

UNIVERSITE DE NANTES  
FACULTE DE PHARMACIE

---

ANNEE 2011

N°

THESE  
pour le  
DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE  
par  
**Melle Céline RANVIN**

---

Présentée et soutenue publiquement le 30 juin 2011

Quel est le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge globale de l'acné polymorphe juvénile ?

**Président :**

Mme Céline Couteau, Maître de conférences en Cosmétologie

**Directeur de thèse :**

Mme Laurence Coiffard, Professeur en Cosmétologie

**Membre du jury :** Mme Rosalie Goizet, Pharmacien

# SOMMAIRE

## INTRODUCTION

PARTIE A : RAPPELS PHYSIOLOGIQUES CONCERNANT LA PEAU .....	11
1- Introduction .....	12
1-1- La peau : l'organe de revêtement du corps .....	12
1-2- La peau : une architecture complexe.....	12
2- L'épiderme.....	13
2-1- Structure de l'épiderme .....	13
2-2- Les quatre types de cellules de l'épiderme.....	14
2-2-1- Les kératinocytes (du grec <i>kéras</i> , corne) .....	14
2-2-2- Les mélanocytes (du grec <i>mélas</i> , noire) .....	14
2-2-3- Les cellules de Langerhans.....	15
2-2-4- Les cellules de Merkel.....	15
2-3- Les quatre couches cellulaires de l'épiderme .....	15
2-3-1- La couche basale ou germinative ou <i>Stratum germinativum</i> .....	15
2-3-2- La couche malpighienne ou épineuse ou <i>Stratum spinosum</i> .....	15
2-3-3- La couche granuleuse ou <i>Stratum granulosum</i> .....	16
2-3-4- La couche cornée ou <i>Stratum corneum</i> .....	16
3- La jonction dermo-épidermique et le derme.....	16
3-1- La jonction dermo-épidermique .....	16
3-2- Le derme .....	17
3-2-1- Les cellules fixes : les fibroblastes.....	17
3-2-2- Les cellules mobiles : les macrophages, lymphocytes et granulocytes éosinophiles .....	17
3-2-3- Les fibres de collagène.....	17
3-2-4- Les fibres d'élastine .....	18
3-2-5- La substance fondamentale.....	18
4- L'hypoderme .....	18

5- Les glandes sudoripares .....	19
5-1- Les glandes sudoripares eccrines.....	19
5-1-1- Distribution .....	19
5-1-2- Structure générale .....	19
5-1-3- Fonction .....	20
5-2- Les glandes sudoripares apocrines .....	20
5-2-1- Distribution .....	20
5-2-2- Structure générale .....	20
5-2-3- Fonction .....	21
6- Les glandes sébacées et le follicule pilosébacé.....	21
6-1- Distribution .....	21
6-2- Structure et fonctionnement de la glande sébacée .....	22
6-2-1- Structure .....	22
6-2-2- Fonctionnement .....	22
6-3- Structure du follicule pilosébacé.....	23
6-3-1- Les différents types de follicules pilosébacés.....	23
6-3-2- Structure du follicule sébacé .....	24
6-4- Composition chimique du sébum .....	24
6-5- Les rôles du sébum.....	25
<b>PARTIE B : EPIDEMIOLOGIE ET PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ACNE.....</b>	<b>26</b>
1- Rappels épidémiologiques .....	27
1-1- Prévalence de l'acné .....	27
1-2- Description de l'acné.....	30
1-3- Localisation des lésions acnéiques.....	30
1-4- Histoire naturelle de l'acné.....	31
1-5- Prise en charge de l'acné .....	31
2- La pathogénie .....	31

