyrosinase responsable de la conversion de DOPA (dihydroxyphénylalanine) en mélanine (106). La préparation est à appliquer uniquement sur les zones hyperpigmentées. L'hydroquinone est une molécule soumise uniquement à prescription par un médecin, dans d'autres pays elle est retrouvée dans certains produits cosmétiques à visée éclaircissante mais en France leur utilisation est interdite en raison de l'existence d'un risque mutagène.

4.2. Les rétinoïdes par voie topique

Ils ont une place de choix dans l'hyperpigmentation post-inflammatoire induite par l'acné. Utilisés dans le traitement de l'acné, ils possèdent également des propriétés éclaircissantes. Les rétinoïdes inhibent la transcription de tyrosinase, réduisent le transfert de mélanine et participent aussi à la disparition de l'excès de mélanine à l'origine de ces tâches en favorisant le renouvellement cellulaire de l'épiderme (107).

4.3. Les dermocorticoïdes

Les dermocorticoïdes agissent principalement directement sur l'inflammation. Leur propriété anti-inflammatoire connue de tous prévient la formation de ces marques d'hyperpigmentation. Il sont le plus souvent utilisés en association avec l'hydroquinone notamment.

4.4. L'acide azélaïque

L'acide azélaïque est également utilisé dans le traitement des formes légères d'acné. Elle permet également de réduire ces marques d'hyperpigmentation. L'acide azélaïque exerce une activité cytotoxique et antiproliférative sélective sur les mélanocytes ayant une activité de synthèse de mélanine anormale, elle empêche également la liaison tyrosine-tyrosinase aboutissant à la synthèse de mélanine (80,108).

IV) Les dermo-cosmétiques dans la prise en charge de l'acné modéré à sévère

Le terme "dermo-cosmétique" est un concept encore récent, il n'existe pas encore de définition légale pour le qualifier nettement. Un dermo-cosmétique est un produit cosmétique spécialement formulé pour prendre soin de la peau tout en respectant son équilibre physiologique. Contrairement aux cosmétiques traditionnels, les dermo-cosmétiques sont développés en collaboration avec des dermatologues et sont généralement soumis à des normes de sécurité et d'efficacité plus strictes. En effet, ce sont des produits dont l'efficacité est scientifiquement prouvée et dont la sécurité est garantie par des contrôles dermatologiques (109). Ils contiennent souvent des ingrédients actifs qui ciblent des problèmes spécifiques de la peau ou de cheveux, tels que l'acné, l'hyperpigmentation, l'eczéma, le psoriasis ou les états pelliculaires, tout en fournissant des bénéfices esthétiques. Ce sont des produits cosmétiques devant être conseillés de préférence en officine par un personnel qualifié et formé et qui font parfois l'objet d'une recommandation ou prescription de la part des médecins auprès de leurs patients (1). Les dermo-cosmétiques peuvent être utilisés pour traiter divers problèmes cutanés ou simplement pour maintenir la santé et la beauté de la peau.

Dans le cas de l'acné vulgaire, les dermo-cosmétiques font partie intégrante de la prise en charge globale de la pathologie. Les dermo-cosmétiques concernant l'acné peuvent être conseillés par le pharmacien, achetés spontanément par le patient ou encore être prescrits par un dermatologue car ces produits contribuent tout autant qu'un traitement médicamenteux à l'amélioration voire la guérison de l'acné.

1. L'efficacité des dermo-cosmétiques dans la prise en charge de l'acné

L'efficacité des dermo-cosmétiques dans l'acné a été démontrée que ce soit en monothérapie dans les formes d'acné légère à modérée mais également lorsqu'ils sont utilisés comme thérapie adjointe à un traitement médicamenteux.

1.1. En monothérapie

Les dermo-cosmétiques utilisés en **monothérapie** sont efficaces dans les formes modérées et dans la prévention des récurrences d'acné. Des études ont montré qu'ils contribuent à la réduction des lésions d'acné, ils participent également au maintien de la disparition des lésions même après l'arrêt du traitement médicamenteux et permettent également de réduire la séborrhée (110,111).

1.2. En tant qu'adjuvant dans les formes sévères

Utilisés de manière **concomitante à un traitement médicamenteux**, les dermo-cosmétiques permettent également d'améliorer l'acné de manière directe en

agissant en **synergie avec les traitements** sur les facteurs responsables de l'acné mais également en **améliorant l'observance**.

Le traitement médicamenteux contre l'acné comme vu avant comporte deux phases, la phase d'attaque qui permet de réduire l'étendu et la sévérité des lésions et la phase d'entretien contribuant à réduire le risque de rechute. Les dermo-cosmétiques développés pour l'acné agissent principalement sur la **phase d'entretien**. En effet, le fait d'utiliser ces produits en complément d'un traitement en phase d'entretien permet de prévenir l'apparition de nouvelles lésions et d'agir de façon synergique sur d'autres composantes pathogéniques de l'acné comme l'excès de sébum, l'hyperkératinisation ou l'inflammation. D'autres études ont affirmé que les dermo-cosmétiques améliorent l'efficacité des traitements prescrits, De Lucas et ses collaborateurs, dans leur étude observationnelle prospective globale, ont démontré que l'utilisation de nettoyants et de soins hydratants adaptés à la peau acnéique en même temps que les traitements ont permis de diminuer la sévérité et le nombre de lésions d'acné avec un pourcentage de 50% d'amélioration par rapport à l'utilisation d'un traitement seul (112). Les dermo-cosmétiques peuvent également améliorer l'efficacité des traitements par leur action complémentaire, on peut citer par exemple l'utilisation d'un produit contenant de l'acide glycolique agissant sur l'extrusion des comédons et qui possède un effet synergique avec la trétinoïne qui lui prévient la formation des comédons (111).

La principale raison pour laquelle les dermo-cosmétiques contribuent à l'efficacité de la prise en charge de l'acné est qu'ils participent à l'**amélioration de l'observance des traitements**. Une étude globale regroupant des patients venant d'Amérique, d'Asie et d'Europe et datant de 2010, a mis en avant que chez 3339 patients sélectionnés, l'adhérence aux traitements médicamenteux s'élève à seulement 50% (113), ce qui fait de l'acné une maladie dont l'observance reste assez faible.

Les causes liées à ce manque d'observance sont principalement attribuées à la méconnaissance de la pathologie et surtout les effets indésirables engendrés par les traitements perturbants ainsi l'intégrité de la barrière cutanée. Les dermo-cosmétiques permettent d'augmenter l'observance des traitements en **réduisant leurs effets indésirables**. Tan et al. a prouvé que l'application d'adapalène utilisé par voie topique couplé à l'utilisation journalière d'une crème hydratante permet de réduire les effets indésirables tels que les irritations, la sécheresse cutanée et la desquamation de la peau induits par le traitement. Les dermo-cosmétiques ont contribué à **augmenter l'efficacité** de l'adapalène par rapport à son utilisation seul en augmentant l'observance (114). D'autres études ont également démontré que les dermo-cosmétiques permettent d'éviter la mise en place d'un traitement médicamenteux ou de limiter leurs effets indésirables tels que les érythèmes et les tiraillements. Ils augmentent ainsi la tolérance aux traitements et **améliorent la qualité de vie** des patients souffrants d'acné (115–118).

2. Les actifs principalement utilisés dans l'acné

Il existe plusieurs types d'actifs ciblant chacun les différentes composantes pathogéniques de l'acné vulgaire. Les dermo-cosmétiques conçus spécifiquement pour les peaux acnéiques contiennent principalement :

- des actifs agissant sur la régulation du sébum en la diminuant, on parle alors d'**actifs séborégulateurs**
- des actifs agissant sur les troubles de kératinisation, encore appelés **actifs kératolytiques**
- des actifs ciblant **P.acnes**, ils opèrent via leur action **anti-inflammatoire, anti-oxydante** et/ou leur **activité antimicrobienne**.

Certains actifs possèdent plusieurs effets cumulés et sont ainsi d'autant plus appropriés dans leur utilisation contre l'acné.

Les actifs utilisés principalement dans les dermo-cosmétiques concernant l'acné ainsi que leur(s) action(s) sont mentionnés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 4: Principaux actifs ayant une efficacité thérapeutiques dans les produits dermo-cosmétiques utilisés dans l'acné vulgaire

	Séborégulateur	Kératolytique	Anti-inflammatoire	Antioxydant	Anti-microbienne
<i>Epigallocatechine-3-gallate</i>	✓			✓	
<i>Fullerene</i>	✓		✓	✓	
<i>Niacinamide</i>	✓		✓		
<i>Salix alba (saule blanc)</i>			✓		
<i>Decanediol</i>			✓		✓
<i>Acide salicylique (BHA)</i>	✓	✓	✓		
<i>Acide lipo hydroxy (dérivé de l'acide salicylique)</i>		✓			
<i>AHA (acide alpha-hydroxylés)</i>		✓			
<i>Acide</i>		✓			

<i>glycolique</i>					
<i>Acide linoléique</i>		✓			
<i>Dérivés du rétinol</i>		✓			
<i>Huile essentielle de Tea Tree</i>			✓		✓
<i>Zinc</i>	✓		✓		
<i>Vitamine C</i>				✓	
<i>Vitamine E</i>				✓	

Comme vu précédemment, ces produits dermo-cosmétiques contenant ces actifs sont utilisés en monothérapie dans les formes légères à modérées d'acné mais également peuvent être utilisés dans les formes sévères **en complément** d'un traitement pharmacologique afin d'en augmenter leur efficacité. Ils peuvent aussi être utilisés **en entretien** après réussite d'un traitement médicamenteux chez les patients atteints d'acné sévère.

Dans cette thèse, j'ai choisi de traiter des actifs les plus fréquemment retrouvés dans les dermo-cosmétiques conçus dans l'acné, des actifs qui me semble pertinents dans les formes d'acné modéré à sévère et également des actifs efficaces sur les traces que peuvent laisser la maladie, à savoir les cicatrices et surtout l'hyperpigmentation post-inflammatoire.

2.1. Les actifs séborégulateurs et anti-inflammatoires

Comme leur nom l'indique, les actifs séborégulateurs ont le pouvoir de diminuer ou freiner la production de sébum par les glandes sébacées et ainsi diminuer la séborrhée responsable de la formation des comédons.

2.1.1. Le fullerène

Le fullerène est une nanoparticule ayant une forme proche d'un sphère, d'un tube ou d'un anneau selon sa conformation. Il est composé de 60 atomes de carbone. Molécule naturellement présente et retrouvée dans la suie, elle n'a été mise en évidence qu'en 1985. Le fullerène est présent dans 0,01% des produits cosmétiques selon INCI. De par sa structure moléculaire particulière, le fullerène est une molécule possédant une forte activité anti-oxydante.

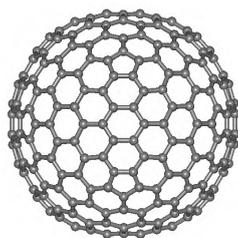


Figure 22: Représentation moléculaire d'un fullerène (source: Michigan University State)

Inui et al. a démontré que l'application d'un gel contenant 1% de lipo-fullerène, à raison de deux fois par jour, sur le visage de patients atteints d'acné pendant 8 semaines induit une diminution significative du nombre de lésions inflammatoires d'acné et des pustules chez ses patients. Cette même étude a aussi mis en avant que le fullerenol, dérivé du fullerène, réduit la production de sébum sur un modèle de sébocyte d'Hamster *in vitro*, en revanche le mécanisme exact reste encore non connu (119).

Le fullerène est un actif retrouvé dans les dermo-cosmétiques ciblant l'acné notamment pour son action régulatrice sur la **séborrhée** et également pour ses **propriétés anti-oxydantes et anti-inflammatoires** qui lui permettent de réduire l'afflux de polynucléaires neutrophiles, réduire l'activité des lipases produites par *C.acnes* (à l'origine des AGL inflammatoires) et ainsi réduire l'inflammation des lésions (120,121). De plus, il s'agit d'un agent ayant la capacité de pénétrer profondément dans l'épiderme faisant ainsi de lui un actif idéal dans les dermo-cosmétiques (122).

2.1.2. L'épigallocatechine-3-gallate ou EGCG

L'EGCG est un composé naturel provenant principalement du thé vert. C'est l'un des principaux polyphénols retrouvés dans le thé. L'EGCG est un actif connu pour ses activités anti-inflammatoires, anti-microbienne et régulatrice sur le sébum (123) faisant de lui un composant idéal dans la prise en charge de l'acné.

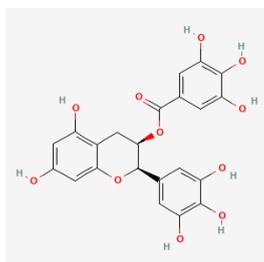


Figure 23: Structure chimique de l'EGCG

Quant à son action sur la régulation de sébum, l'EGCG diminue la lipogenèse dans les sébocytes SEB-1 en agissant sur la voie AMPK-SREBP-1. Il inhibe l'expression de SREBP, facteur de transcription impliqué dans la synthèse des lipides dans les

sébocytes, via l'activation de l'AMPK par sa phosphorylation, induisant ainsi une diminution de la production de sébum (124).

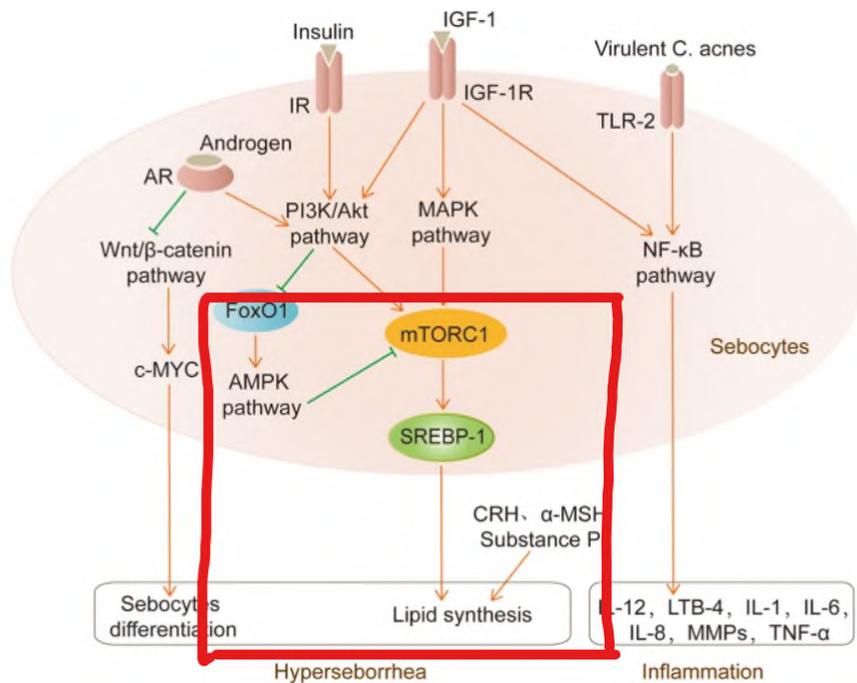


Figure 24: Voie de l'AMPK-SREBP impliqué dans la lipogénèse. (125)

Im et al. a aussi montré que l'EGCG est également impliqué dans l'inhibition de l'IGF-1 dans des modèles de sébocytes in vitro. Pour rappel, la liaison d'IGF-1 à son récepteur est à l'origine d'activation de voies directement impliquées dans la synthèse lipidique et d'autre part stimule l'activation de la 5- α -reductase, directement impliquée dans la lipogénèse via la synthèse de DHT. De plus, l'IGF-1 est un facteur qui augmenterait la prolifération des sébocytes en les protégeant de l'apoptose cellulaire. L'IGF-1 est également impliqué dans le processus d'inflammation en stimulant les cytokines pro-inflammatoires tels que l'IL-1 α ou l'IL-6 (126). L'EGCG en inhibant l'activation des récepteurs IGF1-R, inhibe l'ensemble des voies pathogéniques induites par l'IGF-1: l'EGCG inhibe la production de sébum, limite la prolifération des sébocytes et possède une activité anti-inflammatoire.

2.1.3. Le niacinamide

Le niacinamide ou encore nicotinamide est une molécule appartenant au groupe de la vitamine B3. Utilisé traditionnellement comme complément alimentaire vitaminique, le niacinamide est aujourd'hui principalement utilisé dans les affections de la peau. Le niacinamide n'est pas présent naturellement dans l'organisme, il est apporté notamment par l'alimentation. Il contribue également à la synthèse des coenzymes NAD et NADP, essentiels aux transferts d'énergie (127).

Figure 25: Structure moléculaire du niacinamide ou nicotinamide (wikipedia)

Le niacinamide est un actif très utilisé dans l'acné grâce à son action **séboréglulatrice** et également **anti-inflammatoire**.

Concernant son action **séboréglulatrice**, Draelos et al. a montré dans son étude double-aveugle chez 130 patients atteints d'acné, que l'utilisation d'une crème hydratante contenant 2% de niacinamide a permis une diminution significative de la production de sébum par rapport au placebo (128). En revanche, le mécanisme exact du niacinamide sur la régulation du sébum demeure encore inconnu.

L'action **anti-inflammatoire** du niacinamide a été mise en exergue par de nombreuses études. Parmi celles-ci, Grange et al. a montré l'un des mécanismes associé à cette action anti-inflammatoire. Dans son étude in vitro, il a observé une réduction significative et dose-dépendante, sous la présence de niacinamide, de sécrétion d'**IL-8**, une cytokine pro-inflammatoire, dans un modèle de kératinocyte sous contrôle de P.acnes et dans un état inflammatoire (129). Le niacinamide inhibe également la production d'autres **cytokines pro-inflammatoires** tels que le TNF-alpha ou l'IL-6 et augmente la production d'IL-10, une cytokine anti-inflammatoire (130).

Une étude en double aveugle chez des patients atteints d'acné inflammatoire a comparé l'utilisation de niacinamide à 4% à l'application d'un gel clindamycine à 1% sur les lésions inflammatoires. Les patients ont été séparés en deux groupes et ont appliqué soit le niacinamide soit la clindamycine, deux fois par jour pendant une durée de 8 semaines. Les deux groupes ont montré une réduction de la sévérité de l'acné et du nombre de lésions de façon statistiquement similaire (52% chez les patients traités par niacinamide contre 38% chez les patients traités par clindamycine) (131). Le niacinamide a donc une efficacité similaire à la clindamycine à 1%, ce qui fait de cette actif une bonne alternative à un traitement par antibiotique topique d'autant plus qu'il ne peut pas présenter d'antibiorésistance.

Le niacinamide est un excellent actif dans les dermo-cosmétiques pour l'acné grâce à ces propriétés mais également car il possède une bonne tolérance sur la peau, en effet peu d'effets indésirables ont été observés dans la plupart des études où il figure (132).

2.2. Les actifs kératolytiques

Les actifs kératolytiques agissent dans la kératinisation anormale observée dans l'acné, ils agissent comme des agents exfoliants et permettent de prévenir l'obstruction des follicules pilo-sébacées. On parle également de peeling chimique. Deux grands groupes de molécules sont fréquemment retrouvés dans produits dermo-cosmétiques adaptés à l'acné, les acides bêta-hydroxylés ou BHA et les acides alpha-hydroxylés ou AHA.

2.2.1. Les acides bêta-hydroxylés (BHA) avec l'acide salicylique

Les acides bêta-hydroxylés sont des acides carboxyliques contenant un hydroxyle en position bêta séparé de l'acide par 2 atomes de carbones. Parmi cette classe d'acide, le plus connu et le plus utilisé est l'**acide salicylique**.

L'acide salicylique est un composé naturel extrait de source botanique comme la reine-des-prés ou le saule blanc, il peut également être synthétisé de manière chimique.

Figure 26: Structure chimique de l'acide salicylique (wikipedia)

L'acide salicylique est un agent présent dans près de 3,6% de l'ensemble des produits cosmétiques. Selon sa concentration, il possède différentes fonctions en cosmétique, en effet il peut être utilisé comme conservateur, comme actif pour produit capillaire ou encore comme actif pour produit destiné à être appliqué sur le visage. L'europe a fixé des concentrations maximales d'utilisation d'acide salicylique, elle se limite à 0,5% maximum en tant que conservateur et 2% dans les produits utilisés comme topique sur le visage (133).

C'est l'actif le plus représenté dans les dermo-cosmétiques conçus pour les peaux acnéiques (134) démontrant ainsi la pertinence de ses propriétés dans l'acné.

Il possède une action **kératolytique** en agissant directement sur les desmosomes en les coupant, ce qui permet ainsi une diminution de l'adhésion des cornéocytes entre eux, facilite leur élimination et favorise ainsi le renouvellement cellulaire de l'épiderme (135,136). De plus, l'acide salicylique est un agent **liposoluble**, le rendant ainsi miscible avec les lipides présents sur l'épiderme et également capable de pénétrer dans les glandes sébacées lui permettant ainsi d'agir plus en profondeur directement sur la formation des comédons.

Une étude a montré que l'**acide salicylique** peut être utilisé également dans les **formes d'acné modérée à sévère** en association avec la prise d'isotrétinoïne par

voie orale (137). L'étude comparative a été menée sur 60 patients souffrants d'acné sévère séparés en deux groupes de façon aléatoire :

- 1er groupe: les patients ont reçu 20 mg/jour d'isotrétinoïne per os pendant une durée de 16 semaines
- 2ème groupe: les patients ont reçu 20 mg/jour d'isotrétinoïne per os + ont appliqué une solution contenant 20% d'acide salicylique toutes les 2 semaines pendant une durée de 16 semaines

Une réduction significative du nombre de lésions d'acné a été observée dans les deux groupes avec une réduction plus importante chez les patients provenant du deuxième groupe (92,5% vs 73,4%). L'association isotrétinoïne/acide salicylique a donc permis une réduction significativement plus importante des lésions d'acné que l'isotrétinoïne seule. Malgré que l'association entre isotrétinoïne par voie orale et l'acide salicylique ne soit pas recommandée en raison du risque de sécheresse cutané excessive, cette étude montre l'efficacité de l'acide salicylique en complément d'un traitement per os et également sa bonne tolérance en l'absence d'effet indésirable observé chez les patients du second groupe. L'acide salicylique présenterait ainsi un véritable intérêt dans les formes d'acnés modérées à sévères.

L'acide salicylique est un excellent agent pour les peaux acnéique car en plus de son activité kératolytique, il possède des **propriétés anti-inflammatoires** en agissant sur la cascade de l'acide arachidonique et inhibe la synthèse des prostaglandines E2, molécules favorisant l'inflammation (136,138). Il peut également inhiber la voie NFkB, impliquée dans la réponse inflammatoire dans les sébocytes (135).

Une nouvelle propriété de l'acide salicylique a récemment été mise en évidence par des chercheurs chinois en 2019, en effet l'actif posséderait également des **propriétés séborégulatrices**, par les mêmes mécanismes que l'EGCG, en empêchant la lipogenèse dans les sébocytes via la voie AMPK/SREBP-1 (135).

2.2.2. Les acides alpha-hydroxylés (AHA) avec l'acide glycolique

Les acides alpha-hydroxylés (AHA) sont des acides carboxyliques provenant principalement des sucres et acides de fruits et déjà utilisés depuis l'Antiquité pour leur propriété exfoliante. Parmi les AHA les plus utilisés en cosmétique, on retrouve l'acide lactique, l'acide mandélique, l'acide citrique et enfin l'acide glycolique.

L'**acide glycolique** est l'un des actifs les plus utilisés et les plus connus dans les dermo-cosmétiques conçus pour les peaux acnéiques. C'est l'un des acides qui possède le plus faible poids moléculaire de la classe des AHA et donc pénètre facilement dans la peau. Il est obtenu à partir d'extraits de sucre de canne, de raisin ou de betterave.

Figure 27: Structure chimique de l'acide glycolique (wikipedia)

C'est un puissant actif **kératolytique**, il agit sur la peau davantage en surface que l'acide salicylique. Il exerce son action de manière similaire à l'acide salicylique en provoquant la lyse de desmosomes (via l'augmentation de l'activité des enzymes impliquées dans la dégradation des desmosomes(139)), diminuant ainsi l'adhérence des cornéocytes et facilitant donc le renouvellement de la couche cornée en provoquant sa desquamation (140). Son action est dose-dépendante et pH-dépendante, plus le pH est bas, plus l'action kératolytique est importante (139).

Abel et al. a étudié **l'efficacité** d'une émulsion, à pH=4, contenant 10% d'acide glycolique sur 120 patients atteints d'acné modéré dans son étude placebo randomisé en double aveugle. L'émulsion est appliquée une fois par jour, le soir, sur une durée de 90 jours. Aucun autre produit n'a été appliqué chez ces patients à l'exception d'un même nettoyant utilisé par tous les participants. Les résultats ont montré que l'acné s'est amélioré de manière significative chez les patients ayant appliqué l'émulsion contenant l'acide glycolique et ce, dès le 45^{ème} jour. La **sécurité** et la **tolérance** de l'acide glycolique ont été évaluées comme favorables dans cette même étude; aucune différence significative n'a été observée concernant les effets indésirables par rapport au placebo (141). Cela démontre ainsi que l'acide glycolique peut être utilisé comme monothérapie dans les formes d'acné légère et également en tant qu'adjuvant aux traitements pour les formes plus sévères en raison de sa bonne tolérance.

L'efficacité de l'acide glycolique à faible dose, en tant **qu'adjuvant** dans la **phase d'entretien**, a été mise en avant dans une étude. L'utilisation concomitante d'une crème contenant 1% d'adapalène, appliqué 3 fois par semaine, à un topique contenant de l'acide glycolique, a conduit à une réduction significative du nombre de lésions d'acné (31,3% à 12,25%, $p < 0,001$) inflammatoires et non inflammatoires et également une diminution significative de la sévérité de la séborrhée ($p < 0,001$) sur des patients atteints d'acné modéré (142).

2.2.3. BHA ou AHA?

Comme vu précédemment, les BHA et les AHA sont des kératolytiques importants dans les dermo-cosmétiques utilisés dans l'acné, ils possèdent également des modes d'actions similaires puisqu'ils agissent sur la même cible, les desmosomes liant les cornéocytes sur l'épiderme. La différence majeure entre les deux est que les BHA avec l'acide salicylique agissent plus profondément dans la peau que les AHA

avec l'acide glycolique. Il est intéressant de se demander lequel choisir pour traiter les formes d'acnés modérées à sévères.

Kessler et al. ont comparé l'efficacité de l'acide glycolique et l'acide salicylique dans les acnés modérés à sévères (143). 20 patients caucasiens atteints d'acnés modérés à sévères ont dû appliquer une solution contenant de l'acide glycolique sur la moitié du visage et sur l'autre moitié une solution contenant 30% d'acide salicylique, toutes les 2 semaines, sur une période de 6 cycles au total. Le nombre de papules et de pustules a été retenu pour déterminer l'efficacité. Les deux kératolytiques sont significativement efficaces dès le deuxième cycle ($p < 0,01$) avec aucune différence observée. En revanche, après 2 mois de post-traitement, le kératolytique à base d'acide salicylique a réussi à maintenir son efficacité contrairement à l'acide glycolique, et plus d'effets indésirables ont été rapportés avec l'acide glycolique (40% d'effets indésirables contre 24% pour l'acide salicylique). Cette étude montre que l'acide salicylique est plus favorable car elle possède une efficacité plus durable et présente moins d'effets indésirables.

En revanche, pour les patients atteints d'acné ayant la peau foncée, une étude bibliographique plus récente parue en 2017 a affirmé que l'acide glycolique est davantage toléré et présente également une utilité sur les cicatrices d'acné (144).

2.3. L'huile essentielle de tea tree : un actif antimicrobien et anti-inflammatoire

L'huile essentielle de tea tree est extraite à partir de l'arbre à thé, de son nom latin, *Melaleuca alternifolia* appartenant à la famille des myrtaceae, cette plante est initialement retrouvée en Australie. L'arbre à thé est une plante connue pour ses propriétés anti-bactérienne, anti-inflammatoire et anti-oxydantes depuis longtemps. Elle était autrefois utilisée par la population arborigène pour soigner les hématomes, les piqûres d'insectes ou encore les infections de la peau (145).



Figure 28: Photographie d'un arbre à thé, *Melaleuca alternifolia* (wikipedia)

L'huile essentielle (HE) de Tea tree est un actif couramment utilisé dans les produits cosmétiques. Elle est riche en monoterpènes lipophiles, dont le plus abondant est le terpinène-4-ol.

L'**action antibactérienne** de l'HE de Tea tree sur C.acnes a été démontrée dans plusieurs études (146,147). Les composants principaux responsables de cette activité sont le terpinène-4-ol et l'alpha-terpinéol, en revanche leur mécanisme d'action reste encore inconnu. L'HE de Tea tree empêche ainsi le développement de la bactérie à l'origine de l'inflammation dans l'acné.

L'HE de tea tree présente aussi une **action anti-inflammatoire** par l'intermédiaire du terpinen-4-ol. Il inhibe la production de cytokines pro-inflammatoires tels que l'IL-1B par les monocytes et les macrophages présents sur la surface cutanée (148–150). Il peut également diminuer la production d'IL-8 par les kératinocytes (151).

Hammer a examiné l'efficacité, la sécurité et la tolérance de l'HE de Tea Tree dans l'acné vulgaire en analysant 7 articles scientifiques évaluant l'efficacité de l'HE de Tea Tree (152). La chercheuse a conclu que l'application de produits contenant l'HE de Tea Tree à plus de 5%, permet de réduire le nombre de lésions inflammatoires d'acné dans les formes légères à modérés avec un pourcentage de réduction allant de 23,7% à 62,1% après application de l'actif 2 fois/jour pendant 48 semaines (153,154).

Des études comparatives ont montré que l'HE de Tea Tree aurait une efficacité équivalente avec des topiques contenant 5% de peroxyde de benzoyle et 2% d'érythromycine (155). L'HE de Tea tree reste aussi une bonne alternative au traitement médicamenteux pour les formes d'acné légères à modérées, ou en entretien dans les formes sévères. Malgré tout, il présente des effets indésirables tels que des sensations de prurits, brûlures, picotements, rougeurs et sécheresse.

3. Les actifs utilisés dans les marques post-acné ou hyperpigmentation post-inflammatoire

L'hyperpigmentation post-inflammatoire (HPPI) de l'acné est une décoloration de la peau qui se produit après la guérison d'une lésion acnéique, laissant des taches sombres. Plusieurs ingrédients actifs peuvent aider à traiter cette condition en éclaircissant les taches sombres, en favorisant le renouvellement cellulaire et en réduisant l'inflammation.

3.1. Les kératolytiques

Les kératolytiques ont su démontrer leur action dans l'HPPI. Ils permettent, en exfoliant l'épiderme, le renouvellement cellulaire de la couche cornée et favorisent ainsi la diminution de la mélanine située dans l'épiderme. Cela permet ainsi de répartir la mélanine de manière plus uniforme dans la couche basale et peut également potentiellement blanchir la peau (76,156). En revanche, les agents

kératolytiques ayant une action profonde sur la peau comme l'acide salicylique peuvent induire des irritations et être à l'origine de HPPI, surtout chez les personnes ayant la peau foncée, phototype IV et V (106). Il faut ainsi privilégier les actifs kératolytiques ayant une action plus superficielle tels que les **AHA** comme l'acide glycolique.

Dans une étude pilote menée par Burns et al. (157), une série d'exfoliations par l'acide glycolique dans les phototypes de peau IV à VI s'est avérée efficace dans le traitement de l'HPPI, sans effets indésirables observés chez les patients ayant la peau foncée. L'efficacité de l'acide glycolique a été confirmée par une autre étude réalisée par Grover et Reddu (158), dans laquelle l'HPPI et la cicatrisation ont tous deux montré une excellente amélioration chez les patients présentant un phototype de peau III à V. Une amélioration globale de la texture de la peau a également été observée.

3.2. La vitamine C (acide ascorbique)

La vitamine C ou acide ascorbique est une molécule indispensable au fonctionnement de l'organisme. Elle est connue de tous notamment pour ses propriétés **antioxydantes**. Elle participe également à la réduction des traces d'HPPI, ce qui fait de l'acide ascorbique, un actif largement utilisé dans le traitement des tâches d'hyperpigmentation en dermatologie (159).

En effet, elle interagit avec le cuivre sur le site actif de la tyrosinase (enzyme responsable de la synthèse de mélanine) afin d'inhiber son action, induisant ainsi une diminution de la conversion de L-Dopa en L-Dopa-quinone. Cela permet ainsi de réduire la mélanogénèse via inhibition du transfert de mélanosome et donc par conséquent l'hyperpigmentation (160).

En revanche, l'acide ascorbique est une molécule qui s'oxyde rapidement et devient instable. Elle reste donc surtout utilisée en association avec d'autres agents.

3.3. Le niacinamide

Comme vu auparavant, le niacinamide est un actif idéal dans l'acné grâce à ses propriétés séborégulatrices et anti-inflammatoires. Son utilisation est également pertinente dans l'HPPI.

Des études in vitro ont montré que le niacinamide diminue significativement le transfert du mélanosome vers les kératinocytes et qu'il pourrait interagir avec les voies de signalisation entre kératinocytes et mélanocytes pour diminuer la mélanogénèse (161).

4. Les produits dermo-cosmétiques utilisés dans l'acné sévère

Il existe une multitude de produits dermo-cosmétiques conçus pour permettre aux patients de trouver des solutions personnalisées qui ciblent spécifiquement leurs besoins individuels, tout en respectant la sensibilité et l'équilibre naturel de leur peau. Les produits particulièrement pertinents pour les peaux acnéiques incluent les soins nettoyants, les exfoliants ou toniques, sérums, les hydratants et enfin les crèmes solaires. En combinant ces produits de manière appropriée, en fonction de la gravité de l'acné et du type de peau, il est possible de créer une routine de soins efficace qui aide à contrôler et à réduire les symptômes de l'acné et améliorer ainsi la qualité de vie du patient.

4.1. Les nettoyants

Maintenir une bonne hygiène quotidienne de la peau est indispensable dans une pathologie comme l'acné. Les dermatologues affirment que les nettoyants permettent d'enlever la saleté, l'excès de sébum, ne doivent pas être irritants ou assécher la peau et doivent aider à mieux faire pénétrer les traitements. Ils doivent être indiqués pour tous types de patient atteint d'acné.

En effet, le nettoyage permet d'**éliminer les impuretés** accumulées lors de la journée comme les particules de pollution, les résidus de maquillage, les cellules mortes ou la saleté qui peuvent obstruer les pores, favoriser l'accumulation de sébum dans les FPS et donc contribuer à la formation de lésions d'acné.

Un nettoyage régulier contribue aussi à **réduire l'excès de sébum** participant à la pathogenèse de l'acné et permet aussi d'améliorer l'apparence physique en réduisant la brillance du visage.

Une bonne hygiène de peau permet aussi de **prévenir le développement C.acnes** en réduisant ses substrats à la surface de la peau et en contribuant au **maintien de l'équilibre du pH**.

L'utilisation de produits nettoyants adaptés au visage a démontré une réelle efficacité sur l'acné en **réduisant** à la fois les **lésions inflammatoires** et **non inflammatoires** dans de nombreuses études (162–164).

Il est recommandé d'utiliser les nettoyants à raison de **deux fois par jour** en zone tempérée (162,163,165). Il doit être utilisé de préférence :

- **le matin** : il permet d'enlever les résidus accumulés sur la peau pendant la nuit et également les produits topiques (actifs ou traitement) appliqués la veille tels que les rétinoïdes, particulièrement photosensibles
- **le soir** : il retire les résidus, bactéries, et particules accumulés le long de la journée.

En revanche, le nettoyage du visage ne doit pas être trop fréquent car une utilisation excessive de nettoyant (plus de 2 fois/jour) peut perturber la barrière cutanée (peau

trop sèche), provoquant irritations et érythèmes et pouvant aggraver les lésions d'acné.

❖ *Quels types de nettoyant privilégier pour les peaux acnéiques?*

Les nettoyants pour visage peuvent se présenter sous de multiples formes: gel, mousse, lait, crème, huile, eau micellaire ou encore pain nettoyant.

Selon plusieurs études (164,166,167), les dermatologues considèrent que les nettoyants pour acné doivent :

- ne pas être irritants
- ne pas contenir de composés allergisants
- ne pas être comédogène, c'est-à-dire susceptible de provoquer la formation de comédons en obstruant les follicules pilo-sébacés. Quelques exemples de composés comédogènes : huiles végétales, les silicones, le diméticone ou encore les huiles minérales.
- ne pas contenir de lipides
- ne pas contenir de savon, car ils ont une action détergente trop importante et ne respectent pas le pH cutané
- avoir un pH acide ou neutre, l'acné peut être aggravé par l'utilisation de produit ayant un pH non adapté. Le pH de la peau est acide.
- contenir des actifs adaptés dans l'acné : des actifs séborégulateurs, hydratants, apaisants, anti-bactériens et des kératolytiques utilisés plutôt le soir.

Pour les peaux acnéiques, il est préférable d'utiliser un nettoyant liquide tels que les gels, les lotions ou les mousses lavantes (65,164) car ils contiennent des détergents synthétiques doux. Les nettoyants liquides contiennent pour la plupart une combinaison de tensioactifs de synthèse associants :

- des agents anioniques, surfactants chargés négativement conférant la capacité de mousser et émulsifier
- des agents amphotères, ils comportent une charge positive et une charge négative, selon le pH de l'environnement, ils peuvent être anioniques ou cationiques et sont en général très bien tolérés
- des surfactants non ioniques et les nettoyants à base de silicone, ils ne sont pas chargés, peu irritants, ils dissolvent rapidement les saletés et sont adaptés pour les patients ayant la peau fragilisée notamment ceux sous traitement à base de rétinoïdes.

Voici illustré ci-dessous un tableau recensant les nettoyants pour acné des laboratoires les plus présents en officine en France.

Tableau 5: Principaux nettoyants retrouvés en pharmacie adaptés aux peaux acnéiques

	Avène	La Roche-Posay	Bioderma	Caudalie	Cerave
Produit					
Gamme	Gel nettoyant "Cleanance"	Gel nettoyant "Effaclar"	Gel nettoyant "Sébium"	Gelée nettoyante "Vinopure"	Gel moussant Anti-imperfections
Actifs	<ul style="list-style-type: none"> - Eau thermale : apaisant, anti-irritation - Silybum marianum fruit extract (chardon-marie): kératolytique - Gluconate de zinc: antibactérien, séborégulateur 	<ul style="list-style-type: none"> - Eau thermale: apaisant, anti-irritation - Phylobioma: séborégulateur (cible phylotype IA1 de P.acnes) - Zinc PCA: séborégulateur 	<ul style="list-style-type: none"> - Ginkgo biloba leaf extract : antioxydant - Sulfate de cuivre et de zinc : séborégulateurs 	<ul style="list-style-type: none"> - Acide salicylique naturel: kératolytique et anti-inflammatoire - Eau de raisin: Hydratante, apaisante, anti-oxydante et prébiotique - Polyphénols: antioxydants 	<ul style="list-style-type: none"> - Niacinamide: séborégulateur et anti-inflammatoire - Acide salicylique à 2%: kératolytique et anti-inflammatoire - Argile blanche: absorbe l'excès de sébum

4.2. Les exfoliants

Comme vu dans la partie des actifs kératolytiques, l'exfoliation est bénéfique sur les peaux acnéiques car elle participe d'une part au renouvellement des cellules de l'épiderme en éliminant les cellules mortes et lutte ainsi contre l'**hyperkératinisation** à l'origine de la formation des comédons. D'autre part, les exfoliants possèdent aussi une action sur les **cicatrices** d'acné.

Il existe deux types d'exfoliants, les exfoliants mécaniques et les exfoliants chimiques. L'exfoliation mécanique utilise des particules physiques pour enlever les cellules mortes de la surface de la peau par frottements alors que l'exfoliation chimique utilise des acides ou des enzymes pour dissoudre les cellules mortes à la surface de la peau. Les exfoliants mécaniques sont déconseillés pour les peaux acnéiques car le frottement physique abrasif sur la peau peut percer les comédons présents, entraîner des irritations et aggraver l'inflammation déjà présente sur ce type de peau. Il faut ainsi **privilégier les exfoliants chimiques**, agissant davantage en superficie de la peau, non irritants, doux et contenant des actifs adaptés aux peaux acnéiques.

Les exfoliants chimiques peuvent se retrouver dans plusieurs formes de produits tels que les lotions/toniques ou les sérums.

Les **lotions astringentes** ou **toniques** (toner en anglais) sont des solutions liquides légères, souvent à base d'eau, contenant divers ingrédients actifs. Ce produit est utilisé après le nettoyage et avant l'hydratation. Après le nettoyage, il participe à l'élimination des résidus de maquillage, d'impuretés non éliminées et également du calcaire et des tensioactifs laissés après le lavage. Il permet aussi de préparer la peau à mieux absorber les actifs contenus dans les produits suivants dans la routine de soin.

Les **sérums** sont des produits hautement concentrés en actifs utilisés pour cibler des problèmes de peau comme l'acné et ses cicatrices. Les sérums ont une texture légère et sont formulés pour pénétrer profondément dans la peau. Ils ont généralement une texture fluide et aqueuse ce qui favorise l'absorption et la pénétration des actifs dans la peau. Les sérums sont utilisés comme potentialisateurs et rarement seuls car ils ne permettent pas d'empêcher la perte en eau de la peau et ne participent donc pas à maintenir la fonction barrière de celle-ci.

4.3. Les crèmes hydratantes

Une bonne hydratation de la peau est cruciale afin de maintenir le rôle de fonction barrière de la peau selon la quasi majorité des dermatologues (166).

Les crèmes hydratantes permettent en général de préserver l'intégrité de la barrière cutanée en empêchant la perte d'eau. Elles possèdent 3 propriétés principales (168):

- **un rôle occlusif** : elles possèdent des ingrédients qui empêchent physiquement la perte insensible en eau de la peau en formant un film hydrolipidique sur la surface de la peau et entre les cornéocytes. Cette perte insensible en eau peut être responsable d'un état inflammatoire.
Exemples de molécules : lanoline, pétrole, paraffine, dérivés du silicone, alcool gras (acide palmitique et acide stéarique)... Ce sont des agents lipophiles.
- **humectantes** : elles sont composées de molécules qui attirent l'eau depuis le derme vers l'épiderme, permettant ainsi de maintenir l'hydratation de la couche cornée.
Exemples de molécules: glycérine, l'acide hyaluronique (de bas poids moléculaire qui pénètre dans la couche cornée ou de haut poids moléculaire qui ne pénètre pas en raison de son volume trop important mais qui permet de maintenir l'hydratation de la couche cornée), l'urée ou l'acide L-pyrrolidone (PCA)... Ce sont des composés hydrophiles.
- **émollientes** : elles permettent d'assouplir et adoucir la peau en comblant les brèches présentes dans la couche cornée avec des gouttelettes d'huile.
Exemples: esters, alcools, propylène glycol, isopropyl stéarate, octyl stearate... Ce sont des molécules lipophiles.

Les crèmes hydratantes sont efficaces dans les pathologies inflammatoires de la peau car elles contribuent à réduire les symptômes tels que le prurit, érythème, ou la sécheresse cutanée provoqués par la maladie ou par les traitements (169). 100% des dermatologues interrogés considèrent que les soins hydratants permettent de réduire les rougeurs, la sécheresse et les irritations de la peau associés avec les traitements pour l'acné, ils permettent également d'améliorer l'adhérence aux traitements et de ce fait aussi les lésions d'acné (166). Dans une étude placebo, l'utilisation d'un nettoyeur et d'une crème hydratante contenant des actifs adaptés aux peaux acnéiques a montré une réduction du nombre total de lésions d'acné (6,9% contre 1,4%), une diminution du nombre de pustules ($p < 0,05$), du taux de sébum ($p < 0,01$) et une baisse de la colonisation par *P.acnes* (49,4% contre 3,2%) par rapport au placebo, chez des patients souffrants de formes légères à modérées (116).

Dans les cas d'acnés sévères, les crèmes hydratantes sont également indispensables afin de lutter contre l'irritation, la desquamation et la sécheresse cutanée provoqués par la prise de rétinoïdes par voie orale chez la quasi-totalité des patients (170). En effet, les traitements pour les formes sévères d'acné affectent gravement la barrière cutanée, l'utilisation de crèmes hydratantes permet donc de restaurer cette barrière et ainsi prévenir l'apparition des effets indésirables qui en résultent.

❖ Quels types de crèmes hydratantes privilégier dans l'acné?

Selon les dermatologues (64,166,168), les crèmes hydratantes pour acné doivent:

- améliorer l'hydratation de la couche cornée
- ne pas interagir avec l'efficacité des traitements topique et oraux
- améliorer la tolérance des traitements
- être hypoallergéniques et non-comédogènes (pas d'huiles végétales ou minérales)
- être sans-alcool
- être à base d'eau. Il faut ainsi favoriser les émulsions huile dans eau, c'est-à-dire les crèmes hydratantes composés d'une phase aqueuse plus importante que la phase lipidique. Elles contiennent majoritairement de la glycérine et du diméthicone.
- contenir des actifs adaptés à l'acné comme vu avant avec des anti-inflammatoires tels que le zinc ou des extraits botaniques avec l'HE de tea tree. L'acide salicylique est l'un des actifs les plus retrouvés dans les crèmes hydratantes grâce à ses propriétés anti-inflammatoires et kératolytiques, mais il doit être associé avec d'autres actifs hydratants.