2-1- L'hyperséborrhée .....	31
2-1-1- Rôle des androgènes.....	32
2-1-2- Rôle de la substance P .....	35
2-1-3- Rôle des récepteurs PPAR.....	35
2-1-4- Rôle des récepteurs au CRH ( <i>Corticotropin Releasing Hormone</i> ) et à l' $\alpha$ MSH ( $\alpha$ <i>Melanocyte Stimulating Hormone</i> ) .....	35
2-1-5- Rôle des récepteurs à l'IGF ( <i>Insuline Growth Factor</i> ) .....	35
2-1-6- Rôle des récepteurs à l'histamine.....	36
2-2- L'hyperkératinisation de l'épithélium de l'infra-infundibulum.....	36
2-2-1- Définition .....	36
2-2-2- Origines de l'hyperkératinisation.....	36
2-2-2-1- Anomalies du métabolisme intra-kératinocytaire des androgènes .....	36
2-2-2-2- Augmentation in situ de la production d'interleukine 1 $\alpha$ .....	37
2-2-2-3- Modification de l'expression de certaines intégrines kératinocytaires .....	37
2-2-2-4- Modification de la composition lipidique du sébum.....	37
2-3- L'inflammation folliculaire .....	38
2-3-1- Rappels sur la flore cutanée .....	38
2-3-2- Description générale de la flore cutanée du sujet acnéique .....	39
2-3-3- Mécanismes d'action de <i>Propionibacterium acnes</i> .....	39
3- La clinique.....	40
3-1- Les lésions élémentaires de l'acné.....	40
3-1-1- L'hyperséborrhée.....	40
3-1-2- Les lésions rétentionnelles .....	41
3-1-2-1- Le microcomédon infraclinique.....	41
3-1-2-2- Le comédon fermé ou microkyste ou « point blanc ».....	41
3-1-2-3- Le comédon ouvert ou « point noir ».....	42
3-1-3- Les lésions inflammatoires.....	43
3-1-3-1- Les lésions inflammatoires superficielles : les papules et les pustules .....	43

3-1-3-2- Les lésions inflammatoires profondes : les nodules.....	45
3-1-4- Les cicatrices d'acné .....	45
3-1-4-1- Les cicatrices atrophiques .....	45
3-1-4-2- Les cicatrices hypertrophiques.....	48
3-1-4-3- Les macules érythémateuses et pigmentées .....	49
3-2- Les différents types d'acné rencontrés chez l'adolescent .....	50
3-2-1- Les formes communes.....	50
3-2-1-1- L'acné rétentionnelle.....	50
3-2-1-2- L'acné polymorphe juvénile .....	51
3-2-2- Les formes sévères d'acné.....	56
3-2-2-1- L'acné conglobata ou acné nodulaire grave.....	56
3-2-2-2- L'acné fulminante .....	58
3-2-3- Le cas particulier des acnés induites .....	59
3-2-3-1- L'acné iatrogène .....	59
3-2-3-2- L'acné cosmétique.....	61
3-3- Diagnostic différentiel.....	61
<b>PARTIE C : LES TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX DE L'ACNE.....</b>	<b>64</b>
1- L'algorithme thérapeutique de l'acné.....	65
1-1- Intérêt .....	65
1-2- Présentation.....	65
2- Les traitements topiques.....	68
2-1- Les traitements topiques sur prescription médicale .....	68
2-1-1- Les rétinoïdes locaux .....	68
2-1-1-1- Mécanismes d'action.....	68
2-1-1-2- Formes galéniques et spécialités.....	69
2-1-1-3- Posologies, modalités d'utilisation, effets indésirables, précautions d'emploi, contre-indications .....	70
2-1-2- Le peroxyde de benzoyle .....	73

2-1-2-1- Mécanismes d'action.....	73
2-1-2-2- Formes galéniques et spécialités.....	73
2-1-2-3- Posologie, modalités d'utilisation, effets indésirables, précautions d'emploi, contre-indications .....	74
2-1-2-4-Epiduo® ou l'association du peroxyde de benzoyle à un rétinoïde local .....	76
2-1-3- Les antibiotiques locaux .....	77
2-1-3-1- Mécanismes d'action.....	77
2-1-3-2- Formes galéniques et spécialités.....	77
2-1-3-3- Posologie, modalités d'utilisation, effets indésirables, précautions d'emploi.....	78
2-1-3-4- Antibiotrex® et Erylik® ou l'association de l'érythromycine à un rétinoïde local (isotrétinoïne ou trétinoïne).....	80
2-1-4- L'acide azélaïque.....	80
2-1-4-1- Mécanismes d'action.....	80
2-1-4-2- Formes galéniques et spécialités.....	80
2-1-4-3- Posologie, effets indésirables, précautions d'emploi.....	81
2-2- Les traitements topiques disponibles sans ordonnance.....	82
2-2-1- Formes galéniques et spécialités .....	82
2-2-2- Posologie, modalités d'utilisation, effets indésirables, précautions d'emploi, contre-indications .....	82
2-2-2 1-Posologie.....	82
2-2-2-2- Modalités d'utilisation.....	83
3- Les traitements systémiques.....	84
3- Les traitements systémiques.....	84
3-1- Les traitements systémiques sur prescription médicale .....	84
3-1-1- Les classes d'antibiotiques utilisés .....	84
3-1-1-1- Les cyclines .....	84
3-1-1-2- Les macrolides .....	89
3-1-2- Les traitements hormonaux.....	92
3-1-2-1-Les contraceptifs estroprogestatifs à activité anti-androgénique .....	92

3-1-2-2-L'acétate de cyprotérone : un anti-androgène vrai .....	97
3-1-3- L'isotrétinoïne, une prise en charge particulière pour une molécule particulière.....	99
3-1-3-1- Mécanismes d'action.....	100
3-1-3-2- Formes galéniques et spécialités.....	100
3-1-3-3- Posologies, modalités d'utilisation, effets indésirables, interactions médicamenteuses, précautions d'emploi, contre-indications.....	101
3-2- Le gluconate de zinc : un traitement systémique disponible sans ordonnance.....	122
3-2-1-Mécanismes d'action.....	122
3-2-2- Formes galéniques et spécialités.....	122
3-2-3 - Posologies, modalités d'utilisation, effets indésirables, interactions médicamenteuses, précautions d'emploi, contre-indications .....	123
3-2-3-1- Posologie .....	123
3-2-3-2-Modalités d'utilisation.....	123
3-2-3-3- Effets indésirables .....	124
3-2-3-4- Interactions médicamenteuses .....	124
3-2-3-5- Précautions d'emploi.....	124
3-2-3-6- Contre-indications .....	125
PARTIE D : LA DERMOCOSMETOLOGIE ET L'ACNE .....	126
1- Les actifs contenus dans les produits d'hygiène ou de soin .....	127
1-1- Les actifs matifiants.....	127
1-2- Les actifs séborégulateurs.....	127
1-3- Les actifs antibactériens.....	128
1-4- Les actifs kératorégulateurs et kératolytiques .....	129
1-4-1- Les Alpha Hydroxy Acides (AHA).....	129
1-4-2- Les dérivés de la vitamine A .....	129
1-4-3- Les Béta Hydroxy Acides (BHA).....	130
1-5- Les actifs « anti-inflammatoires » .....	130
1-6- Les actifs apaisants.....	130

1-7- Les actifs hydratants et relipidants .....	130
2- Les principaux produits d'hygiène .....	131
2-1- Définition.....	131
2-2- Les savons .....	131
2-3- Les pains dermatologiques ou « savons sans savon » ou syndets.....	132
2-4- Les laits de toilette .....	134
2-5- Les solutions micellaires.....	134
2-6- Les lotions .....	135
3- Les principaux produits de soin.....	136
3-1- Les produits de soin des peaux hyperséborrhéiques.....	136
3-2- Les produits de soin des peaux présentant une acné rétentionnelle.....	138
3-3- Les produits de soin des peaux présentant une acné polymorphe juvénile éventuellement traitée par un antibiotique local ou oral ou par un traitement hormonal ou par du gluconate de zinc.....	139
3-4- Les produits de soin des peaux présentant une acné polymorphe juvénile traitée par un rétinoïde topique ou du peroxyde de benzoyle ou de l'isotrétinoïne orale .....	140
4- Les principaux produits complémentaires .....	142
4-1- Les soins localisés.....	142
4-2- Le maquillage médical correcteur.....	145
4-2-1-Première étape : neutraliser les imperfections.....	145
4-2-2- Deuxième étape : corriger et unifier .....	147
4-2-3- Troisième étape : fixer et « sublimer ».....	149
4-3- La photoprotection externe .....	149
4-3-1- La photoprotection vestimentaire.....	149
4-3-2- Les produits de protection solaire .....	150
4-3-2-1- La composition .....	150
4-3-2-2- Les qualités physico-chimiques .....	151
4-3-2-3- Les coefficients de protection : le Sun Protection Factor (ou SPF) et le Facteur de Protection UVA (ou FP-UVA) .....	152