Les crèmes hydratantes sont indispensables dans la prise en charge de toutes formes d'acné, utilisées seules ou en tant qu'adjuvant d'un traitement, elles contribuent à traiter et prévenir l'acné et ses symptômes.

Voici illustré sur la page qui suit, un tableau recensant les différentes crèmes hydratantes pour acné des laboratoires les plus présents en officine en France.

Tableau 6: Principales crèmes hydratantes retrouvées en pharmacie et adaptées aux peaux acnéiques

	Avène	La Roche-Posay	Bioderma	Caudalie	SVR
Produit					
Gamme	“Cleanance soin matifiant”	“Effaclar Duo+M”	“Sébium global”	“Vinopure”	“Sebiaclear”
Actifs	<ul style="list-style-type: none"> - Eau thermale : apaisant, anti-irritation - Silybum marianum fruit extract (chardon-marie): kératolytique - Gluconate de zinc: antibactérien, séborégulateur 	<ul style="list-style-type: none"> - Niacinamide: séborégulateur, anti-inflammatoire, anti-tâches - Phyllobioma: séborégulateur (cible phylotype IA1 de P.acnes) -Acide capryloyl salicylique (dérivé de l'acide salicylique): kératolytique - Silice: matifiant 	<ul style="list-style-type: none"> - Kératolytique: acide citrique, acide salicylique, C12-13 alkyl lactate - Gluconate de zinc : séborégulateurs - Silice: matifiant 	<ul style="list-style-type: none"> - Eau de raisin: Hydratante, apaisante, anti-oxydante et prébiotique - Polyphénols: antioxydants - Silice: matifiant 	<ul style="list-style-type: none"> - Niacinamide à 4%: séborégulateur, anti-inflammatoire, anti-tâches - Gluconolactone à 14%: dérivés d'AHA, kératolytique

4.4. Les soins photoprotecteurs ou crèmes solaires

Le soleil et ses UV sont des facteurs favorisants de l'acné comme vu auparavant. Ils augmentent l'épaisseur de la couche cornée, provoquent une dysbiose microbienne sur la peau et ainsi sont à l'origine de poussées d'acné plus sévères. La photoprotection est donc importante d'autant plus que certaines molécules utilisées dans le traitement topique ou oral de l'acné sont photosensibilisantes tels que les rétinoïdes et ses dérivés ou la doxycycline; elles modifient la sensibilité de la peau face aux rayons solaires (166). L'utilisation de photoprotecteurs hydratants a démontré une diminution des sensations d'irritations de la peau et a permis d'améliorer la tolérance des traitements chez les patients atteints d'acné (118).

Il a également été démontré que l'interaction des rayons solaires avec les lésions inflammatoires et excoriées d'acné chez les patients ayant la peau plus foncée, tels que les asiatiques, les africains ou les populations hispaniques, peut induire une hyperpigmentation post-inflammatoire (64). L'application d'une crème solaire est donc indispensable chez tous les patients souffrants d'acné.

Les dermatologues se sont accordés à dire que pour les peaux acnéiques, les soins photoprotecteurs doivent (64,166) :

- présenter un large spectre en couvrant à la fois les UVA, les UVB et les rayons visibles
- avoir un indice minimum SPF 30+ et un ratio SPF/UVA-PF<3
- être appliqués tous les jours et régulièrement dans la journée
- ne pas être comédogène
- de préférence être à base d'eau et posséder une texture légère et fluide
- de préférence matifiante
- peuvent contenir des actifs anti-oxydants, séborégulateurs ou anti-inflammatoires.

Les UV-A1 et les rayons visibles seraient directement impliqués dans l'hyperpigmentation post-inflammatoire des lésions d'acné (64). Il est donc judicieux pour les patients concernés de leur conseiller des soins photoprotecteurs contenant des actifs comme le dioxyde de titane ou l'oxyde de fer ciblant spécifiquement ces types de rayonnements.

V) Le pharmacien d'officine dans la prise en charge de l'acné sévère au comptoir

Le pharmacien d'officine est un acteur de santé de proximité et accessible pour tous les patients. Il occupe une place de choix dans le parcours de soin des patients et également au sein du système de santé. Les missions du pharmacien d'officine ne se limitent pas à la simple délivrance de médicaments, de par son expertise, il est dans le devoir de détecter les interactions médicamenteuses et d'avertir les prescripteurs et patients en cas d'erreur. En tant que professionnel de santé de proximité, il joue un rôle clé dans la prévention, le conseil et l'accompagnement des patients. Son devoir de conseil est indispensable dans la délivrance de médicament afin de garantir leur bon usage, il se doit également de fournir des informations essentielles sur les bonnes pratiques hygiéno-diététiques. Par son accessibilité et son écoute, le pharmacien d'officine est un acteur indispensable dans le parcours de soins, favorisant une prise en charge globale et personnalisée des patients.

1. L'accompagnement par le pharmacien des patients sous isotrétinoïne par voie orale

1.1. Le respect des règles de délivrance

Le pharmacien doit veiller à ce que l'ensemble des règles de prescription et les conditions de délivrance (*III.2.3.8*) concernant l'isotrétinoïne soient bien respectées, en particulier chez les femmes en âge de procréer, avant de procéder à la dispensation. Si l'ensemble des conditions sont respectées, le carnet patient devra alors être rempli par le pharmacien en y apposant le cachet de la pharmacie. Il est également conseillé de **scanner** ce carnet après l'avoir rempli afin de se couvrir en cas de plainte, d'un point de vue juridique.

1.2. Les conseils de prise du traitement (93)

L'isotrétinoïne per os se présente sous forme de capsule à administrer de préférence **pendant le repas** (molécule lipophile, meilleure absorption), une à deux fois par jour selon la prescription du dermatologue. Les capsules doivent être avalées entières, non croquées, ni mâchées.

Le traitement doit être pris de préférence à horaire régulier pour garantir l'observance. En cas d'oubli de prise du traitement, la capsule peut être prise dès que possible sauf si le moment de la prochaine prise est trop rapproché. Dans ce cas, le patient devra directement passer à la prise suivante et en aucun cas doubler la dose.

Le pharmacien doit également avertir le patient de la possibilité d'**exacerbation de l'acné lors de l'instauration** du traitement et de la nécessité de continuer malgré cet évènement décourageant.

1.3. La détection des interactions médicamenteuses avec l'isotrétinoïne

Le pharmacien d'officine doit faire preuve de vigilance accrue lors de chaque délivrance. Il a un rôle indispensable dans la détection des interactions médicamenteuses afin de prévenir la iatrogénie. Il doit avertir le prescripteur et le patient en cas d'interaction afin de pouvoir faire changer la prescription.

Concernant l'isotrétinoïne, deux interactions majeures sont à noter.

1.3.1. Interactions avec les cyclines

L'isotrétinoïne par voie orale est **formellement contre-indiquée** avec les antibiotiques de la classe des cyclines en raison du risque d'**hypertension intra-crânienne**. Elle serait due à une augmentation de la pression du liquide céphalo-rachidien (171). L'hypertension intracrânienne se manifeste par des céphalées, des nausées, vomissements et troubles visuels.

Dans la famille des cyclines, on retrouve parmi les plus délivrés: la doxycycline, la tétracycline, lymécycline. La **doxycycline** ou la **lymécycline** sont des antibiotiques prescrit en première intention dans l'acné modérée à sévère, ainsi le pharmacien doit faire preuve de vigilance accrue lors de la première délivrance d'isotrétinoïne. Pour rappel, l'isotrétinoïne per os n'est indiqué qu'en deuxième ligne après échec de l'antibiothérapie per os dans l'acné sévère. Le pharmacien doit ainsi s'assurer que l'antibiothérapie a été complètement arrêtée avant de délivrer l'isotrétinoïne.

Si une antibiothérapie par cycline doit malgré tout être mise en place, l'isotrétinoïne doit être arrêtée et elle sera reprise selon la demi-vie de la cycline, que lorsque celle-ci sera éliminée.

Même après arrêt total du traitement, un délai d'environ 2 semaines est nécessaire avant la prise des cyclines. Malgré une demi-vie évaluée à 19 heures, l'isotrétinoïne possède un principal métabolite, le 4-oxo-isotrétinoïne, qui possède une demi-vie de 29 heures (93).

1.3.2. Interactions avec les dérivés de la vitamine A

L'isotrétinoïne est formellement contre-indiquée avec les autres dérivés de la vitamines A dont font partie les autres rétinoïdes (acitrétine et alitrétinoïne) en raison du risque d'**hypervitaminose A** et d'exacerbation des effets indésirables.

L'hypervitaminose A se manifeste par une perte de cheveux, gerçures importantes des lèvres, sécheresse cutanéomuqueuse, fragilité osseuse, céphalées, somnolences, irritabilité, prurit et aussi une augmentation de la pression intracrânienne (172).

La vitamine A est présente dans l'alimentation notamment dans les fruits et légumes avec les bêta-carotènes qui se transforment lentement dans l'organisme, leur consommation en grande quantité ne représente qu'un risque infime de toxicité (172). Le plus inquiétant est que la vitamine A est retrouvée dans les **compléments alimentaires** pour la peau, les yeux ou encore dans des suppléments multivitaminés pris en cure pendant parfois plusieurs mois. Le pharmacien doit veiller à ne pas conseiller de produit contenant de la vitamine A aux patients traités par isotrétinoïne.

Exemples de compléments alimentaires contenant de la vitamine A: Bion3®, Azinc vitalité®, Berocca®, ErgyCébé®, Richelet® peau...

1.4. La prévention du risque tératogène chez les femmes en âge de procréer

Le pharmacien a un rôle primordial dans la prévention du risque tératogène de l'isotrétinoïne.

En vue du risque tératogène, lors la première délivrance et à chaque fois que nécessaire, le pharmacien doit avertir aussi les patients homme ou femme qu'**aucun don de sang** ne pourra se faire pendant toute la durée de la prise et jusqu'à un mois après (93).

Le pharmacien assure son rôle de prévention d'abord en amont de la délivrance au patient. Il doit garantir que les règles de prescriptions et de délivrance soient toutes respectées avant de procéder à la dispensation chez les femmes en âge de procréer. Le pharmacien doit également accompagner les patientes après la délivrance, lorsqu'un ou plusieurs moyens de contraception sont remis en cause.

1.4.1. Oubli de prise de pilule contraceptive (173,174)

Le pharmacien doit informer la patiente de la démarche à suivre en cas d'oubli de prise de comprimé.

- ❖ En cas de contraception oestroprogestative ou microprogestative au désogestrel : Adepal®, Daily®, Jasmine®, Leeloo®, Ludéal®, Minidril®, Optidril®, Optilova®, Quiade®, Trinordiol®, Yaz® ou désogestrel (Antigone®, Cerazette®, Optimizette®) ...
 - **Retard de prise inférieur à 12h**: Prendre immédiatement le comprimé et poursuivre la prise suivante à l'heure habituelle
 - **Retard de prise supérieur à 12h**:
 - Prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre le traitement à l'heure habituelle, même si cela implique de prendre 2 comprimés par jour

- Dans les 7 jours qui suivent, utiliser un autre moyen de contraception (mécanique) comme le préservatif en cas de rapport sexuel
- Si la période de 7 jours avec préservatifs s'étend au-delà du dernier comprimé actif de la plaquette en cours, il ne faut pas prendre les comprimés inactifs et démarrer immédiatement une nouvelle plaquette

❖ En cas de pilule microprogestative au lévonorgestrel : Microval

Ce sont les mêmes démarches à suivre que la précédente sauf que le délai d'oubli est limité à **3 heures**.

En cas d'oubli de 2 comprimés ou plus ou si un rapport sexuel a eu lieu dans les **5 jours** qui précèdent l'oubli, une contraception d'urgence doit être mise en place.

1.4.2. Contraception d'urgence après un rapport non protégé (175)

Pour les patientes sous isotrétinoïne orale, il est recommandé d'utiliser 2 moyens de contraception complémentaires. En cas d'échec d'un moyen, si c'est le seul mis en place, ou en cas d'échec des deux méthodes de contraception, une méthode de contraception d'urgence peut être envisagée.

Le pharmacien d'officine a la possibilité de délivrer les contraceptifs d'urgence sans prescription médicale. Cette dispensation est gratuite pour toutes les femmes de moins de 26 ans et également anonyme pour les mineures de moins de 18 ans.

❖ Le rapport sexuel date de **moins de 3 jours** :

- Délivrance du **Lévonorgestrel** (176) : 1 cp à prendre le plus tôt possible (idéalement dans les 12h après le rapport)
- Avertir sur les effets indésirables : nausées, vomissements, maux de tête, douleur au sein, vertige...

❖ Le rapport sexuel date de **moins de 5 jours**:

- Délivrance de l'**ulipristal d'acétate** (177) : 1 cp à prendre le plus tôt possible
- Avertir sur les effets indésirables: maux de tête, nausées, douleurs abdominales et règles douloureuses...

En cas de vomissement dans les 3 heures qui suivent la prise du contraceptif d'urgence, un nouveau comprimé doit être pris. En cas de retard de règles de plus de 5-7 jours, le pharmacien doit informer la patiente qu'il sera recommandé de faire un test de grossesse.

1.4.3. Retard de règles après rapport non protégé

Aucune méthode de contraception autre que l'abstention sexuelle ne permet de garantir une efficacité totale. Même si la patiente pense utiliser correctement son

moyen de contraception, un risque minime peut exister (93). En cas de retard de règles supérieur à 5 jours ou d'anomalie de menstruation (règles peu abondantes, durée prolongée, douleur inhabituelle), il est recommandé d'effectuer un test de grossesse.

La patiente peut soit consulter directement un médecin et suite à cela recevoir une prescription sanguine pour un test de grossesse ou soit se rendre en pharmacie pour acheter un test de grossesse qui reste malgré tout moins sensible dans la détection que la prise de sang.

❖ Conseils du pharmacien dans la délivrance d'un test de grossesse:

- A faire dès le jour présumé des règles
- De préférence, le matin car les urines sont le plus concentrées

Si le test est positif, orienter directement la patiente vers son médecin en urgence, il décidera de la poursuite ou non de l'isotrétinoïne.

1.5. La prise en charge des effets indésirables de l'isotrétinoïne

Le pharmacien a une place de choix dans la prévention des effets indésirables occasionnés par l'isotrétinoïne. En effet, le conseil du pharmacien est essentiel afin de réduire les désagréments engendrés par le traitement et également ainsi favoriser l'adhérence et l'observance du patient.

1.5.1. La sécheresse oculaire (178)

La sécheresse oculaire est un des effets indésirables les plus fréquents associés à la prise d'isotrétinoïne par voie orale. Il est important pour le pharmacien d'avertir et alerter le patient sur ce risque dès l'instauration du traitement et lors de chaque renouvellement car elle constitue un facteur de non observance du traitement.

Il est d'abord indispensable pour le pharmacien de reconnaître les signes de cette sécheresse.

La sécheresse oculaire se manifeste par plusieurs symptômes:

- sensation de gêne, impression d'avoir du sable ou un corps étranger dans les yeux
- irritations, picotements, démangeaisons
- sensation de brûlure
- sensibilité plus accrue à la lumière, à la fumée, tabac ou vent

A l'officine, pour réduire ces symptômes, le pharmacien peut proposer des **substituts lacrymaux**, disponibles **sans ordonnance**. Ce sont des solutions ou des gels visant à substituer les larmes naturelles. Elles permettent d'hydrater la surface de l'œil et soulager les symptômes. Leur pH est proche de celui des larmes ce qui leur confère une excellente tolérance.

Il existe une multitude de substituts lacrymaux et de conditionnements comme les flacons ou les unidoses. En revanche, il faut favoriser les substituts lacrymaux sans conservateurs (les unidoses) car les multidoses contiennent des ammoniums quaternaires, composés irritants pour le film lacrymal. Il faut savoir également que plus la viscosité de la solution lacrymale est élevée, plus son temps de contact avec l'œil est important ce qui diminue ainsi sa fréquence d'application.

Tableau 7: Classification des substituts lacrymaux disponibles à l'officine et leurs avantages et inconvénients

Type de substitut lacrymal		Propriétés	Nom de la spécialité
Polymère	Semi-synthétique ou synthétique = Povidone	<ul style="list-style-type: none"> - 1ère intention : gêne légère à modérée - Très bonne tolérance - Faible viscosité = faible rémanence 	Aqualarm® , Dulcilarme® , Fluidabak® , Nutrivisc® , Refresh® , Unifluid®
	Naturels = carbomellose et hypromellose	<ul style="list-style-type: none"> - Plus forte viscosité - Pouvoir de rétention hydrique - Lubrifiant, hydratant, cicatrisant - Flou visuel lors de l'application - +/- dépôts sur cils et paupières 	Artelac® , Celluvisc®
Carbomère synthétique		<ul style="list-style-type: none"> - Pouvoir hydratant - Temps de rémanence prolongé (2 à 7x plus longue que les polymères) - Flou visuel à l'instillation et parfois persistant - Dépôts lors de la dessiccation 	Aqualarm® , Aquarest® , Gel larmes® , Lacrifluid® , Lacrinorm® , Lacryvisc®
Acide hyaluronique		<ul style="list-style-type: none"> - Pouvoir hydratant important - Bonne lubrification des yeux - Viscosité élevée : bon étalement sur la surface oculaire - Augmente le temps d'évaporation des larmes 	Hyabak® , Hyaline® , Hylo-comod® , Hylovis® , Optive Fusion® , Vismed® multi ou gel
Hydroxypropyl Guar		<ul style="list-style-type: none"> - Forme un gel à la surface oculaire = adhésion +++ - Très longue rémanence - Flou visuel transitoire lors de l'application 	Geldrop® , Systane Ultra®

Emulsion lipidique		- Indiqué en cas de sécheresse de l'oeil par hyper évaporation - Propriétés hygroscopiques - Protection de l'oeil	Aquarest®, Cationorm®, Liposic®, Optive® Plus
Osmorégulateur	Théalose	- Restauration de l'intégrité de la surface oculaire - Réduction de l'expression des marqueurs d'inflammation et des radicaux libres	Théalose®
	Levocarnitine-erythritol	- Réduction des cytokines pro-inflammatoires - Augmentation du nombre de cellule à mucus - En 3e intention après échec des gels	Optive®

❖ Quelques conseils d'utilisation:

- Si le patient porte des lentilles de contact, éviter de conseiller les substituts lacrymaux contenant des conservateurs car il existe un risque d'absorption du produit à la surface de la lentille.
- L'utilisation de ces substituts ne se fait pas à horaire fixe mais selon les besoins du patient, une augmentation de la fréquence d'application est tout à fait possible lorsque l'œil fait un effort (lecture, travail sur écran), si l'environnement est sec (climatisation) ou toxique (pollution).
- Il n'est pas nécessaire de vider la dosette entière lors de l'application

Le conseil du pharmacien doit ainsi être personnalisé au patient, son mode de vie et ses attentes (viscosité, coût financier, nombre d'applications, conditionnement...).

Le pharmacien doit également rappeler les **règles hygiéno-diététiques** à l'instauration ou à chaque délivrance d'isotrétinoïne, si nécessaire :

- Eviter les environnements secs (climatisation, chauffage) ou toxiques (fumée de cigarette, pollution)
- Laisser une distance d'au moins 50 cm entre l'écran et positionner son écran de façon à ce que le regard soit positionné vers le bas. Faire des pauses régulières.
- Humidifier son environnement
- En cas d'exposition au soleil ou à au vent, favoriser le port de lunettes
- Eviter le port de lentilles de contact

Le pharmacien doit orienter le patient vers le médecin, dès lors que ces situations se présentent:

- Absence d'amélioration sous 3-5 jours après la mise en place des substituts
- Si les symptômes persistent et s'intensifient

- Baisse de la vision nocturne (un des effets indésirable observé également sous isotrétinoïne per os)
⇒ Le médecin avisera de la poursuite ou non du traitement.
- En cas de complications: douleurs, photophobie, diminution brutale de l'acuité visuelle ⇒ Orientation aux urgences

1.5.2. La sécheresse labiale ou chéilite (179)

La sécheresse labiale est un effet indésirable dose-dépendant survenant chez près de 78 à 98% des patients (180) de façon **précoce**, dès le début de la mise en place du traitement. Elle constitue l'une des causes les plus fréquentes à l'origine de l'arrêt du traitement par le patient. Elle se manifeste par la présence importante de gerçures, fissures, les lèvres sont parfois enflammées, irritées et très douloureuses.

Favoriser le conseil des baumes à lèvres riches et réparateurs **dès la première délivrance**. Ils sont à appliquer le plus tôt possible et **aussi souvent que nécessaire**.

Tableau 8: Quelques exemples non exhaustif de baumes réparateurs disponible en pharmacie

A-derma	Avene	La Roche-Posay	Uriage
			
<i>Dermalibour+ Cica-baume lèvres réparateur</i>	<i>Cicalfate+ Lèvres Baume réparateur</i>	<i>Cicaplast Lèvre</i>	<i>Bariéderm-cica lèvres</i>
<ul style="list-style-type: none"> - 97% d'origine bio - Apaise et nourrit - Répare dès 24h - Effet isolant pendant 48h 	<ul style="list-style-type: none"> - Hydratation 24h - Nourrit - Répare - Apaise 	<ul style="list-style-type: none"> - Nourrit (beurre de karité) et hydrate - Actif apaisant et réparateur: panthénol - - Effet barrière isolant 	<ul style="list-style-type: none"> - Apaise - Effet barrière = évite le dessèchement - Restaure et répare

❖ Les conseils du pharmacien:

- Hydratation abondante : 1,5 à 2 litres d'eau/jour
- Il est fortement déconseillé de se lécher les lèvres car la salive contient des enzymes irritantes pour la muqueuse et cela favorise davantage la perte en eau

- Orienter le conseil vers un baume réparateur contenant un SPF car la peau est fragilisée et les rayons pénètrent ainsi plus facilement

1.5.3. La sécheresse nasale

La sécheresse nasale est directement corrélée à la diminution de sécrétion de sébum par les sébocytes, réduisant ainsi l'état d'hydratation des voies nasales à l'origine de la viscosité et l'élasticité du mucus. Cela aboutit par conséquent à la formation de croûte et peut aller jusqu'à l'obstruction nasale (181). De même, cette fragilité nasale peut aboutir à des épistaxis chez certains patients. La sécheresse nasale reste un effet indésirable plus occasionnel et peut être contrôlé par les règles hygiéno-diététiques.

Conseils d'hygiène pour limiter la sécheresse nasale:

- Humidifier la pièce de vie
- Éviter l'exposition directe face au chauffage ou la climatisation
- Aérer régulièrement les pièces

Si ces conseils ne suffisent pas, le pharmacien d'officine peut conseiller des produits disponibles à l'officine:

- Spray nasal: *Sterimar® "nez très sec à irrité" à l'acide hyaluronique, Prorhinel® Aloe vera, Hyarhinol®* (effet cicatrisant en plus)
- Pommade nasale en cas de sécheresse trop importante : *Bepanthen® onguent nasal, Homeoplasmine®, Stérimar® crème apaisante, H.E.C®* en cas de saignements ...

1.5.4. La sécheresse vulvo-vaginale

Elle se manifeste par des démangeaisons vulvaires ou vulvovaginales ou des rougeurs. Les symptômes observés sont d'une plus forte intensité lors de rapports sexuels, avec des sensations de brûlures, des irritations mécaniques pouvant entraîner des lésions de la paroi vaginale et aussi des douleurs.

Il faut conseiller des soins à base **d'acide hyaluronique** possédant des propriétés hydratantes, apaisantes et cicatrisantes :

- Gels en cas de sécheresse légère à modérée : *Mucogyne® gel intime non hormonal, Replens® hydratation vaginale, Sérélys® gel...* A appliquer 2 à 3 fois/semaine
- Ovules en cas de sécheresse intense : *Cicatridine®* (1 ovule le soir au coucher, 2 fois/semaine)

Des gels lubrifiants peuvent également être proposés lors de rapports sexuels.

❖ Règles hygiéno-diététiques:

- Proscrire l'excès d'hygiène, pas plus de 2 lavages/jour
- Utiliser des savons d'hygiène intime adaptés : *Saforelle® soin lavant, Hydralin®, Saugella® ...*

- Favoriser les sous-vêtements en coton
- Eviter de porter des pantalons serrés
- Privilégier les protections périodiques ou les protège-slips doux, en coton

1.5.5. La sécheresse cutanée (182)

La sécheresse cutanée ou xérostomie est un effet indésirable de l'isotrétinoïne per os extrêmement fréquent. Elle résulte de la diminution de la production de sébum nécessaire à la constitution du film hydrolipidique de surface. En effet, le sébum constitue la partie lipidique de ce film et permet de réduire la perte insensible d'eau par évaporation. La peau devient alors plus sèche et n'exerce plus complètement sa fonction barrière ce qui provoque des irritations et une fragilité cutanée.

Les symptômes ressentis de la xérose cutanée sont les tiraillements, irritations, une desquamation de la peau, des démangeaisons/prurit ou encore l'apparition de rougeurs.

En raison de cette fragilité cutanée, le conseil du pharmacien est indispensable dès l'instauration du traitement, il faut rappeler aux patients qu'il est indispensable (93):

- D'éviter l'épilation à la cire pendant toute la durée du traitement et pendant au moins 6 mois après son arrêt à cause du risque de décollement épidermique
- D'éviter les dermabrasions chirurgicales ou le laser car elles peuvent engendrer des cicatrices, des hypo- ou hyper-pigmentations et un décollement de la peau
- De limiter le rasage car les risques de traumatismes sont d'autant plus importants en raison de la fragilité de la peau

❖ Quelques règles hygiéno-diététiques pour limiter la sécheresse cutanée:

- Préférer les douches au bains
- Éviter de prendre des douches trop chaudes (<37°C) ou trop longues (plus de 5 minutes) car trop asséchantes et font disparaître le FHL. Préférer une douche tiède et brève.
- Tamponner la peau lors du séchage, éviter les frottements trop irritants
- Éviter les savons et autres détergents, ils favorisent l'élimination des lipides de la peau et sont trop agressifs. Favoriser l'utilisation d'un syndet ou d'un gel douche surgras (Bioderma® Atoderm gel moussant, Crème lavante surgras Uriage®, Lipikar® huile lavante)
- Éviter les gommages mécanique pouvant traumatiser la peau
- S'hydrater abondamment: 1,5 à 2 litres d'eau par jour
- Eviter les zones surchauffées, le froid intense, le vent ou l'air sec
- Appliquer quotidiennement une crème hydratante

1.5.5.1. Crème hydratante pour le corps

Il existe une multitude de crèmes hydratantes en pharmacie, le pharmacien peut choisir de conseiller le patient parmi celles mentionnées sur le tableau. Elles existent sous formes de laits ou de crèmes pour les peaux normales à sèches. Pour les peaux les plus sèches, il faut opter pour un baume plus riche et plus nourrissant.

Tableau 9: Exemples de crèmes hydratantes pour peaux sèches disponibles à l'officine

	Avène	A-derma	Bioderma	La Roche-posay	SVR
Gamme	Xeracalm <i>lait, crème, baume</i>	Exomega <i>lait, crème ou baume</i>	Atoderm <i>gel, lait, crème, baume (Xereane)</i>	Lipikar <i>lait, crème, baume</i>	Topialyse <i>lait, crème, baume</i>
Arguments en sa faveur	<ul style="list-style-type: none"> - 97% d'ingrédients d'origine naturel - Eau thermale: apaisant, anti-irritant, anti-démangeaison - Absence de conservateur 	<ul style="list-style-type: none"> - 95% d'ingrédients d'origine naturel - Anti-démangeaison 	<ul style="list-style-type: none"> Baume contient du panthénol: améliore l'hydratation de la peau - Anti-démangeaison 	<ul style="list-style-type: none"> - Urée : facteur naturel d'hydratation aux propriétés hygroscopique - Prébiotiques - Eau thermale: apaisant, anti-irritant 	<ul style="list-style-type: none"> - 98% d'origine naturel - Prébiotiques

Les hydratants pour le corps sont à appliquer **1 ou 2 fois par jour**, de préférence après la douche, **sur peau humide**, pour permettre une absorption du produit plus importante et garantir une bonne hydratation dans les couches supérieures de l'épiderme.

1.5.5.2. Crème hydratante pour le visage

Le visage est d'autant plus touché par cette sécheresse car elle concentre le plus grand nombre de glandes sébacées. La peau du visage est plus fine que celle du corps donc elle nécessite des soins spécifiques et adaptés. Il existe des crèmes hydratantes spécifiquement conçues pour les peaux fragilisées par un traitement médicamenteux anti-acnéique, elles prennent le nom de **crèmes compensatrices**. Les crèmes hydratantes pour le visage sont à appliquer **2 fois par jour**, matin et soir, sur visage propre. Il suffit d'étaler une noisette de produit sur le bout des doigts et faire pénétrer la crème sur le visage en effectuant des mouvements circulaires afin de faciliter la pénétration du produit.

Tableau 10: Quelques exemples de crèmes compensatrices disponibles à l'officine

	Avène	A-derma	Bioderma	Ducray	La Roche-posay	SVR
Gamme						
	Cleanance Hydra	Biology AC hydra	Sebium Hydra	Keracnyl Repair	Effaclar H Iso-biome	Sebiaclear hydra
Actifs	<ul style="list-style-type: none"> - Glycoléol: précurseur de lipides essentiels de la peau, favorise la reconstitution du FHL - Sulfate de dextran: apaisant et décongestionnant, calme les irritations et rougeurs 	<ul style="list-style-type: none"> - Sève d'avoine: propriétés réparatrices et apaisantes - Garcinia: apaisant, anti-bactérien, séborégulateur et anti-marques 	<ul style="list-style-type: none"> - Hydratant : glycérine - Relipidant: céramides - Enoxolone et allantoiné: apaisant, diminution des rougeurs 	<ul style="list-style-type: none"> - Hydroxydécine: favorise l'hydratation en stimulant la synthèse de filaggrine - Vitamine F: restaure le FHL 	<ul style="list-style-type: none"> - Niacinamide: apaisant, séborégulateur, anti-inflammatoire, anti-tâche - Panthenol: hydratant, apaisant, réparateur - Procerad: réduit les marques - Aqua Posae filiformis: rééquilibre le microbiome 	<ul style="list-style-type: none"> - Niacinamide: apaisant, séborégulateur, anti-inflammatoire, anti-tâche - Céramide: relipidant - Sucre prébiotique: apaise, hydrate, restaure la barrière - Acide hyaluronique: restaure le FHL
Avantage	Texture non grasse Absorption rapide	99% d'ingrédients d'origine naturelle	Effet hydratant et apaisant pendant 48h	Effet durable jusqu'à 7 jour après arrêt		90% d'ingrédients d'origine naturelle

1.5.6. Les douleurs musculo-articulaires

Les douleurs musculaires sont des effets indésirables plus fréquemment rencontrés chez des patients pratiquant une activité sportive régulière et sont doses-dépendants. Les symptômes les plus fréquemment rencontrés sont les myalgies, les douleurs en bas du dos, les arthralgies, une léthargie et des tendinopathies (183).

Lors de la délivrance, il est indispensable aux pharmaciens d'avertir sur ces risques en limitant les activités physiques intenses pendant toute la durée du traitement.

En cas de douleurs, le pharmacien peut conseiller la prise d'antalgiques:

- Paracétamol : 60 mg/kg/jour, à répartir en 3 ou 4 prises (max 4g/jour)
- Ibuprofène (anti-inflammatoire): 30 mg/kg/jour (max 1200mg/jour)

Si les douleurs ne sont pas soulagées par les antalgiques, il faut orienter le patient vers son médecin qui va décider de la poursuite ou non d'isotrétinoïne par voie orale.

1.5.7. La photosensibilisation

L'isotrétinoïne est une substance **photosensibilisante** (93), en effet sous exposition solaire, la peau peut réagir de manière anormale et développer une réaction cutanée douloureuse de type "coup de soleil" exagérée par rapport au temps de l'exposition. Comme le médicament est pris par voie orale, la photosensibilisation est systémique et concerne toutes les zones exposées aux rayons solaires.

Le pharmacien doit informer le patient lors de chaque délivrance face à cette sensibilité accrue aux rayons solaires pendant toute la durée du traitement. Les cabines de bronzage ou les lampes UV doivent être évitées. Le pharmacien doit aussi systématiquement conseiller l'usage d'une **protection solaire** avec un indice SPF au moins égal à 30. Dans l'idéal, le pharmacien doit conseiller l'utilisation d'une photoprotection d'indice élevé.

Le pharmacien doit également rappeler aux patients les **mesures de prévention**:

- Port de vêtements longs et couvrants : chapeau, lunettes de soleil adaptées...
- Eviter l'exposition pendant les heures où l'indice UV est le plus important, entre 11h et 16h
- Appliquer une protection solaire sur toute la surface corporelle exposée à chaque sortie et renouveler l'application toutes les 2 heures ou en cas de baignade, transpiration ...

2. Le pharmacien et la prise en charge des patients atteints d'acné sévère sous antibiothérapie

2.1. Conseils de prise et lutte contre les effets indésirables (184–186)

Les antibiotiques indiqués dans l'acné sévère sont la doxycycline, la lymécycline et l'érythromycine (macrolide) en cas de contre-indication des cyclines. Ils sont prescrits toujours en association avec un traitement par voie locale.

Molécule	Posologie	Effets indésirables	Conseils à l'officine
Doxycycline et Lymécycline	100 mg/jour (doxycycline)	Photosensibilisation	Port de vêtements longs et couvrants. Protection solaire sur les zones non couvertes, à renouveler toutes les 2 heures.
		Ulcération de l'oesophage	Prendre le comprimé avec un grand verre d'eau (100 ml), au cours d'un repas pour la doxycycline, assis ou debout. Ne pas s'allonger ou se coucher pendant l'heure qui suit la prise du médicament.
	300 mg/jour (lymécycline)	Troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhée...)	A prendre de préférence pendant un repas. Favoriser la consommation d'aliments riches en prébiotiques (fruits et légumes riches en fibres...) et ferments lactiques (yaourts non pasteurisés, produits laitiers fermentés...)
Erythromycine	1 g/jour	Troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhée...)	Conseiller l'utilisation de probiotiques (Ultra-levure®, Nutergia®, Pileje®...)

2.2. Interactions médicamenteuses et contre-indications

❖ Les cyclines

Concernant les interactions médicamenteuses :

- Les cations bivalents: sels de fer ou sels de zinc... Risque de formation de complexes avec les cyclines, réduction de l'absorption et ainsi de l'efficacité du traitement.
- Les rétinoïdes et vitamine A en cas d'apport >10 000 UI/jour: risque d'hypertension intracrânienne. Contre-indication formelle.

Contre-indications:

- Femme enceintes à partir du 2e trimestre: coloration jaunâtre de l'email dentaire du fœtus
- Enfants de moins de 8 ans: risque de dyschromie dentaire

❖ L'érythromycine

L'érythromycine est un inhibiteur du CYP3A4, il possède ainsi de nombreuses interactions avec les médicaments métabolisés par ce cytochrome.

L'érythromycine peut provoquer une augmentation du QT, ainsi les médicaments allongeant le QT sont aussi contre-indiqués (amiodarone, escitalopram, citalopram, domperidone, hydroxyzine...).

3. Les traitements topiques et les conseils du pharmacien (85,187,188)

Pour rappel, les traitements par voie topique sont utilisés dans l'acné sévère, en association avec les antibiotiques par voie orale ou en monothérapie en traitement d'entretien après la fin du traitement d'attaque.

Molécule	Conseils du pharmacien	Contre-indications
Peroxyde de benzoyle: <i>1 à 2 fois par jour et à espacer en entretien</i>	<p>Prévenir le patient qu'il décolore les poils, phanères, tissus, draps, vêtements...</p> <p>Ne pas mettre le produit en contact des muqueuses (yeux, paupières, bouche, narine) ou en contact de plaie.</p> <p>Le produit doit être appliqué en fine couche sur les zones touchées et sur une peau propre et sèche, en massant jusqu'à pénétration du produit.</p> <p>Des réactions de photosensibilisation sont possibles, donc il est recommandé d'appliquer le produit le soir et d'appliquer une protection solaire d'indice élevé la journée.</p> <p>En cas d'irritation, sécheresse ou rougeurs, conseiller l'utilisation d'une crème hydratante compensatrice.</p> <p>En cas de mauvaise tolérance, espacer les applications.</p>	
Rétinoïdes par voie topique : - Adapalène: <i>1x/jour le soir</i> - Trétinoïne: <i>1 à 2x/jour, en entretien 2 à 3 fois/semaine</i>	<p>A appliquer sur peau propre et au coucher avec un coton-tige et bien se laver les mains après.</p> <p>Substance photosensibilisante, conseiller l'utilisation d'une protection solaire à fort indice de protection. Mettre des vêtements couvrants. En cas d'exposition solaire intense, ne pas appliquer la veille, le jour même et le lendemain.</p>	Depuis 2018, aux femmes enceintes ou chez les femmes souhaitant planifier une grossesse en raison du risque de passage systémique.

- Isotrétinoïne: 1 à 2x/jour	En cas d'irritation ou sécheresse, conseiller l'utilisation d'une crème hydratante compensatrice. Si cela n'est pas suffisant, espacer les applications.	
---------------------------------	--	--

4. Le pharmacien, les règles hygiéno-diététiques et le conseil au comptoir concernant l'acné

Le pharmacien d'officine est un acteur clé dans la promotion des règles hygiéno-diététiques grâce à sa proximité, sa facilité d'accès et son expertise. Son rôle inclut l'éducation, la prévention et la collaboration avec les autres experts de santé pour une prise en charge globale des patients. Il est important pour le pharmacien de rappeler ces règles aux patients dès que l'occasion se présente, lors d'une délivrance de traitement pour l'acné ou lors d'une demande spontanée.

4.1. L'hygiène et les soins de la peau

4.1.1. Le nettoyage de la peau

L'hygiène passe par le nettoyage de la peau. Comme vu dans la partie précédente de cette thèse, elle permet d'améliorer les lésions provoquées par l'acné en enlevant les impuretés et l'excès de sébum de la peau, elle favorise également la pénétration des traitements et soins, limite le développement de C.acnes et les états inflammatoires.

Le nettoyage doit être fait, 2 fois par jour, matin et soir. Il est préférable pour le pharmacien de conseiller les gels ou laits lavants, sans savons, à un pH respectant celui de la peau et contenant des actifs plus adaptés aux peaux acnéiques.

Conseils à donner pour le nettoyage:

- Un démaquillage au préalable est nécessaire avant le nettoyage
- Se laver les mains avant
- Rincer à l'eau tiède, pas trop chaude
- Se sécher délicatement en tapotant le visage avec une serviette propre à changer tous les jours
- Une eau thermale peut être conseillé après pour apaiser la peau

Tableau 11: Nettoyants adaptés pouvant être conseillés pour les peaux acnéiques à l'officine

	Avène	La Roche-Posay	Bioderma	Caudalie	Cerave
Produit					
Gamme	Gel nettoyant "Cleanance"	Gel nettoyant "Effaclar"	Gel nettoyant "Sébium"	Gelée nettoyante "Vinopure"	Gel moussant Anti-imperfections
Utilisation	Appliquez matin et/ou soir sur le visage, le cou ou le haut du dos préalablement humidifié.	Appliquer le matin et/ou le soir. Prendre une petite quantité de nettoyant dans la main. Appliquer délicatement sur peau humide en effectuant de légers mouvements circulaires sur le front, le nez, le menton et le cou puis rincer abondamment. Éviter le contour des yeux	Matin et/ou soir – 7 jours sur 7, à appliquer sur peau humide. Visage et corps. Peut servir de mousse à raser.	Matin et soir, massez sur peau humide, en évitant le contour des yeux, jusqu'à l'obtention d'une fine mousse. Rincez à l'eau	Utiliser sur visage et corps matin et soir. Faire mousser sur une peau humide. Masser doucement en évitant le contour des yeux. Rincer après utilisation et sécher délicatement sans frotter.

4.1.2. Les soins

Le pharmacien peut proposer la mise en place d'une routine de soin afin d'améliorer l'état de la peau.

4.1.2.1. Les sérums

Les sérums sont des concentrés en actifs, ils doivent être appliqués sur peau propre, avant la crème hydratante. Les sérums sont à appliquer d'abord sur mains propres puis sur le visage et le cou en effectuant des gestes circulaires. Pour aider à faire rentrer le produit, tapoter délicatement le visage.

Il faut également adapter le sérum selon l'état de la peau :

- **en traitement d'attaque:** opter pour un sérum adapté aux peaux fragilisées, sèches et irritées par un traitement. *Exemples: Cicalfate® sérum, Sensibio® défensive sérum, Cicaplast® sérum...*
- **en traitement d'entretien:** opter pour des sérums contenant des actifs adaptés aux peaux acnéiques. *Exemples: Effaclar® sérum, Sébium®, Vinopure®, Sebiaclear®...*

4.1.2.2. La crème hydratante

La crème hydratante occupe une place particulièrement importante pour les patients sous traitement d'attaque afin de restaurer la barrière cutanée grâce à des soins relipidants permettant de pallier les effets irritants des traitements. Elles permettent ainsi d'améliorer l'observance des traitements. Les crèmes hydratantes ne doivent **pas être comédogènes** et sont à appliquer deux fois par jour, matin et soir. La crème doit être appliquée en tapotant le visage, pour stimuler la circulation sanguine et la production de collagène.

Il faut conseiller:

- **en traitement d'attaque:** une crème compensatrice, plus nourrissante pour la peau. *Exemples: crèmes compensatrices vues précédemment (cf V.1.5.5.2).*
- **en traitement d'entretien:** une crème à base d'eau, contenant des actifs adaptés aux peaux acnéiques. *Exemples: Cleanance, Effaclar, Sebium, Vinopure...*

4.1.2.3. L'exfoliation et les masques purifiants

L'exfoliation de la peau n'est pas recommandée chez les patients sous isotrétinoïne car la peau est trop fragile et cela peut provoquer des irritations (93). Il est plus judicieux de conseiller l'utilisation de ces kératolytiques en traitement d'entretien. En revanche, il faut éviter les gommages mécaniques trop irritants et traumatisants et préférer les exfoliants chimiques.

L'application des kératolytiques doit se faire après le nettoyage et avant l'application des soins pour favoriser la pénétration des produits.

Concernant les masques, ils sont à utiliser pendant la phase d'entretien. Ils contiennent pour la plupart des actifs séborégulateurs, matifiants ou purifiants.

4.2. Les autres conseils

Il faut rappeler aux patients de ne pas toucher ou triturer leurs boutons. Les patients sont souvent tentés de percer leur boutons afin de les rendre moins visibles mais en faisant cela ils aggravent au contraire leurs lésions. En effet, cela favorise l'altération de l'épiderme et le colportage des bactéries et autres pathogènes faisant ainsi flamber l'inflammation. Cela favorise ainsi la persistance des lésions et augmente le risque de lésions cicatricielles et de taches d'hyperpigmentation (189).

Concernant le rasage pour les hommes, il faut préférer la tondeuse électrique en cas d'acné sévère. Le rasage mécanique est plutôt à éviter car il peut aggraver l'inflammation (190), si cela n'est pas possible, appliquer de l'eau tiède afin le rasage afin de rendre la peau plus souple. Privilégier les gels rasants non comédogènes et sans savons plutôt que les mousses car ils accrochent mieux les poils facilitant ainsi le rasage. Éviter les produits à base d'alcool tels que les après-rasages ou les eaux de toilettes, très irritants. Espacer si possible les rasages.

4.3. La lutte contre les facteurs favorisants

4.3.1. L'alimentation

Le rôle de l'alimentation dans l'acné reste encore débattu en raison de nombreuses études discordantes. Malgré cela, comme vu précédemment, l'implication des produits laitiers et des produits à fort index glycémique a été démontrée par plusieurs études. Le pharmacien doit ainsi alerter sur la réduction et non pas l'arrêt des produits laitiers car ils constituent un apport non négligeable en nutriments et calcium de bonne disponibilité. De diminuer la consommation de produits à fort index glycémique tels que les produits transformés, plats préparés, viennoiseries, les boissons sucrées et les sucres raffinés.

Conseiller aux patients une alimentation variée, équilibrée, plutôt de type méditerranéen (191):

- Favoriser la consommation de fruits et légumes, riches en antioxydants. *Exemples: mûres, fraises, kiwi, épinard, brocoli...*
- Préférer les aliments à index glycémique bas: céréales, pâtes et riz complets, légumineuses (font diminuer l'absorption des glucides)
- Consommer des aliments riches en oméga 3 qui possèdent des propriétés anti-inflammatoires, au moins 2 fois/semaine. *Exemples: poissons gras comme les sardines ou maquereaux*
- Favoriser les apports en zinc et sélénium en raison de leurs propriétés cicatrisantes.

4.3.2. Le stress psychologique

Le stress est à l'origine de la sécrétion de CRH qui stimule la synthèse de sébum comme vu avant. Elle participe également au processus inflammatoire. Ainsi le stress constitue un état qui favorise les poussées d'acné. Le pharmacien peut limiter cet état par le conseil de produits OTC disponibles en pharmacie.

Le pharmacien pour réduire le stress, peut conseiller aux patients des produits de phytothérapie:

- *Euphytose®*, à base de plantes : valériane, passiflore, aubépine, ballote
 - Adulte: 1 à 2 cp, 3 fois/jour
 - Enfants de plus de 6 ans: 1 cp, 3 fois/jour
- *Spasmine®*, à base de valériane et passiflore
 - Adulte: 1 à 2 cp, 3 fois/jour
 - Enfants de plus de 6 ans: 1 cp, 3 fois/jour

Ou encore des produits d'homéopathie:

- *Sédatif PC®*: 2cp ou 5 granules, 3 fois/jour
- *Zenalia®*: 1 cp le matin et le soir

Les conseils hygiéno-diététiques sont aussi importants à rappeler:

- Pratiquer une activité physique régulière en y ajoutant si possible des méthodes de relaxation corporelle et mentale telles que le yoga ou la méditation
- Limiter la consommation excessive d'alcool, tabac ou caféine
- Opter pour une alimentation variée et équilibrée
- Avoir un sommeil régulier et à heure relativement fixe

4.3.3. Le soleil

La protection contre le soleil est indispensable chez chaque personne souffrant d'acné quelle que soit sa sévérité. Le pharmacien doit avertir les patients du risque que le soleil provoque:

- après une exposition, une amélioration transitoire est constatée au début mais à long terme le soleil provoque un épaissement de la peau à l'origine de l'obstruction des pores ou FPS, favorisant ainsi les poussées d'acné
- la plupart des traitements topiques ou oraux pour l'acné comprennent des substances photosensibilisantes (dérivés rétinoïdes, doxycycline) qui provoquent, sous exposition solaire, une hypersensibilité de la peau et l'apparition de coups de soleil et parfois des brûlures disproportionnés par rapport à l'exposition
- chez tous les patients mais en particulier ceux qui ont un phototype élevé (peaux foncés), le soleil favorise l'apparition des taches d'hyperpigmentation post-inflammatoire qui ont du mal à disparaître spontanément

Le conseil d'utiliser une protection solaire est donc indispensable pour le pharmacien dès qu'un patient atteint d'acné se présente au comptoir. Il est préférable de conseiller une crème solaire d'**indice fort**, au moins 30 pour pallier au risque d'HPPI (78). Pour les patients sous traitement d'attaque, il est recommandé de conseiller une crème solaire classique de fort indice de protection. Pour les patients en phase d'entretien ou en rémission, il est préférable d'opter pour des photoprotecteurs adaptés aux peaux acnéiques, aux textures moins grasses et plus fluides, matifiantes et contenant des actifs adaptés et traitants.

Les conseils d'application d'un soin photoprotecteur:

- S'applique à la dernière étape des soins et avant le maquillage
- A renouveler toutes les 2h et dès que nécessaire (baignade, transpiration...)
- Concernant la quantité de produit à mettre, il est recommandé d'appliquer un doigt entier de produit pour couvrir toute la surface du visage et le cou (soit 2 mg/cm²)

Tableau 12: Exemples de soins photoprotecteurs conçus pour les peaux acnéiques disponibles en officine

	Avène	La Roche-posay	SVR	A-derma	Ducray
Gamme	 Cleanance Anti-imperfections	 Anthelios oil correct matifiante	 Sebiaclear	 Protect AC	 Keracnyl UV
Indice et spectre solaire	50+ UV-A/UV-B, lumière bleue	50+ UV-A/UV-B	50+ UV-A/UV-B, visibles, lumière bleue	50+ UV-A/UV-B	50+ UV-A/UV-B
Caractéristiques	<ul style="list-style-type: none"> - Actif séborégulateur : monolaurine - Antioxydants - Ne laisse pas de film blanc - Résistante à l'eau - Limite l'impact sur les écosystème marin 	<ul style="list-style-type: none"> - Actifs anti-acné (séborégulateur, anti-inflammatoire, kératolytique, anti-tâche): acide salicylique, niacinamide, zinc - Antioxydant: Vitamine E, eau thermale - Matifiant (12h) Fini non gras 	<ul style="list-style-type: none"> - Actifs anti-acné: acide salicylique, niacinamide - Matifiant - Hydratant - Absence de perturbateur endocrinien 	<ul style="list-style-type: none"> - Matifiant, fini non gras, toucher sec - Séborégulateur: acide glutamique - Résistant à l'eau - Non écotoxique sur la biodiversité marine 	<ul style="list-style-type: none"> - Actifs anti-acné: niacinamide, myrta cine (anti-bactérien) - Fini mat, toucher sec - Résistant à l'eau et à la transpiration - Adapté pour les phototypes I à IV - Adulte et adolescent à partir de 12 ans

4.4. Les autres produits de conseil disponibles en officine pour lutter contre l'acné sévère

Les produits présentés ci-dessous sont moins pertinents pour les patients atteints d'acné sévère en cours de traitement d'attaque car ils ne sont pas assez efficaces. Ils ont davantage leur place chez les patients présentant des lésions d'acné moins sévères, en rémission, sous traitement d'entretien.

4.4.1. Les patchs anti-acné : (192)

Les patchs anti-acné sont des produits apparus très récemment en officine. Malgré tout, il font preuve à l'heure actuelle d'une grande popularité grâce à leur simplicité d'utilisation, leur invisibilité et leur efficacité.

Ce sont des patches de forme circulaire, recouvrant de manière spécifique le bouton. Ils sont faits à partir d'hydrocolloïde, un produit déjà utilisé dans les pansements prescrits à l'officine pour les plaies profondes et suintantes. Il concerne principalement les comédons ouverts, les pustules ou papules.



Figure 29: Patches pour acné du laboratoire “Hero” ou “Compeed”

Ces patches se composent de 2 couches:

- une couche colloïde: interne, en contact avec le bouton. Il permet d'absorber l'excès de sébum et réduire ainsi la taille du bouton
- une couche imperméable externe: elle empêche le colportage des autres microorganismes pathogènes/impuretés et empêche le triturage des boutons. En revanche, paradoxalement, cela crée un milieu hypoxique favorable au développement de C.acnes.

Le patch hydrocolloïde favorise le processus de réparation et prévient la formation de cicatrices ou marques post-acné. Certains patches peuvent contenir des actifs utilisés pour traiter l'acné comme le tea-tree ou l'acide salicylique.

Ces patches sont à appliquer sur peau nettoyée et sèche, de préférence au coucher et doivent être retirés 6 à 8 heures après ou dès que le patch devient blanc.

Une nouvelle technologie de patch est en train d'émerger dans les pays asiatiques, plus adaptées aux formes kystiques et nodulaires d'acné, ce sont les patches à micro-aiguilles ou “microneedle patch”. Ces patches sont dotés d'une multitude de micro-aiguilles de la taille d'un micromètre qui vont leur permettre de pénétrer uniquement dans l'épiderme, en l'absence de traumatisme et sans toucher le derme, afin de diffuser plus facilement aux sein des lésions, les actifs qu'ils contiennent. Faciles d'utilisation et complètement indolores, ils possèdent également les mêmes caractéristiques que les patches hydrocolloïdes. Ces patches restent pour le moment non commercialisés en France ou très peu présents.



Figure 30: Illustration de l'effet des patches à micro-aiguilles sur les lésions d'acné (192)

4.4.2. Les produits de maquillage (193)

Les patients atteints d'acné peuvent utiliser des produits de maquillage afin de camoufler leurs boutons. Ils doivent rester vigilants à ne pas utiliser des produits **comédogènes** pouvant aggraver leur acné. En effet, des cosmétiques trop gras ou trop couvrants (certaines poudres, fonds de teint ou laits de toilette non rincés) peuvent favoriser la survenue de lésions acnéiques. Il est préférable de se tourner vers des émulsions à dominance aqueuse, légères et non grasses qui laissent respirer la peau ou des poudres plus légères.

Pour masquer les imperfections sans étouffer l'épiderme ni provoquer de nouveaux boutons, il est préférable d'opter pour un maquillage correcteur, spécialement formulé pour ce type de peau et non comédogène ou encore d'utiliser des crèmes teintées ou BB crème disponibles à l'officine.

Exemples de produits de maquillage non-comédogènes disponibles à l'officine:

- *Couvrance* (Avène®) : crème de teint, correcteur. Fini mat et protection solaire.



- Crèmes teintées ou BB crèmes : SuperBB (Erborian®) , Sebiaclear active teinté (SVR®) contient de la niacinamide et de l'acide salicylique, Effaclar Duo+ unifiant (La roche-posay®)...



Le maquillage doit se faire après la routine de soin. Il ne faut pas oublier de se nettoyer les mains au préalable et bien penser à laver ses pinceaux et éponges quotidiennement pour éviter les bactéries. Il est également essentiel de se démaquiller tous les soirs avec un produit adapté.

4.4.3. Les produits OTC per os

Il existe des **compléments alimentaires** commercialisés en officine revendiqués contre la peau grasse ou l'acné mais ils restent peu nombreux. Ces compléments alimentaires sont composés pour la plupart de zinc, de levure de bière, de probiotiques ou de plantes tels que la bardane, l'ortie dioïque. En revanche, aucun de ces composés n'a démontré, par des études scientifiques solides, une réelle efficacité dans la prise en charge de l'acné sauf le zinc (194). Le pharmacien d'officine doit ainsi rester vigilant sur le conseil de ces produits, d'autant plus pour les formes sévères d'acné, où ils ne seront d'**aucune utilité**.

En revanche, le pharmacien peut conseiller l'usage de médicament à base de **zinc** et disponible sans ordonnance, et dont l'efficacité a été démontrée par des études d'AMM (autorisation de mise sur le marché). Il existe 2 spécialités en France:

- Effizinc® (gluconate de zinc): 2 gélules/jour pendant 3 mois, puis 1 gélule/jour, à jeun ou à distance de 2 heures au moins des repas (favorise l'absorption) ou des cyclines
- Rubozinc® (gluconate de zinc): 2 gélules/jour pendant 3 mois, puis 1 gélule/jour, à jeun ou à distance de 2 heures au moins des repas ou des cyclines

En revanche, en raison de leur faible efficacité, ils n'ont leur place qu'en phase d'entretien ou en association avec d'autres traitements pour l'acné.

5. Le pharmacien et les complications de l'acné

La prise en charge des patients atteints d'acné sévère ne s'arrête pas, même après la guérison de la maladie. En effet, chez ce type de patient, il est fréquent que l'acné laisse des marques, il est donc important pour le pharmacien de prodiguer des conseils afin de réduire ou d'éviter leur apparition.

5.1. Les cicatrices d'acné

La prise en charge des cicatrices d'acné n'est pas d'ordre pharmaceutique. Le pharmacien doit orienter le patient vers un dermatologue dans le cas où il souhaite s'en débarrasser.

Les cicatrices atrophiques et hypertrophiques sont pour la plupart pris en charge par différents procédés: des techniques chirurgicales, des techniques de relissage de la peau par peeling, laser ou dermabrasion de l'épiderme, de comblement à l'acide hyaluronique ou par de la graisse pour les cicatrices atrophiques ou encore de microneedling (création d'une multitude de micro dépressions dans la surface

cicatricielle afin de stimuler les fibroblastes et la nouvelle synthèse de collagène) (195–197).

5.2. Les tâches d'hyperpigmentation post-inflammatoire

5.2.1. La prévention des tâches

Les tâches d'hyperpigmentation constituent un véritable fléau pour les patients atteints d'acné car elles mettent du temps à disparaître. La meilleure façon de les éviter est la prévention. Le rôle du pharmacien est donc important dans l'**éducation des patients** le plus tôt possible, lors de délivrance de traitement pour l'acné par exemple.

L'éducation du patient passe avant tout par le conseil d'une **photoprotection** d'indice élevé. Comme vu précédemment, le soin photoprotecteur doit couvrir le spectre le plus large possible, UV-A, UV-B et lumière visible dont fait partie la lumière bleue (bande du spectre visible contenant la plus forte énergie) favorisent le développement de ces marques d'hyperpigmentation.

Le conseil en pharmacie est davantage limité à l'heure actuelle car seulement très peu de crèmes solaires disponibles en officine offrent une protection couvrant la lumière visible. Voici quelques exemples :

- *Cleanance* de chez Avène® : UV-A, UV-B, lumière bleue jusqu'à 450 nm
- *Photoderm M+* de chez Bioderma®: UV-A, UV-B, lumière bleue. Elle possède l'une des protections les plus élevées sur le marché contre la lumière bleue (61-66% des rayons bloqués). Elle contient aussi de l'oxyde de fer et du dioxyde de titane, qui offrent une des meilleures protections contre l'HPPI (64).
- *Sunlight Screen* de chez ENEOMEY®: UV-A, UV-B, lumière bleue et rayons infrarouge
- *Sebiaclear* de chez SVR®: UV-A, UV-B, lumière bleue

5.2.2. Les produits conseils à l'officine (198)

Si la prévention n'a pas suffi, le pharmacien peut conseiller l'utilisation de produits dermo-cosmétiques permettant d'aider à faire disparaître ces tâches. Il est important de traiter ces tâches **le plus tôt possible**, dès leur apparition afin de limiter leur surface et leur couleur.

Le pharmacien peut conseiller au patient l'utilisation de **kératolytiques chimiques**. Ils contribuent à l'élimination de ces tâches en favorisant le renouvellement cellulaire ou encore de dermo-cosmétiques contenant des actifs à visée éclaircissante tels que la niacinamide ou la vitamine C.

Exemples de produits dermo-cosmétique contenant des **kératolytiques chimiques**:

- **Les lotions**: à appliquer avec un coton sur peau nettoyée avant l'application des soins afin de favoriser la pénétration des actifs

- *Effaclar* de La Roche-Posay®, contient des AHA (acide citrique) et des dérivés de l'acide salicylique (BHA)
- *Sebiaclear Micropeel* de SVR®, contient de l'acide salicylique (BHA) et des actifs anti-acné (niacinamide, anti-tâche et zinc)
- **Les sérums**: concentré en actifs, à appliquer sur peau nettoyée, après la lotion et avant la crème hydratante
 - *Cleanance* d'Avène®, contient des AHA (acide lactique et acide succinique)
 - *Effaclar* de La Roche-Posay®, contient des BHA (acide salicylique et ses dérivés) et des AHA (acide glycolique) et de la niacinamide, un actif anti-tâche

Les produits dermo-cosmétiques contenant des kératolytiques sont à appliquer le soir de préférence car la peau est en cours de renouvellement et est donc plus fragile. Il faut également appliquer une protection solaire le matin.

Exemples de produits **dermo-cosmétiques anti-tâches**:

- Sérums : les sérums avec une action anti-tâche sont plus fréquents que les crèmes
 - *Vinoperfect* de Caudalie® : contient de la viniférine, qui inhibe la tyrosinase
 - *Pure Niacinamide 10* de La Roche-Posay®: contient 10% de niacinamide, un actif anti-tâche
 - *Vitamin activ Cg* de chez Avène®: vitamine C et niacinamide
- Crèmes hydratantes: à appliquer matin et soir
 - *Effaclar duo m+* : contient du niacinamide, du "procerad" qui est un actif breveté anti-tâches, des BHA (acide salicylique et LHA)
 - *Biology AC* (Aderma®): garcinia

Si ces soins ne suffisent pas, le pharmacien conseillera le patient d'aller consulter un dermatologue. Le dermatologue pourra pratiquer aux patients des peelings chimiques ou des séances de laser et lumineothérapie.

❖ Peeling chimique (199)

Le peeling chimique réalisé par un dermatologue consiste à appliquer un kératolytique ayant une action plus puissante que celles retrouvées dans les produits dermo-cosmétiques à l'officine. Les peelings sont réalisés principalement avec des AHA à haute concentration, de l'acide trichloracétique ou encore l'association du phénol et de l'huile de croton. La profondeur de l'action des kératolytiques est à décider par le dermatologue selon le phototype du patient.

Une protection solaire systématique est indispensable au moins 1 mois après l'acte : préférer un indice 50+, un filtre minéral qui est moins allergisant qu'un filtre chimique et plus toléré grâce à son action de surface .

❖ Laser et lumineothérapie

Le laser permet de détruire les mélanocytes responsables de l'hyperpigmentation sans affecter les tissus avoisinant grâce à la lumière pulsée intense. En revanche, cette technique possède des limites car elle peut paradoxalement induire des tâches d'HPPI (200,201). Une photoprotection est indispensable après chaque séance.

6. Les précautions à prendre selon le profil de patient atteint d'acné sévère

6.1. Les femmes enceintes ou allaitantes

Pendant la grossesse, de nombreuses femmes peuvent voir apparaître ou s'aggraver des problèmes d'acné. Les changements hormonaux significatifs qui surviennent au cours de cette période en sont souvent la cause principale. Le pharmacien doit être particulièrement vigilant notamment lors de la délivrance et du conseils de produits.

Les traitements formellement contre-indiqués chez la femme enceinte sont les rétinoïdes per os ou locaux, en raison de leur tératogénicité (93).

Les cyclines à partir du second trimestre sont uniquement contre-indiquées à long terme en raison du risque de dyschromie dentaire et d'altération de la croissance osseuse du fœtus (202).

Les traitements pour l'acné tolérés pendant la grossesse sont (202):

- l'acide azélaïque par voie topique
- le peroxyde de benzoyle
- l'érythromycine per os
- les antibiotiques par voie topique
- le zinc à partir du 2nd trimestre (en tenant compte d'éventuels autres apports notamment vitaminiques ou minéraux pour éviter les surdosages)

Concernant l'utilisation des produits dermo-cosmétiques, le pharmacien doit particulièrement faire attention à ne pas conseiller ou vendre des produits contenant:

- des dérivés de la vitamine A comme le rétinol, tératogènes
- les acides de fruits (AHA et BHA) à haute concentration (en faible concentration, elles ne représentent pas de danger)
- des perturbateurs endocriniens (203)

L'usage de pictogramme permet également d'orienter la patiente sur les produits à éviter.

Il est essentiel d'orienter une femme enceinte vers un médecin avant d'initier tout traitement pour s'assurer de la sécurité de la mère et du bébé.

6.2. Les enfants ou jeunes adolescents (3)

L'acné chez les enfants de 7 à 12 ans ou acné pré-pubère, bien que moins courante que chez les adolescents, est un problème réel qui nécessite une approche douce et adaptée.

Concernant les traitements, les traitements topiques utilisés pour l'acné peuvent tous être indiqués au même titre que pour les adultes. En revanche, les cyclines sont contre-indiquées chez les enfants de moins de 8 ans en raison du risque de coloration des dents. L'isotrétinoïne par voie orale n'est pas indiquée dans le traitement de l'acné prépubertaire et n'est pas recommandée chez l'enfant de moins de 12 ans (93).

Là encore, certains actifs contenus dans les produits dermo-cosmétiques ne sont pas adaptés aux enfants de cet âge, le pharmacien doit rester vigilant et s'en tenir aux restrictions d'âge mentionnées généralement sur les boîtes. Il en est de même pour les produits contenant des perturbateurs endocriniens.

7. Le pharmacien et l'attitude à adopter face aux patients souffrants d'acné sévère

Le pharmacien joue un rôle crucial dans le soutien et la prise en charge des patients souffrant d'acné sévère. En tant que professionnel de santé de proximité, il est souvent le premier point de contact pour les patients à la recherche de conseils et de traitements.

7.1. Avoir des connaissances solides sur l'acné

Du fait de sa forte prévalence, le pharmacien est confronté quotidiennement à des patients souffrant d'acné, que ce soit via la délivrance de traitement ou par une demande spontanée du patient. Cela exige ainsi de la part de l'équipe officinale, une connaissance minimale de la pathologie dans le but d'accompagner au mieux le patient dans une prise en charge globale.

Il n'est pas demandé au pharmacien d'avoir une connaissance exhaustive de la maladie, mais il doit en connaître les bases afin d'expliquer la maladie de manière simple, au patient. Connaître la maladie signifie d'en connaître l'origine, les causes, les mécanismes physiopathologiques et les conséquences pour le patient.

Il est indispensable aux pharmaciens de connaître les **3 facteurs pathogéniques** à l'origine de la formation des lésions d'acné, à savoir la production excessive de sébum par les glandes sébacées, l'hyperkératinisation de la peau et enfin l'inflammation entretenue par la bactérie, *C.acnes*. Ces trois facteurs constituent les cibles de l'ensemble de l'arsenal thérapeutique disponible à l'officine.

Le pharmacien doit également être capable de reconnaître le stade de **sévérité** de l'acné. En effet, les patients atteints d'acné recouvrant la totalité du visage, très inflammatoire avec la présence papules, pustules, kystes ou nodules doivent être directement **orientés vers un dermatologue** afin qu'ils puissent démarrer un traitement adapté et le plus vite possible pour prévenir les cicatrices d'acné. Les traitements sans ordonnance et les conseils associés du pharmacien ne suffisent pas dans ce cas là.

La connaissance des traitements, de leurs modes d'utilisation, leurs effets indésirables et des conseils associés, est bien évidemment indispensable mais le pharmacien doit aussi être capable d'expliquer la maladie et les facteurs sur lesquels agissent le traitement tout en s'adaptant au niveau de compréhension du patient. Cela permet d'impliquer le patient dans sa maladie, favoriser son observance et ainsi permettre une guérison plus rapide.

7.2. Renforcer l'observance des traitements

L'acné est une maladie longue à guérir. D'une part, les résultats observés après l'initiation d'un traitement ne sont pas immédiats, les améliorations cliniques s'observent en général après 4 à 6 semaines de traitement. D'autre part, le traitement pour l'acné est long avec l'existence d'un traitement d'attaque et d'un traitement d'entretien qui peut durer plusieurs années. Tous ces facteurs contribuent à décourager le patient dans la poursuite du traitement.

L'observance des traitements anti-acnéiques a été évaluée par une étude française à 52%, avec une observance encore plus faible observée pour les traitements par voie systémique que par un traitement local (50% contre 69%) (204). Ce manque d'adhésion du patient peut s'expliquer par plusieurs raisons (113):

- Un délai d'attente trop long avant l'obtention des premières améliorations cliniques de l'acné après l'instauration du traitement peut décourager le patient dans la poursuite de son traitement. D'autant plus que dans le cas de l'isotrétinoïne per os, à l'initiation du traitement une exacerbation des lésions peut s'observer.
- Une mauvaise tolérance du traitement, la présence de nombreux effets indésirables, en particulier pour l'isotrétinoïne per os, peut pousser le patient à arrêter son traitement.
- Une mauvaise utilisation du traitement pouvant être responsable d'un manque d'efficacité observée et favoriser l'apparition des effets indésirables. Il est estimé que dans 20 à 50% des cas, les médicaments ne sont pas pris conformément à leurs instructions (205).

Le rôle du pharmacien dans le maintien de l'observance est ainsi primordial car l'adhérence au traitement est essentielle à la guérison de l'acné. Le pharmacien peut agir directement sur les raisons de ce manque d'observance :

- En avertissant/rappelant le patient dès la première délivrance que les résultats du traitement ne sont pas immédiats et que les premières améliorations ne sont observées qu'après plusieurs semaines. Rappeler l'importance de poursuivre le traitement malgré une absence transitoire de résultats, les améliorations ne s'observent que si l'observance est bonne. Il faut également prévenir le patient du risque d'effet rebond possible en début de traitement pour ne pas qu'il ne s'inquiète et décide de l'arrêter.
- Le conseil associé est indispensable pour lutter contre les effets indésirables des traitements. Le pharmacien ne doit pas hésiter à conseiller des produits dermo-cosmétiques afin de favoriser la tolérance et les produits de support afin réduire les effets indésirables associés aux traitements.
- Garantir le bon usage des médicaments pour l'acné. Il doit toujours rappeler aux patients lors de la délivrance les conseils de prise, les éventuels risques et les effets indésirables.

Le pharmacien doit également insister sur l'observance en traitement d'entretien, c'est une période critique où les patients ont tendance à se relâcher après avoir constaté l'amélioration clinique du traitement d'attaque. Il est important de leur rappeler l'importance de continuer le traitement afin d'éviter les rechutes. La régularité des applications constitue le point clé de la réussite du traitement. En cas de mauvaise tolérance, il faut conseiller aux patients d'espacer leurs applications.

7.3. Limiter le retentissement psychologique de l'acné

L'acné est une pathologie d'apparence bénigne car elle n'engage pas le pronostic vital des patients. En revanche, c'est une maladie "affichante", qui a un véritable impact sur la qualité de vie des patients qui en sont atteints. La maladie a un impact psychologique non négligeable et, cet impact est d'autant plus important dans le cas où l'acné devient sévère. Face à cette situation, le pharmacien au comptoir doit faire preuve d'une grande empathie, être à l'écoute du patient sans jugement et sans minimiser leur souffrance tout en apportant des conseils.

Par son expérience dans le dialogue au comptoir, le pharmacien d'officine peut repérer des signes alertant sur la santé mentale du patient: stress, anxiété, dépression, changement d'humeur, difficulté relationnelle, altération de l'image de soi, fatigue mentale, troubles du sommeil, difficulté de concentration... Il doit porter une vigilance d'autant plus accrue chez les patients sous isotrétinoïne par voie orale car ces troubles psychiatriques constituent un des effets indésirables du traitement.

Le pharmacien ne doit pas hésiter à engager la conversation avec le patient ou son entourage, poser les bonnes questions, prendre le temps d'écouter et de comprendre l'impact de l'acné sur la vie quotidienne et dans les interactions sociales. Les patients sous traitement sont amenés à aller à la pharmacie de manière mensuelle afin de renouveler leurs médicaments. Ce passage mensuel à la

pharmacie permet au pharmacien d'établir avec le patient un véritable suivi, d'aborder l'évolution des lésions d'acné et dans ce cadre de détecter des signes évoquant un retentissement psychologique de la maladie ou des effets secondaires des médicaments.

En effet, le pharmacien peut orienter le patient vers un professionnel de santé. Dans le cas des patients sous isotrétinoïne per os, il peut conseiller le patient de revoir son médecin prescripteur ou son dermatologue, qui jugera de la modification ou la poursuite du médicament. Il peut également orienter le patient vers un psychologue ou un psychiatre s'il en juge nécessaire.

En conclusion, le pharmacien joue donc un rôle clé dans la gestion de l'acné au comptoir ainsi que son impact psychologique ou psychiatrique. Par une écoute attentive, des conseils éclairés, un suivi régulier et une collaboration interprofessionnelle, il peut aider les patients à mieux gérer leur condition, à améliorer leur qualité de vie et à retrouver confiance en eux.

CONCLUSION

L'acné sévère est une pathologie cutanée multifactorielle dont les mécanismes physiopathologiques sont bien connus et sont directement ciblés par les traitements pharmacologiques disponibles en pharmacie. D'apparence bénin, l'acné représente un véritable fléau en raison des complications à la fois psychologiques et physiques que peut laisser cette maladie. Il devient donc évident de traiter cette affection le plus précocement possible afin d'en limiter ses conséquences, par une approche médicale rigoureuse, incluant des traitements topiques, oraux, voire hormonaux, ainsi qu'un suivi dermatologique régulier.

Le pharmacien joue un rôle clé dans l'accompagnement des patients souffrants d'acné sévère. D'une part, son obligation de conseiller et d'informer sur les traitements (mode d'utilisation, précautions à prendre et effets indésirables) de l'acné sévère, comme l'isotrétinoïne orale ou l'antibiothérapie, est essentielle. Cette responsabilité est particulièrement renforcée par l'isotrétinoïne par voie orale, classée parmi les médicaments nécessitant une surveillance spéciale. Le pharmacien doit donc faire preuve d'une vigilance accrue pour assurer le respect strict des règles de délivrance qui y sont liées.

Le pharmacien est un acteur de santé que le patient doit revoir au moins tous les mois dans le cadre de la délivrance du traitement, il est donc témoin de l'évolution de la maladie et doit également être capable de détecter l'apparition des effets indésirables chez les patients. Il se doit également d'accompagner au mieux le patient afin de garantir son observance thérapeutique. Pour cela, le pharmacien d'officine doit ainsi conseiller au mieux les patients dans la prévention des effets indésirables et des complications de l'acné en informant le patient sur les règles hygiéno-diététiques à adopter et en recommandant au mieux des alternatives disponibles en officine afin de limiter leurs conséquences. Les dermo-cosmétiques occupent une place centrale dans la prise en charge de l'acné sévère en limitant d'une part les effets indésirables des médicaments indiqués dans l'acné et d'autre part afin de potentialiser leur action. Il est alors indispensable pour le pharmacien d'officine de connaître leur utilité, leur mode d'utilisation et également quelques actifs phares afin d'accompagner le patient à mieux gérer les effets néfastes du traitement et ainsi contribuer à maintenir l'adhérence thérapeutique et la guérison de cette maladie.

En conclusion, le pharmacien d'officine occupe une place stratégique de la prise en charge des patients atteints d'acné sévère. Il se doit d'accompagner le patient à chaque étape du traitement de l'acné sévère, garantissant à la fois l'efficacité et la sécurité des soins.

BIBLIOGRAPHIE

1. Slamti K, Kelati A, Chiheb S. Pratique et attitudes des pharmaciens d'officine concernant la prise en charge de l'acné. *Ann Dermatol Vénérologie - FMC*. 1 déc 2023;3(8, Supplement 1):A130.
2. Fenske NA, Lober CW. Structural and functional changes of normal aging skin. *J Am Acad Dermatol*. 1 oct 1986;15(4, Part 1):571-85.
3. Goeller C, Lachaume N, Bourrat E. Acné. *J Pédiatrie Puériculture*. 1 août 2023;36(4):141-54.
4. Zouboulis CC. Acne and sebaceous gland function. *Clin Dermatol*. 1 sept 2004;22(5):360-6.
5. Dréno B. Physiopathologie de l'acné. *Presse Médicale*. 1 avr 2005;34(7):537-9.
6. Saint-Léger D. Fonction sébacée normale et pathologique. Des recherches au milieu du gué? *Pathol Biol*. 1 juill 2003;51(5):275-8.
7. Strauss JS, Kligman AM, Pochi PE. The Effect of Androgens and Estrogens on Human Sebaceous Glands. *J Invest Dermatol*. 1 août 1962;39(2):139-55.
8. Smith KR, Thiboutot DM. Thematic review series: skin lipids. Sebaceous gland lipids: friend or foe? *J Lipid Res*. févr 2008;49(2):271-81.
9. Bakry OA, El Shazly RMA, El Faragy SM, Kotb D. Role of hormones and blood lipids in the pathogenesis of acne vulgaris in non-obese, non-hirsute females. *Indian Dermatol Online J*. nov 2014;5(Suppl 1):S9.
10. Shi VY, Leo M, Hassoun L, Chahal DS, Maibach HI, Sivamani RK. Role of sebaceous glands in inflammatory dermatoses. *J Am Acad Dermatol*. 1 nov 2015;73(5):856-63.
11. Lee DY, Huang CM, Nakatsuji T, Thiboutot D, Kang SA, Monestier M, et al. Histone H4 is a major component of the antimicrobial action of human sebocytes. *J Invest Dermatol*. oct 2009;129(10):2489-96.
12. Thiboutot D. Acne: Hormonal concepts and therapy. *Clin Dermatol*. 1 sept 2004;22(5):419-28.
13. Auffret N. Avancées physiopathologiques dans l'acné. *Ann Dermatol Vénérologie*. 1 nov 2010;137:S52-6.
14. Toyoda M, Nakamura M, Morohashi M. Neuropeptides and sebaceous glands. *Eur J Dermatol*. 8 oct 2002;12(5):422-7.
15. Ganceviciene R, Graziene V, Böhm M, Zouboulis CC. Increased in situ expression of melanocortin-1 receptor in sebaceous glands of lesional skin of patients with acne vulgaris. *Exp Dermatol*. juill 2007;16(7):547-52.
16. Trivedi NR, Cong Z, Nelson AM, Albert AJ, Rosamilia LL, Sivarajah S, et al. Peroxisome Proliferator-Activated Receptors Increase Human Sebum Production. *J Invest Dermatol*. 1 sept 2006;126(9):2002-9.
17. Zouboulis CC. Propionibacterium acnes and sebaceous lipogenesis: a love-hate relationship? *J Invest Dermatol*. sept 2009;129(9):2093-6.
18. Arora MK, Yadav A, Saini V. Role of hormones in acne vulgaris. *Clin Biochem*. 1 sept 2011;44(13):1035-40.
19. Smith TM, Cong Z, Gilliland KL, Clawson GA, Thiboutot DM. Insulin-like growth factor-1 induces lipid production in human SEB-1 sebocytes via sterol response element-binding protein-1. *J Invest Dermatol*. juin 2006;126(6):1226-32.
20. Smith TM, Gilliland K, Clawson GA, Thiboutot D. IGF-1 induces SREBP-1 expression and lipogenesis in SEB-1 sebocytes via activation of the phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway. *J*

- Invest Dermatol. mai 2008;128(5):1286-93.
21. Akaza N, Akamatsu H, Kishi M, Mizutani H, Ishii I, Nakata S, et al. Effects of *Propionibacterium acnes* on various mRNA expression levels in normal human epidermal keratinocytes in vitro. *J Dermatol.* 2009;36(4):213-23.
 22. Kurokawa I, Danby FW, Ju Q, Wang X, Xiang LF, Xia L, et al. New developments in our understanding of acne pathogenesis and treatment. *Exp Dermatol.* 2009;18(10):821-32.
 23. Dréno B, Pécastaings S, Corvec S, Veraldi S, Khammari A, Roques C. *Cutibacterium acnes* (*Propionibacterium acnes*) and acne vulgaris: a brief look at the latest updates. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(S2):5-14.
 24. Nakase K, Hayashi N, Akiyama Y, Aoki S, Noguchi N. Antimicrobial susceptibility and phylogenetic analysis of *Propionibacterium acnes* isolated from acne patients in Japan between 2013 and 2015. *J Dermatol.* nov 2017;44(11):1248-54.
 25. Dagnelie MA, Corvec S, Saint-Jean M, Bourdès V, Nguyen JM, Khammari A, et al. Decrease in Diversity of *Propionibacterium acnes* Phylotypes in Patients with Severe Acne on the Back. *Acta Derm Venereol.* 7 févr 2018;98(2):262-7.
 26. Platsidaki E, Dessinioti C. Recent advances in understanding *Propionibacterium acnes* (*Cutibacterium acnes*) in acne. *F1000Research.* 19 déc 2018;7:F1000 Faculty Rev-1953.
 27. Sugisaki H, Yamanaka K, Kakeda M, Kitagawa H, Tanaka K, Watanabe K, et al. Increased interferon- γ , interleukin-12p40 and IL-8 production in *Propionibacterium acnes*-treated peripheral blood mononuclear cells from patient with acne vulgaris. *J Dermatol Sci.* 1 juill 2009;55(1):47-52.
 28. Lee SE, Kim JM, Jeong SK, Jeon JE, Yoon HJ, Jeong MK, et al. Protease-activated receptor-2 mediates the expression of inflammatory cytokines, antimicrobial peptides, and matrix metalloproteinases in keratinocytes in response to *Propionibacterium acnes*. *Arch Dermatol Res.* 1 déc 2010;302(10):745-56.
 29. Oyewole AO, Birch-Machin MA. Sebum, inflammasomes and the skin: current concepts and future perspective. *Exp Dermatol.* 2015;24(9):651-4.
 30. Item 109 – UE 4 Dermatoses faciales : acné, rosacée, dermatite séborrhéique. *Ann Dermatol Vénérologie.* 1 mars 2018;145:S7-16.
 31. Acne vulgaris: A review of the pathophysiology, treatment, and recent nanotechnology based advances. *Biochem Biophys Rep.* 1 déc 2023;36:101578.
 32. Ramli R, Malik AS, Hani AFM, Jamil A. Acne analysis, grading and computational assessment methods: an overview. *Skin Res Technol.* 2012;18(1):1-14.
 33. Lehmann HP, Robinson KA, Andrews JS, Holloway V, Goodman SN. Acne therapy: a methodologic review. *J Am Acad Dermatol.* août 2002;47(2):231-40.
 34. Dréno B, Poli F, Pawin H, Beylot C, Faure M, Chivot M, et al. Development and evaluation of a Global Acne Severity Scale (GEA Scale) suitable for France and Europe. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25(1):43-8.
 35. Dumont-Wallon G, Dréno B. Acné de la femme de plus de 25 ans : spécifique par sa clinique et les facteurs favorisants: Étude rétrospective de 79 femmes. *Presse Médicale.* 1 avr 2008;37(4, Part 1):585-91.
 36. Revuz J. Acné de la femme adulte. *Ann Dermatol Vénérologie.* 1 nov 2010;137:S57-9.
 37. Seï JF, Riboulet JL, Beaulieu P, Beauchet A, Tisserand É, Corgibet F. ELSA : étude épidémiologique en milieu libéral : la Semaine de l'Acné. *Derm Mag.* 1 juill 2019;7(3):165-70.
 38. Saurat JH, Halioua B, Baissac C, Cullell NP, Ben Hayoun Y, Aroman MS, et al. Epidemiology of acne and rosacea: A worldwide global study. *J Am Acad Dermatol.* mai 2024;90(5):1016-8.

39. Dréno B. Données récentes sur l'épidémiologie de l'acné. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 1 nov 2010;137:S49-51.
40. Bhaté K, Williams HC. Epidemiology of acne vulgaris. *Br J Dermatol*. 1 mars 2013;168(3):474-85.
41. Di Landro A, Cazzaniga S, Parazzini F, Ingordo V, Cusano F, Atzori L, et al. Family history, body mass index, selected dietary factors, menstrual history, and risk of moderate to severe acne in adolescents and young adults. *J Am Acad Dermatol*. 1 déc 2012;67(6):1129-35.
42. Ballanger F, Baudry P, N'Guyen JM, Khammari A, Dréno B. Heredity: A Prognostic Factor for Acne. *Dermatology*. 15 mars 2006;212(2):145-9.
43. Cazeau C. Prévalence de l'acné dans quatre pays européens : France, Espagne, Italie, Pologne. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 1 déc 2014;141(12, Supplement):S296-7.
44. Szabó K, Kemény L. Studying the genetic predisposing factors in the pathogenesis of acne vulgaris. *Hum Immunol*. 1 sept 2011;72(9):766-73.
45. Heng AHS, Chew FT. Systematic review of the epidemiology of acne vulgaris. *Sci Rep*. 1 avr 2020;10:5754.
46. Placzek M, Arnold B, Schmidt H, Gaube S, Keller E, Plewig G, et al. Elevated 17-hydroxyprogesterone serum values in male patients with acne. *J Am Acad Dermatol*. 1 déc 2005;53(6):955-8.
47. Borgia F, Cannavò S, Guarneri F, Cannavò SP, Vaccaro M, Guarneri B. Correlation between endocrinological parameters and acne severity in adult women. *Acta Derm Venereol* [Internet]. 2004 [cité 17 avr 2024];84(3). Disponible sur: <https://www.openaccessrepository.it/record/43412/files/fulltext.pdf>
48. Lucky AW. Quantitative documentation of a premenstrual flare of facial acne in adult women. *Arch Dermatol*. avr 2004;140(4):423-4.
49. Geller L, Rosen J, Frankel A, Goldenberg G. Perimenstrual Flare of Adult Acne. *J Clin Aesthetic Dermatol*. août 2014;7(8):30-4.
50. Baldwin H, Tan J. Effects of Diet on Acne and Its Response to Treatment. *Am J Clin Dermatol*. 1 janv 2021;22(1):55-65.
51. Melnik BC, Schmitz G. Role of insulin, insulin-like growth factor-1, hyperglycaemic food and milk consumption in the pathogenesis of acne vulgaris. *Exp Dermatol*. 2009;18(10):833-41.
52. Juhl CR, Bergholdt HKM, Miller IM, Jemec GBE, Kanters JK, Ellervik C. Dairy Intake and Acne Vulgaris: A Systematic Review and Meta-Analysis of 78,529 Children, Adolescents, and Young Adults. *Nutrients*. 9 août 2018;10(8):1049.
53. Claudel J p., Auffret N, Leccia M t., Poli F, Dréno B. Acne and nutrition: hypotheses, myths and facts. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(10):1631-7.
54. Adebamowo CA, Spiegelman D, Danby FW, Frazier AL, Willett WC, Holmes MD. High school dietary dairy intake and teenage acne. *J Am Acad Dermatol*. 1 févr 2005;52(2):207-14.
55. Danby FW. Nutrition and acne. *Clin Dermatol*. 1 nov 2010;28(6):598-604.
56. Melnik B. Dietary intervention in acne: Attenuation of increased mTORC1 signaling promoted by Western diet. *Dermatoendocrinol*. 1 janv 2012;4(1):20-32.
57. Caperton C, Block S, Viera M, Keri J, Berman B. Double-blind, Placebo-controlled Study Assessing the Effect of Chocolate Consumption in Subjects with a History of Acne Vulgaris. *J Clin Aesthetic Dermatol*. mai 2014;7(5):19-23.
58. Le Cleach L, Lebrun-Vignes B, Bachelot A, Beer F, Berger P, Brugère S, et al. Prise en charge de l'acné. Traitement de l'acné par voie locale et générale. *Ann Dermatol Vénéréologie*. nov

2015;142(11):692-700.

59. Chiu A, Chon SY, Kimball AB. The Response of Skin Disease to Stress: Changes in the Severity of Acne Vulgaris as Affected by Examination Stress. *Arch Dermatol.* 1 juill 2003;139(7):897-900.
60. Suh DH, Kim BY, Min SU, Lee DH, Yoon MY, Kim NI, et al. A multicenter epidemiological study of acne vulgaris in Korea. *Int J Dermatol.* 2011;50(6):673-81.
61. Basfar AS, Jawhari AM, Alotaibi MN, Alzahrani ES, Aseeri IA, Atalla AA. Severity of acne, stress, and food habits of medical students at Taif University, Saudi Arabia. *J Fam Community Med.* 2023;30(2):131-6.
62. Rokowska-Waluch A, Pawlaczyk M, Cybulski M, Żurawski J, Kaczmarek M, Michalak M, et al. Stressful Events and Serum Concentration of Substance P in Acne Patients. *Ann Dermatol.* août 2016;28(4):464-9.
63. Jusuf NK, Putra IB, Sutrisno AR. Correlation Between Stress Scale and Serum Substance P Level in Acne Vulgaris. *Int J Gen Med.* 1 mars 2021;14:681-6.
64. Piquero-Casals J, Morgado-Carrasco D, Rozas-Muñoz E, Mir-Bonafé JF, Trullàs C, Jourdan E, et al. Sun exposure, a relevant exposome factor in acne patients and how photoprotection can improve outcomes. *J Cosmet Dermatol.* 2023;22(6):1919-28.
65. Guerrero D. Approche dermo-cosmétique de l'acné chez le dermatologue. *Ann Dermatol Vénérologie.* 1 nov 2010;137:S76-80.
66. Féton-Danou N. Impact psychologique de l'acné. *Ann Dermatol Vénérologie.* 1 nov 2010;137:S62-5.
67. Risk of depression among patients with acne in the U.K.: a population-based cohort study | *British Journal of Dermatology* | Oxford Academic [Internet]. [cité 22 avr 2024]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/bjd/article-abstract/178/3/e194/6687295>
68. Acne vulgaris and depression: a retrospective examination - Uhlenhake - 2010 - *Journal of Cosmetic Dermatology - Wiley Online Library* [Internet]. [cité 22 avr 2024]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1473-2165.2010.00478.x>
69. Ajdacic-Gross V, Aleksandrowicz A, Rodgers S, Mutsch M, Tesic A, Müller M, et al. Infectious, atopic and inflammatory diseases, childhood adversities and familial aggregation are independently associated with the risk for mental disorders: Results from a large Swiss epidemiological study. *World J Psychiatry.* 22 déc 2016;6(4):419-30.
70. Gupta MA, Gupta AK. Depression and suicidal ideation in dermatology patients with acne, alopecia areata, atopic dermatitis and psoriasis. *Br J Dermatol.* 1 nov 1998;139(5):846-50.
71. Bowe WP, Doyle AK, Crerand CE, Margolis DJ, Shalita AR. Body Image Disturbance in Patients with Acne Vulgaris. *J Clin Aesthetic Dermatol.* juill 2011;4(7):35-41.
72. Dreno B, Bagatin E, Blume-Peytavi U, Rocha M, Gollnick H. Female type of adult acne: Physiological and psychological considerations and management. *JDDG J Dtsch Dermatol Ges.* 1 oct 2018;16(10):1185-94.
73. Lee WJ, Jung HJ, Lim HJ, Jang YH, Lee SJ, Kim DW. Serial sections of atrophic acne scars help in the interpretation of microscopic findings and the selection of good therapeutic modalities. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* mai 2013;27(5):643-6.
74. Layton AM, Henderson CA, Cunliffe WJ. A clinical evaluation of acne scarring and its incidence. *Clin Exp Dermatol.* juill 1994;19(4):303-8.
75. Davis EC, Callender VD. Postinflammatory Hyperpigmentation. *J Clin Aesthetic Dermatol.* juill 2010;3(7):20-31.
76. Grimes PE. Management of hyperpigmentation in darker racial ethnic groups. *Semin Cutan Med*

- Surg. juin 2009;28(2):77-85.
- 77.Huerth KA, Hassan S, Callender VD. Therapeutic Insights in Melasma and Hyperpigmentation Management. *J Drugs Dermatol* JDD. 1 août 2019;18(8):718-29.
 - 78.Davis EC, Callender VD. Postinflammatory Hyperpigmentation. *J Clin Aesthetic Dermatol*. juill 2010;3(7):20-31.
 - 79.Wong ITY, Richer V. Prophylaxis of Post-Inflammatory Hyperpigmentation From Energy-Based Device Treatments: A Review. *J Cutan Med Surg*. janv 2021;25(1):77-86.
 - 80.Lawrence E, Al Aboud KM. Postinflammatory Hyperpigmentation. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cité 8 juin 2024]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559150/>
 - 81.Passeron T. L'hyperpigmentation post-inflammatoire. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 1 déc 2016;143:S15-9.
 - 82.Sofen B, Prado G, Emer J. Melasma and Post Inflammatory Hyperpigmentation: Management Update and Expert Opinion. *Skin Ther Lett*. janv 2016;21(1):1-7.
 - 83.Differences in visible light-induced pigmentation according to wavelengths: a clinical and histological study in comparison with UVB exposure - Duteil - 2014 - Pigment Cell & Melanoma Research - Wiley Online Library [Internet]. [cité 8 juin 2024]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/pcmr.12273>
 - 84.Hegemann L, Toso SM, Kitay K, Webster GF. Anti-inflammatory actions of benzoyl peroxide: effects on the generation of reactive oxygen species by leucocytes and the activity of protein kinase C and calmodulin. *Br J Dermatol*. mai 1994;130(5):569-75.
 - 85.Résumé des caractéristiques du produit - CUTACNYL 5 POUR CENT, gel pour application locale - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 24 juin 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64600787&typedoc=R>
 - 86.ANSES. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. 2012 [cité 21 oct 2023]. Vitamine A & caroténoïdes provitaminiques. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/vitamine-carot%C3%A9no%C3%AFdes-provitaminiques>
 - 87.Rétinoïdes [Internet]. [cité 25 oct 2023]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/retinoides>
 - 88.Zasada M, Budzisz E. Retinoids: active molecules influencing skin structure formation in cosmetic and dermatological treatments. *Adv Dermatol Allergol Dermatol Alergol*. août 2019;36(4):392-7.
 - 89.Faure S. Médicaments de l'acné. *Actual Pharm*. sept 2014;53(538):57-61.
 - 90.AFSSAPS. Plan de gestion de risque des spécialités pharmaceutiques orales contenant de l'isotrétinoïne. 2011;
 - 91.Bastien J, Rochette-Egly C. Nuclear retinoid receptors and the transcription of retinoid-target genes. *Gene*. 17 mars 2004;328:1-16.
 - 92.Melnik BC. Apoptosis May Explain the Pharmacological Mode of Action and Adverse Effects of Isotretinoin, Including Teratogenicity. *Acta Derm Venereol*. 2017;97(2):173-81.
 - 93.Résumé des caractéristiques du produit - ISOTRETINOINE ACNETRAIT 20 mg, capsule molle - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 17 juin 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60265569&typedoc=R>
 - 94.TRAITEMENT DE L'ACNÉ PAR VOIE LOCALE ET GENERALE. 2007;

95. Fiallo P, Tagliapietra AG. Severe Acute Myopathy Induced by Isotretinoin. *Arch Dermatol*. 1 déc 1996;132(12):1521-2.
96. Zane LT, Leyden WA, Marqueling AL, Manos MM. A population-based analysis of laboratory abnormalities during isotretinoin therapy for acne vulgaris. *Arch Dermatol*. août 2006;142(8):1016-22.
97. Le Moigne M, Fournier JP, Vigneau C, Dréno B. Rétinoïdes systémiques et troubles psychiatriques : une revue systématique de la littérature. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 1 déc 2016;143(12, Supplement):S262-3.
98. Droitcourt C, Nowak E, Rault C, Happe A, Le Nautout B, Kerbrat S, et al. Risk of suicide attempt associated with isotretinoin: a nationwide cohort and nested case-time-control study. *Int J Epidemiol*. 1 oct 2019;48(5):1623-35.
99. Tan NKW, Tang A, MacAlevey NCYL, Tan BKJ, Oon HH. Risk of Suicide and Psychiatric Disorders Among Isotretinoin Users: A Meta-Analysis. *JAMA Dermatol*. 1 janv 2024;160(1):54-62.
100. Henno A, De La Brassinne M. La tératogénicité des traitements dermatologiques. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 1 juin 2004;131(6, Part 1):599-605.
101. Nau H. Teratogenicity of isotretinoin revisited: Species variation and the role of all-*trans*-retinoic acid. *J Am Acad Dermatol*. 1 nov 2001;45(5):S183-7.
102. ANSM [Internet]. [cité 18 mars 2024]. Dossier thématique - Les actions mises en œuvre pour réduire le. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/isotretinoine-orale-et-traitement-de-lacne-severe/les-actions-mises-en-oeuvre-pour-reduire-les-risques-associes-a-lisotretinoine>
103. Faure M, Drapier-Faure E. Acné et contraception hormonale. In: *Annales de dermatologie et de vénéréologie* [Internet]. Masson; 2010 [cité 19 mars 2024]. p. 746-9. Disponible sur: <http://sfdermato.fr/media/pdf/fmc/fmcnov2010-64835d3390af3547d1324672b5085a89.pdf>
104. Résumé des caractéristiques du produit - DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 19 mars 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64066269&typedoc=R#RcpPropPharmacodynamiques>
105. Dermatologie SF de. Algorithme de recommandations de prise en charge de l'acné [Internet]. 2020 [cité 9 juin 2024]. Disponible sur: <https://reco.sfdermato.org/fr/recommandations-acn%C3%A9#%C3%A9pid%C3%A9miologie>
106. Chaowattanapanit S, Silpa-archa N, Kohli I, Lim HW, Hamzavi I. Postinflammatory hyperpigmentation: A comprehensive overview: Treatment options and prevention. *J Am Acad Dermatol*. 1 oct 2017;77(4):607-21.
107. Callender VD, St Surin-Lord S, Davis EC, Maclin M. Postinflammatory hyperpigmentation: etiologic and therapeutic considerations. *Am J Clin Dermatol*. 1 avr 2011;12(2):87-99.
108. Thiboutot DM, Dréno B, Abanmi A, Alexis AF, Araviiskaia E, Barona Cabal MI, et al. Practical management of acne for clinicians: An international consensus from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol*. 1 févr 2018;78(2, Supplement 1):S1-S23.e1.
109. LE PARLEMENT EUROPÉEN ELC, DE LE. Règlement (CE) no 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques. *J Off L'Union Eur L*. 2009;342:59.
110. Kurokawa I, Kobayashi M, Nomura Y, Abe M, Kerob D, Dreno B. The Role and Benefits of Dermocosmetics in Acne Management in Japan. *Dermatol Ther*. 20 juin 2023;13(7):1423-33.
111. Araviiskaia E, Dréno B. The role of topical dermocosmetics in acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(6):926-35.

112. De Lucas R, Moreno-Arias G, Perez-López M, Vera-Casaño Á, Aladren S, Milani M, et al. Adherence to drug treatments and adjuvant barrier repair therapies are key factors for clinical improvement in mild to moderate acne: the ACTUO observational prospective multicenter cohort trial in 643 patients. *BMC Dermatol.* 11 sept 2015;15(1):17.
113. Dréno B, Thiboutot D, Gollnick H, Finlay AY, Layton A, Leyden JJ, et al. Large-scale worldwide observational study of adherence with acne therapy. *Int J Dermatol.* 2010;49(4):448-56.
114. Tan J, Bissonnette R, Gratton D, Kerrouche N, Canosa JM. The safety and efficacy of four different fixed combination regimens of adapalene 0.1%/benzoyl peroxide 2.5% gel for the treatment of acne vulgaris: results from a randomised controlled study. *Eur J Dermatol EJD.* 1 août 2018;28(4):502-8.
115. Reducing the oral isotretinoin skin side effects: efficacy of 8% omega-ceramides, hydrophilic sugars, 5% niacinamide cream compound in acne patients - PubMed [Internet]. [cité 26 avr 2024]. Disponible sur: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.gorgone.univ-toulouse.fr/29564872/>
116. A double-blinded, randomized, vehicle-controlled study to assess skin tolerability and efficacy of an anti-inflammatory moisturizer in treatment of acne with 0.1% adapalene gel - PubMed [Internet]. [cité 26 avr 2024]. Disponible sur: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.gorgone.univ-toulouse.fr/26293170/>
117. Del Rosso JQ, Gold M, Rueda MJ, Brandt S, Winkelman WJ. Efficacy, Safety, and Subject Satisfaction of a Specified Skin Care Regimen to Cleanse, Medicate, Moisturize, and Protect the Skin of Patients Under Treatment for Acne Vulgaris. *J Clin Aesthetic Dermatol.* janv 2015;8(1):22-30.
118. Del Rosso JQ, Brandt S. The Role of Skin Care as an Integral Component in the Management of Acne Vulgaris: Part 2: Tolerability and Performance of a Designated Skin Care Regimen Using a Foam Wash and Moisturizer SPF 30 in Patients with Acne Vulgaris Undergoing Active Treatment. *J Clin Aesthetic Dermatol.* déc 2013;6(12):28-36.
119. Inui S, Aoshima H, Nishiyama A, Itami S. Improvement of acne vulgaris by topical fullerene application: unique impact on skin care. *Nanomedicine Nanotechnol Biol Med.* 1 avr 2011;7(2):238-41.
120. Mousavi SZ, Nafisi S, Maibach HI. Fullerene nanoparticle in dermatological and cosmetic applications. *Nanomedicine Nanotechnol Biol Med.* 1 avr 2017;13(3):1071-87.
121. Inui S, Aoshima H, Ito M, Kobuko K, Itami S. Inhibition of sebum production and Propionibacterium acnes lipase activity by fullerenol, a novel polyhydroxylated fullerene: potential as a therapeutic reagent for acne. *J Cosmet Sci.* 2012;63(4):259-65.
122. Rouse JG, Yang J, Ryman-Rasmussen JP, Barron AR, Monteiro-Riviere NA. Effects of Mechanical Flexion on the Penetration of Fullerene Amino Acid-Derivatized Peptide Nanoparticles through Skin. *Nano Lett.* 1 janv 2007;7(1):155-60.
123. Saric S, Notay M, Sivamani RK. Green Tea and Other Tea Polyphenols: Effects on Sebum Production and Acne Vulgaris. *Antioxidants.* mars 2017;6(1):2.
124. Yoon JY, Kwon HH, Min SU, Thiboutot DM, Suh DH. Epigallocatechin-3-Gallate Improves Acne in Humans by Modulating Intracellular Molecular Targets and Inhibiting *P. acnes*. *J Invest Dermatol.* 1 févr 2013;133(2):429-40.
125. Cong TX, Hao D, Wen X, Li XH, He G, Jiang X. From pathogenesis of acne vulgaris to anti-acne agents. *Arch Dermatol Res.* 1 juill 2019;311(5):337-49.
126. Im M, Kim SY, Sohn KC, Choi DK, Lee Y, Seo YJ, et al. Epigallocatechin-3-Gallate Suppresses IGF-I-Induced Lipogenesis and Cytokine Expression in SZ95 Sebocytes. *J Invest Dermatol.* 1 déc 2012;132(12):2700-8.
127. Chen AC, Damian DL. Nicotinamide and the skin. *Australas J Dermatol.* 2014;55(3):169-75.

128. Draelos ZD, Matsubara A, Smiles K. The effect of 2% niacinamide on facial sebum production. *J Cosmet Laser Ther Off Publ Eur Soc Laser Dermatol*. juin 2006;8(2):96-101.
129. Grange PA, Raingeaud J, Calvez V, Dupin N. Nicotinamide inhibits *Propionibacterium acnes*-induced IL-8 production in keratinocytes through the NF-kappaB and MAPK pathways. *J Dermatol Sci*. nov 2009;56(2):106-12.
130. UNGERSTEDT JS, BLOMBÄCK M, SÖDERSTRÖM T. Nicotinamide is a potent inhibitor of proinflammatory cytokines. *Clin Exp Immunol*. janv 2003;131(1):48-52.
131. Shalita AR, Smith JG, Parish LC, Sofman MS, Chalker DK. Topical nicotinamide compared with clindamycin gel in the treatment of inflammatory acne vulgaris. *Int J Dermatol*. juin 1995;34(6):434-7.
132. Walocko FM, Eber AE, Keri JE, AL-Harbi MA, Nouri K. The role of nicotinamide in acne treatment. *Dermatol Ther*. 2017;30(5):e12481.
133. Journal officiel de l'union européenne. RÈGLEMENT (UE) 2019/1966 DE LA COMMISSION [Internet]. [cité 21 mai 2024]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX%3A32019R1966>
134. Elhage KG, Yousif J, Kwa M, Gold LS. The online acne market: analyzing ingredients and price of over-the-counter acne products. *Arch Dermatol Res*. 1 nov 2023;315(9):2715-6.
135. Lu J, Cong T, Wen X, Li X, Du D, He G, et al. Salicylic acid treats acne vulgaris by suppressing AMPK/SREBP1 pathway in sebocytes. *Exp Dermatol*. 2019;28(7):786-94.
136. Arif T. Salicylic acid as a peeling agent: a comprehensive review. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 26 août 2015;8:455-61.
137. Kar BR, Tripathy S, Panda M. Comparative Study of Oral Isotretinoin Versus Oral Isotretinoin + 20% Salicylic Acid Peel in the Treatment of Active Acne. *J Cutan Aesthetic Surg*. 2013;6(4):204-8.
138. Lee HS, Kim IH. Salicylic acid peels for the treatment of acne vulgaris in Asian patients. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al*. déc 2003;29(12):1196-9; discussion 1199.
139. Sharad J. Glycolic acid peel therapy - a current review. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 11 nov 2013;6:281-8.
140. Van Scott EJ, Yu RJ. Hyperkeratinization, corneocyte cohesion, and alpha hydroxy acids. *J Am Acad Dermatol*. nov 1984;11(5 Pt 1):867-79.
141. Abels C, Kaszuba A, Michalak I, Werdier D, Knie U, Kaszuba A. A 10% glycolic acid containing oil-in-water emulsion improves mild acne: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Cosmet Dermatol*. 2011;10(3):202-9.
142. Chlebus E, Serafin M, Chlebus M. Is maintenance treatment in adult acne important? Benefits from maintenance therapy with adapalene, and low doses of alpha and beta hydroxy acids. *J Dermatol Treat*. sept 2019;30(6):568-71.
143. Kessler E, Flanagan K, Chia C, Rogers C, Glaser DA. Comparison of alpha- and beta-hydroxy acid chemical peels in the treatment of mild to moderately severe facial acne vulgaris. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al*. janv 2008;34(1):45-50; discussion 51.
144. Al-Talib H, Al-khateeb A, Hameed A, Murugaiah C. Efficacy and safety of superficial chemical peeling in treatment of active acne vulgaris. *An Bras Dermatol*. 2017;92(2):212-6.
145. Sharifi-Rad J, Salehi B, Varoni EM, Sharopov F, Yousaf Z, Ayatollahi SA, et al. Plants of the *Melaleuca* Genus as Antimicrobial Agents: From Farm to Pharmacy. *Phytother Res PTR*. oct 2017;31(10):1475-94.
146. Raman A, Weir U, Bloomfield S f. Antimicrobial effects of tea-tree oil and its major components on *Staphylococcus aureus*, *Staph. epidermidis* and *Propionibacterium acnes*. *Lett Appl Microbiol*.

- 1995;21(4):242-5.
147. Carson CF, Riley TV. Susceptibility of *Propionibacterium acnes* to the essential oil of *Melaleuca alternifolia*. *Lett Appl Microbiol*. 1 juill 1994;19(1):24-5.
148. Brand C, Ferrante A, Prager RH, Riley TV, Carson CF, Finlay-Jones JJ, et al. The water-soluble components of the essential oil of *Melaleuca alternifolia* (tea tree oil) suppress the production of superoxide by human monocytes, but not neutrophils, activated in vitro. *Inflamm Res*. 1 avr 2001;50(4):213-9.
149. Ninomiya K, Hayama K, Ishijima SA, Maruyama N, Irie H, Kurihara J, et al. Suppression of inflammatory reactions by terpinen-4-ol, a main constituent of tea tree oil, in a murine model of oral candidiasis and its suppressive activity to cytokine production of macrophages in vitro. *Biol Pharm Bull*. 2013;36(5):838-44.
150. Nogueira MNM, Aquino SG, Rossa Junior C, Spolidorio DMP. Terpinen-4-ol and alpha-terpineol (tea tree oil components) inhibit the production of IL-1 β , IL-6 and IL-10 on human macrophages. *Inflamm Res*. 1 sept 2014;63(9):769-78.
151. Ramage G, Milligan S, Lappin DF, Sherry L, Sweeney P, Williams C, et al. Antifungal, Cytotoxic, and Immunomodulatory Properties of Tea Tree Oil and Its Derivative Components: Potential Role in Management of Oral Candidosis in Cancer Patients. *Front Microbiol* [Internet]. 18 juin 2012 [cité 15 mai 2024];3. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/microbiology/articles/10.3389/fmicb.2012.00220/full>
152. Hammer KA. Treatment of acne with tea tree oil (*Melaleuca*) products: A review of efficacy, tolerability and potential modes of action. *Int J Antimicrob Agents*. 1 févr 2015;45(2):106-10.
153. Kwon HH, Yoon JY, Park SY, Min S, Suh DH. Comparison of Clinical and Histological Effects between *Lactobacillus*-Fermented *Chamaecyparis obtusa* and Tea Tree Oil for the Treatment of Acne: An Eight-Week Double-Blind Randomized Controlled Split-Face Study. *Dermatology*. 6 sept 2014;229(2):102-9.
154. Yadav N, Singh A, Chatterjee A, Belemkar S. Evaluation of efficacy and safety of perfect face gel and perfect face tablets in management of acne. *J Clin Exp Dermatol Res*. 2011;2(118):2.
155. Bassett IB, Barnetson RSC, Pannowitz DL. A comparative study of tea-tree oil versus benzoylperoxide in the treatment of acne. *Med J Aust*. 1990;153(8):455-8.
156. Dayal S, Sahu P, Sangal B, Sharma S. Role of chemical peels in postinflammatory hyperpigmentation: a comprehensive review. *Pigment Int*. déc 2019;6(2):59.
157. Burns RL, Prevost-Blank PL, Lawry MA, Lawry TB, Faria DT, Ftvenson DP. Glycolic Acid Peels for Postinflammatory Hyperpigmentation in Black Patients. *Dermatol Surg*. 1997;23(3):171-5.
158. Grover C, Reddu BS. The therapeutic value of glycolic acid peels in dermatology. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 1 janv 2003;69:148.
159. Sanadi RM, Deshmukh RS. The effect of Vitamin C on melanin pigmentation – A systematic review. *J Oral Maxillofac Pathol JOMFP*. 2020;24(2):374-82.
160. Telang PS. Vitamin C in dermatology. *Indian Dermatol Online J*. 2013;4(2):143-6.
161. Hakozaiki T, Minwalla L, Zhuang J, Chhoa M, Matsubara A, Miyamoto K, et al. The effect of niacinamide on reducing cutaneous pigmentation and suppression of melanosome transfer. *Br J Dermatol*. juill 2002;147(1):20-31.
162. Choi JM, Lew VK, Kimball AB. A single-blinded, randomized, controlled clinical trial evaluating the effect of face washing on acne vulgaris. *Pediatr Dermatol*. 2006;23(5):421-7.
163. Choi YS, Suh HS, Yoon MY, Min SU, Kim JS, Jung JY, et al. A study of the efficacy of cleansers for acne vulgaris. *J Dermatol Treat*. mai 2010;21(3):201-5.

164. Andriessen A, Jiang X, Kulthanan K, Lee CH, Sinclair R, Zhang CF. Recommendations for Using Over-The-Counter Products as Adjunctive Acne Care in Asian Phototypes: Improving Treatment Outcomes and Managing Side Effects. *J Drugs Dermatol JDD*. 1 nov 2021;20(11):1213-21.
165. Dall'oglio F, Tedeschi A, Fabbrocini G, Veraldi S, Picardo M, Micali G. Cosmetics for acne: indications and recommendations for an evidence-based approach. *G Ital Dermatol E Venereol Organo Uff Soc Ital Dermatol E Sifilogr*. févr 2015;150(1):1-11.
166. Goh CL, Wu Y, Welsh B, Abad-Casintahan MF, Tseng CJ, Sharad J, et al. Expert consensus on holistic skin care routine: Focus on acne, rosacea, atopic dermatitis, and sensitive skin syndrome. *J Cosmet Dermatol*. 2023;22(1):45-54.
167. Conforti C, Giuffrida R, Fadda S, Fai A, Romita P, Zalaudek I, et al. Topical dermocosmetics and acne vulgaris. *Dermatol Ther*. janv 2021;34(1):e14436.
168. Chularojanamontri L, Tuchinda P, Kulthanan K, Pongparit K. Moisturizers for Acne: What are their Constituents? *J Clin Aesthetic Dermatol*. mai 2014;7(5):36.
169. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. févr 2014;70(2):338-51.
170. Veraldi S, Barbareschi M, Benardon S, Schianchi R. Short contact therapy of acne with tretinoin. *J Dermatol Treat*. oct 2013;24(5):374-6.
171. Fraunfelder FW, Fraunfelder FT, Corbett JJ. Isotretinoin-associated intracranial hypertension. *Ophthalmology*. 1 juin 2004;111(6):1248-50.
172. Lazarovici C, Taillandier J. Atteintes osseuses et neuromusculaires de l'hypervitaminose A. *Rev Rhum Monogr*. 1 sept 2011;78(4):274-8.
173. VIDAL [Internet]. [cité 18 juin 2024]. Que faire en cas d'oubli de la pilule? Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/sexualite-contraception/contraception-feminine/que-faire.html>
174. Recommandations de bon usage des contraceptifs oraux. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/focus-medicaments/article/recommandations-de-bon-usage-des-contraceptifs-oraux>
175. Dutriaux N. Contraception d'urgence, délivrance et accompagnement. *Actual Pharm*. 1 déc 2022;61(621, Supplement):17-21.
176. Résumé des caractéristiques du produit - LEVONORGESTREL BIOGARAN 1,5 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 21 juin 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65357943&typedoc=R#RcpEffetsIndesirables>
177. Résumé des caractéristiques du produit - ULIPRISTAL ACETATE VIATRIS 30 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 21 juin 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65403127&typedoc=R>
178. Sécheresse oculaire, du traitement à l'orientation. *Actual Pharm*. 1 oct 2023;62(629):48-52.
179. Samimi M. Chéilites : orientation diagnostique et traitement. *Presse Médicale*. 1 févr 2016;45(2):240-50.
180. Khemis A, Desjonqueres S, Kelati A. L'évaluation du gel TGO (tri-ester de glycérol oxydé) pour la prévention et le traitement symptomatique de la chéilite chez des patients acnéiques traités par isotrétinoïne : étude pilote multicentrique. *Ann Dermatol Vénérologie*. 1 déc 2017;144(12, Supplement):S343.

181. Tasli H, Yurekli A, Gokgoz MC, Karakoc O. Effects of oral isotretinoin therapy on the nasal cavities. *Braz J Otorhinolaryngol*. 30 mars 2020;86:99-104.
182. Clere N. Prévention et traitement de la sécheresse cutanée. *Actual Pharm*. 1 mars 2016;55(554):39-41.
183. Almutairi RR, Almutairi AG, Alhallafi AF, Almudawi NA, AlSulaiman MA, Shadid AM, et al. Isotretinoin musculoskeletal side effects: a systematic review. *Dermatol Rep* [Internet]. 12 avr 2024 [cité 4 juin 2024]; Disponible sur: <https://www.pagepress.org/journals/dr/article/view/9845>
184. Résumé des caractéristiques du produit - DOXYCYCLINE ARROW 100 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 24 juin 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67164569&typedoc=R>
185. Résumé des caractéristiques du produit - LYMECYCLINE ARROW 408 mg (équivalent à 300 mg de tétracycline base), gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 24 juin 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67351818&typedoc=R>
186. Résumé des caractéristiques du produit - ERY 500 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 24 juin 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61572941&typedoc=R>
187. Résumé des caractéristiques du produit - EFFEDERM 0,05 %, crème - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 24 juin 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67020138&typedoc=R>
188. Résumé des caractéristiques du produit - ADAPALENE ZENTIVA 0,1 %, crème - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 24 juin 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67245747&typedoc=R>
189. Johnsen N, Poppens M, Cheng K. Acne excoriée: Diagnostic overview and management. *Int J Dermatol*. 2024;63(5):565-71.
190. Maurer M, Rietzler M, Burghardt R, Siebenhaar F. The male beard hair and facial skin – challenges for shaving. *Int J Cosmet Sci*. 2016;38(S1):3-9.
191. Ah-Thiane L, Nguyen JM, Khammari A, Dréno B. Lifestyle habits and impact of the Mediterranean diet on facial acne severity in French women: a case-control study. *Int J Womens Dermatol*. juin 2022;8(2):e017.
192. Qothrunnadaa T, Hasanah AN. PATCHES FOR ACNE TREATMENT: AN UPDATE ON THE FORMULATION AND STABILITY TEST. *Int J Appl Pharm*. 11 déc 2021;21-6.
193. Radan C. L'acné, de l'hygiène au camouflage. *Actual Pharm*. 1 janv 2018;57(572):48-50.
194. VIDAL [Internet]. [cité 24 juin 2024]. Les compléments alimentaires contre l'acné. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/peau-cheveux-ongles/acne/complements-alimentaires.html>
195. Fabbrocini G, Annunziata MC, D'Arco V, De Vita V, Lodi G, Mauriello MC, et al. Acne Scars: Pathogenesis, Classification and Treatment. *Dermatol Res Pract*. 2010;2010(1):893080.
196. Salameh F, Shumaker PR, Goodman GJ, Spring LK, Seago M, Alam M, et al. Energy-based devices for the treatment of Acne Scars: 2022 International consensus recommendations. *Lasers Surg Med*. 2022;54(1):10-26.
197. Jennings T, Duffy R, McLarney M, Renzi M, Heymann WR, Decker A, et al. Acne

- scarring—pathophysiology, diagnosis, prevention and education: Part I. *J Am Acad Dermatol*. 1 juin 2024;90(6):1123-34.
- 198.Nautiyal A, Wairkar S. Management of hyperpigmentation: Current treatments and emerging therapies. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2021;34(6):1000-14.
- 199.Pelletier-Louis ML. *Peelings* chimiques et prise en charge du vieillissement cutané. *Ann Chir Plast Esthét*. 1 oct 2017;62(5):520-31.
- 200.Agbai O, Hamzavi I, Jagdeo J. Laser Treatments for Postinflammatory Hyperpigmentation: A Systematic Review. *JAMA Dermatol*. 1 févr 2017;153(2):199-206.
- 201.Passeron T, Genedy R, Salah L, Fusade T, Kosiratna G, Laubach HJ, et al. Laser treatment of hyperpigmented lesions: position statement of the European Society of Laser in Dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(6):987-1005.
- 202.CRAT L. Antiacnéiques – Grossesse – Le CRAT [Internet]. 2022 [cité 8 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.lecrat.fr/6311/>
- 203.Inserm [Internet]. [cité 24 juin 2024]. Perturbateurs endocriniens · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/perturbateurs-endocriniens/>
- 204.Seité S, Rougier A, Dréno B. Enquête sur la prise en charge des patients acnéiques en France. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 1 oct 2012;139(10):611-6.
- 205.Weiden PJ, Rao N. Teaching medication compliance to psychiatric residents: placing an orphan topic into a training curriculum. *Acad Psychiatry J Am Assoc Dir Psychiatr Resid Train Assoc Acad Psychiatry*. 2005;29(2):203-10.

ANNEXES

Annexe 1: Formulaire d'accord des soins de l'isotrétinoïne per os à compléter par le médecin et la patiente avant initiation du traitement, ANSM

Formulaire d'accord de soins pour les patientes traitées par ISOTRÉTINOÏNE

Cette liste des points à vérifier doit être remplie par le dermatologue avec chaque patiente en âge de procréer, avant la prescription d'isotrétinoïne. Elle doit être signée par le dermatologue et la patiente, puis conservée dans le dossier de la patiente. Celle-ci en garde une copie, avec sa carte-patiente, afin que la liste des points à vérifier puisse également être utilisée lors des consultations de renouvellement de prescription, par le médecin traitant. **Veillez également utiliser la carte-patiente comme outil d'aide au dialogue avec votre patiente.**

FEMMES EN ÂGE DE PROCÉRER

Vous devez passer en revue les informations ci-dessous, les expliquer à la patiente et consigner la confirmation de compréhension et l'accord de soins de la patiente dans ce formulaire. **Si la réponse à l'une de ces questions est NON, l'isotrétinoïne ne doit pas être prescrite.**

MOLÉCULE PRESCRITE : ISOTRÉTINOÏNE	Le dermatologue certifie : J'ai bien expliqué cette information à ma patiente [OUI/NON]	La patiente certifie : J'ai bien compris cette information [OUI/NON]
La patiente souffre d' acné sévère résistante à des cures appropriées de traitement classique.		
Téragénécité		
La patiente comprend que l'isotrétinoïne appartient à une classe de médicaments (rétinoïdes) connus pour provoquer des anomalies congénitales graves chez l'enfant à naître et connus pour augmenter le risque de fausse-couche s'ils sont pris pendant la grossesse. Elle comprend donc qu'elle ne doit pas être enceinte pendant son traitement ni pendant 1 mois après son arrêt.		
Contraception		
La patiente comprend qu'elle doit utiliser systématiquement et correctement au moins 1 méthode de contraception hautement efficace (dont l'efficacité ne dépend pas de l'utilisatrice) telle que dispositif intra-utérin ou implant ou 2 méthodes de contraception complémentaires (si leur efficacité dépend de l'utilisatrice/eur) telles que contraceptif oral et préservatif, au moins 1 mois avant le début du traitement, pendant toute la durée du traitement et pendant au moins 1 mois supplémentaire après l'arrêt du traitement.		
La patiente comprend que le risque persiste 1 mois après l'arrêt du traitement et qu'elle ne doit pas être enceinte pendant 1 mois après l'arrêt du traitement.		
La patiente a reçu des conseils sur la contraception la plus appropriée à sa situation et s'est engagée à l'utiliser tout au long de la période à risque.		
La patiente est consciente du risque encouru en cas d'échec de la contraception.		
Tests de grossesse et prescriptions mensuelles		
La patiente comprend qu'elle doit présenter la carte-patiente à son médecin lors de chaque consultation et au pharmacien lors de chaque délivrance d'isotrétinoïne.		
La patiente comprend qu'elle doit débuter le traitement le plus tôt possible si son test de grossesse est négatif. La délivrance du traitement ne pourra avoir lieu que dans les 7 jours suivant la prescription d'isotrétinoïne.		
La première prescription d'isotrétinoïne ne peut être réalisée qu'après la vérification par le médecin de la négativité du test de grossesse pour s'assurer qu'elle n'est pas déjà enceinte avant de commencer le traitement.		
La patiente comprend qu'afin d'assurer un suivi régulier, incluant des tests de grossesse et la surveillance médicale, la prescription est limitée à 30 jours .		
La patiente comprend la nécessité et accepte de réaliser les tests de grossesse avant, pendant et après le traitement .		
La patiente comprend la nécessité de faire un test de grossesse 1 mois après l'arrêt du traitement en raison de la persistance d'isotrétinoïne dans l'organisme jusqu'à 1 mois après la dernière prise, pouvant ainsi provoquer des anomalies congénitales graves chez un bébé à naître si une grossesse survenait.		
Les méthodes contraceptives et les résultats des tests de grossesse sont notés dans le tableau des consultations de la patiente (inclus dans la carte-patiente).		
La patiente a reçu une copie des documents éducatifs (carte-patiente et brochure d'information).		
La patiente sait qu'elle doit contacter son médecin si elle a des relations sexuelles non protégées, si elle n'a pas ses règles, si elle découvre qu'elle est enceinte, ou si elle pense être enceinte pendant la période à risque.		
Si une grossesse survient , le traitement doit être arrêté et la patiente doit être adressée à un médecin expert spécialisé ou expérimenté en tératologie pour avis.		
Autres Précautions		
La patiente comprend que son traitement par l'isotrétinoïne lui a été prescrit pour son usage personnel et qu'il ne doit pas être partagé avec d'autres personnes.		
La patiente comprend qu'elle ne doit pas faire de don de sang pendant le traitement avec l'isotrétinoïne et le mois suivant l'arrêt en raison du risque potentiel pour le fœtus d'une femme enceinte recevant la transfusion.		
NOM DE LA PATIENTE :	DATE ET SIGNATURES :	

La signature d'un parent ou du tuteur légal est nécessaire si la patiente est âgée de moins de 18 ans.

Les grossesses survenues pendant le traitement et au cours du mois qui suit l'arrêt du traitement doivent être signalées au titulaire d'AMM [coordonnées du département de pharmacovigilance de chaque laboratoire dans le tableau ci-dessous], qui vous contactera pour enregistrer la grossesse et suivre son évolution.

DÉNOMINATION	Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché
Acnetrait® G6 5 mg, 10 mg, 20 mg, capsule molle Acnetrait® 40 mg capsule molle	LABORATOIRE ARROW GENERIQUES Information médicale et Pharmacovigilance – Tel : 04 72 71 63 97
Contracné® G6 5 mg, 10 mg, 20 mg, capsule molle Contracné® 40 mg, capsule molle	LABORATOIRES BAILLEUL Information médicale et Pharmacovigilance – Tél : 01 56 33 11 11
Curacné® G6 5 mg, 10 mg, 20 mg, capsule molle Curacné® 40 mg, capsule molle	PIERRE FABRE DERMATOLOGIE - Information médicale - Tel (n°vert) : 0 800 326 326 • Pharmacovigilance – Tel : 01 49 10 96 18
Procuta® G6 5 mg, 10 mg, 20 mg, capsule molle Procuta® 40 mg, capsule molle	LABORATOIRES EXPANSCIENCE Information médicale et Pharmacovigilance – Tél (N° Vert) : 0800 10 20 05

CACHET DU DERMATOLOGUE :

06/11/18 00 000 225062 - Décembre 2018

Annexe 2: Carte-patiente de l'isotrétinoïne à faire remplir par le médecin lors de la prescription et le pharmacien lors de la délivrance, ANSM

CARTE PATIENTE

**POUR LA PATIENTE TRAITÉE
PAR ISOTRÉTINOÏNE ORALE
(ISOTRÉTINOÏNE ACNÉTRAIT® /
CONTRACNÉ® / CURACNÉ® /
PROCUTA®)**

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



**Vidéo
à regarder**

NOM DE LA PATIENTE :

TÉLÉPHONE :



EARLY INTERVENTION

FOR CHILDREN IN RISK OF

LANGUAGE DELAY

Children with language impairment (LI) are at risk of developing reading and writing difficulties. Early identification and intervention can help to reduce the risk of these difficulties. This document provides information on the signs and symptoms of LI and the early intervention services available for children in risk of LI.

What is language impairment?

LI is a condition where a child has difficulty understanding and using language. It can affect a child's ability to hear, understand, use and produce language. LI can be caused by a variety of factors, including hearing loss, brain injury, and genetic factors.

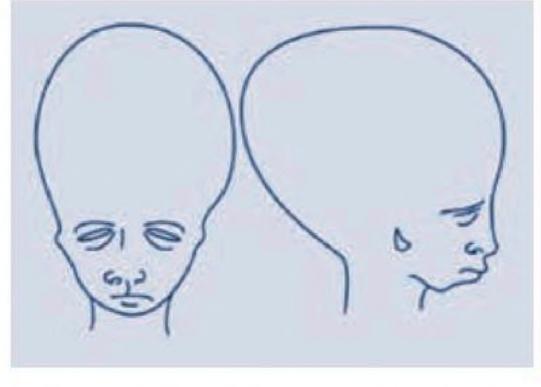
Children with LI may have difficulty understanding and using language in a way that is appropriate for their age. They may have difficulty understanding and using language in a way that is appropriate for their age. They may have difficulty understanding and using language in a way that is appropriate for their age.

Children with LI may have difficulty understanding and using language in a way that is appropriate for their age. They may have difficulty understanding and using language in a way that is appropriate for their age. They may have difficulty understanding and using language in a way that is appropriate for their age.

Children with LI may have difficulty understanding and using language in a way that is appropriate for their age. They may have difficulty understanding and using language in a way that is appropriate for their age. They may have difficulty understanding and using language in a way that is appropriate for their age.

Children with LI are at risk of developing reading and writing difficulties. Early identification and intervention can help to reduce the risk of these difficulties. This document provides information on the signs and symptoms of LI and the early intervention services available for children in risk of LI.

Children with LI are at risk of developing reading and writing difficulties. Early identification and intervention can help to reduce the risk of these difficulties. This document provides information on the signs and symptoms of LI and the early intervention services available for children in risk of LI.



Children with LI are at risk of developing reading and writing difficulties. Early identification and intervention can help to reduce the risk of these difficulties. This document provides information on the signs and symptoms of LI and the early intervention services available for children in risk of LI.

CE QUE VOUS DEVEZ FAIRE SI VOUS ÊTES EN ÂGE D'AVOIR DES ENFANTS :

Au moins un mois avant l'initiation du traitement, pendant toute sa durée et pendant au moins un mois après l'arrêt du traitement :

- **Vous ne devez pas débiter une grossesse ;**
- **Vous devez utiliser :**
 - **Au moins une méthode de contraception très fiable** (par exemple, un dispositif intra-utérin ou un implant contraceptif),
 - **Ou correctement, deux méthodes efficaces qui fonctionnent différemment** (par exemple, une pilule hormonale et un préservatif).

Vous devez régulièrement effectuer des visites de suivi et des tests de grossesse sanguins :

- Avant de commencer le traitement, vous devez effectuer un test de grossesse sanguin, qui doit être négatif.

- Pour s'assurer que vous n'êtes pas enceinte pendant le traitement, votre médecin vous prescrira un test de grossesse sanguin mensuel. Vous devrez effectuer ce test dans les 3 jours précédant votre consultation pour le renouvellement de votre traitement.
- Un mois après l'arrêt du traitement, vous devrez également effectuer un dernier test de grossesse sanguin.

Chaque mois, vous devez aller chercher votre médicament à la pharmacie dans les 7 jours qui suivent sa prescription.

Ce médicament vous a été prescrit pour votre usage personnel, **ne le donnez à personne d'autre et rapportez les capsules d'isotrétinoïne inutilisées à la pharmacie.**

Ne donnez pas votre sang pendant la durée du traitement et pendant 1 mois après l'arrêt de celui-ci.

▼ **Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez.**

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES

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 portail de signalement des événements sanitaires

indésirables du ministère chargé de la santé <https://signalement.social-sante.gouv.fr>

Pour plus d'information, consulter la rubrique "Déclarer un effet indésirable" sur le site Internet de l'ANSM : <https://ansm.sante.fr>

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

TABLEAU DES CONSULTATIONS ET DES DÉLIVRANCES

Veillez utiliser ce tableau pour répertorier les dates de vos consultations avec votre médecin ainsi que les dates de délivrance de votre médicament par votre pharmacien :

MEDECIN PRESCRIPTEUR	Date de la consultation	Contraception utilisée	Date et résultat du test de grossesse	Signature et cachet du médecin	Date de la prochaine consultation	PHARMACIEN	
						Nom de la spécialité délivrée	Date de la délivrance et cachet de la pharmacie
			<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif Date :				
			<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif Date :				
			<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif Date :				
			<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif Date :				
			<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif Date :				
			<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif Date :				
			<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif Date :				
			<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif Date :				
			<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif Date :				

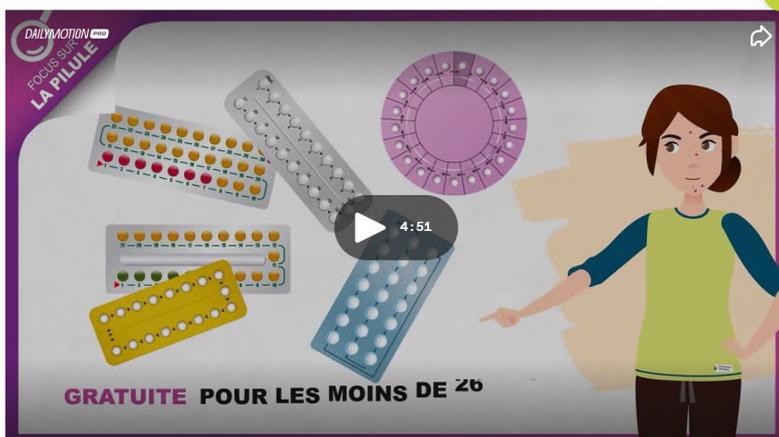
Annexe 3: QR code disponible sur les boîtes contenant de l'isotrétinoïne per os et vidéos vers lesquelles il renvoie



Troubles d'ordre psychique et risque en cas de grossesse sous isotrétinoïne



Précautions à prendre en matière de contraception lors d'un traitement par isotrétinoïne



L'ACNÉ SÉVÈRE: PHYSIOPATHOLOGIE, TRAITEMENTS ET PRISE EN CHARGE PAR LE PHARMACIEN D'OFFICINE

RÉSUMÉ

D'apparence bénigne, l'acné sévère engendre des complications non négligeables pour le patient avec des conséquences psychologiques et un risque cicatriciel important. Trois principaux mécanismes physiopathologiques sont à l'origine de son apparition: l'hyperséborrhée, l'hyperkératinisation de l'épiderme et enfin l'inflammation entretenue par *Cutibacterium acnes*. Le traitement de l'acné sévère cible directement ces mécanismes et repose par un traitement per os par antibiothérapie ou isotrétinoïne et par l'utilisation conjointe et complémentaire de dermo-cosmétiques aux actifs adaptés. Le pharmacien d'officine occupe une place stratégique dans la prise en charge des patients, plus particulièrement ceux sous isotrétinoïne, en garantissant le respect des règles de délivrance et en limitant ses effets indésirables par le rappel des règles hygiéno-diététiques, du conseil associé et l'adoption d'une routine de la peau appropriée grâce à orientation vers les dermo-cosmétiques adéquats. Le pharmacien intervient à la fois pendant la phase d'attaque du traitement en garantissant l'observance des médicaments par ses conseils avisés et également en phase d'entretien afin de maintenir la pérennité de l'action du traitement, éviter les rechutes et lutter contre les complications.

MOTS-CLÉS : acné, acné sévère, physiopathologie, médicaments, isotrétinoïne, hyperpigmentation post-inflammatoire, dermo-cosmétiques, hygiène de la peau, pharmacien, conseils, officine

SEVERE ACNE: PATHOPHYSIOLOGY, TREATMENTS, AND MANAGEMENT BY THE COMMUNITY PHARMACIST

SUMMARY

Although seemingly benign, severe acne can cause significant complications for the patient, with psychological consequences and a significant risk of scarring. Three main physiopathological mechanisms are at the origin of its appearance: hyperseborrhea, hyperkeratinization of the epidermis, and finally inflammation maintained by *Cutibacterium acnes*. The treatment of severe acne directly targets these mechanisms and is based on oral treatment with antibiotics or isotretinoin, and the combined use and complementary of dermo-cosmetics with suitable active ingredients. The community pharmacist occupies a strategic place in the care of patients, particularly those on isotretinoin, by guaranteeing compliance with the rules of dispensing and limiting its undesirable effects by reminding them of hygienic and dietary rules, the associated advice, and the adoption of an appropriate skin routine thanks to guidance towards the appropriate dermo-cosmetics. The pharmacist plays a crucial role both during the attack phase of the treatment, by guaranteeing compliance with medications through his wise advice, and also in the maintenance phase, in order to maintain the sustainability of the action of the treatment, avoid relapses, and fight against complications.

KEYWORDS: acne, severe acne, medications, isotretinoin, post-inflammatory hyperpigmentation, dermo-cosmetics, skin care, pharmacist, advice, pharmacy

DISCIPLINE administrative : Pharmacie

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :
UFR Sciences Pharmaceutiques, Toulouse III
35, chemin des maraîchers
31062 Toulouse cedex

Directeur de thèse : Mme Cabou Cendrine