4-3-2-4-L'évaluation de la résistance à l'eau.....	152
4-3-2-5- L'efficacité réelle des produits de protection solaire.....	152
4-3-2-6-Utilisation pratique des produits de solaire chez les sujets acnéiques.....	153

CONCLUSION

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

## INTRODUCTION

L'acné polymorphe juvénile, encore appelée acné vulgaire, est une maladie inflammatoire chronique du follicule pilo-sébacé survenant au moment de la puberté et disparaissant à 25 ans. C'est une pathologie cutanée extrêmement fréquente, affectant les trois quarts des adolescents. Le pharmacien d'officine y est donc fréquemment confronté au comptoir que ce soit dans le cadre de la délivrance d'ordonnances ou lors de demandes spontanées de conseils.

Bien que sans retentissement fonctionnel au sens médical du terme, l'acné est susceptible de graves conséquences esthétiques, psychologiques et sociales puisque d'une part, elle atteint le visage et est donc difficile à dissimuler et que, d'autre part, elle survient à l'adolescence, période de la vie où le jeune est à la recherche de son identité et de sa place au sein de la société. L'acné nécessite donc une prise en charge globale par l'ensemble des professionnels de santé dont notamment le pharmacien d'officine.

L'objet de cette thèse est d'apporter une information claire et complète au pharmacien d'officine afin de l'orienter dans son rôle de conseil. Après une première partie rappelant la physiologie de la peau, l'épidémiologie et la physiopathologie de l'acné seront détaillées et illustrées. Puis, les traitements médicamenteux seront exposés. Enfin, la dernière partie de ce travail traitera de la dermocosmétologie qui doit, de façon indispensable, être associée aux traitements médicamenteux dans la prise en charge globale de l'acné. Le développement de l'ensemble de ces points fondamentaux, permettra, ainsi, au pharmacien de proposer une meilleure prise en charge du patient acnéique, à l'officine.

**PARTIE A : RAPPELS PHYSIOLOGIQUES  
CONCERNANT LA PEAU**

# 1- Introduction

## 1-1- La peau : l'organe de revêtement du corps

La peau, bien qu'elle soit l'organe le plus étendu de l'organisme (2m<sup>2</sup>), constitue beaucoup plus qu'un simple organe de revêtement du corps.

En effet, elle constitue un organe complexe dont le fonctionnement a deux finalités :

- la première, assurer la communication entre notre propre organisme et le milieu environnant ;
- la deuxième, protéger notre organisme des agressions extérieures [1,2,3].

## 1-2- La peau : une architecture complexe

Sur un plan structural, la peau (figure 1) est constituée de trois tissus superposés :

- l'épiderme (du grec *epi*, dessus et *derma*, la peau), tissu le plus externe : épithélium de revêtement de 0,1 à 1 millimètres d'épaisseur, dont la fonction principale est la protection de l'organisme contre les agressions extérieures.
- le derme, tissu intermédiaire : tissu conjonctif de 1 à 4 millimètres d'épaisseur, dont les fonctions sont celles de soutien et de nutrition.
- l'hypoderme (du grec *hypo*, en dessous et *derma*, la peau) : tissu le plus profond, couche de tissu adipeux dont l'une des fonctions consiste à assurer la plasticité de la peau.

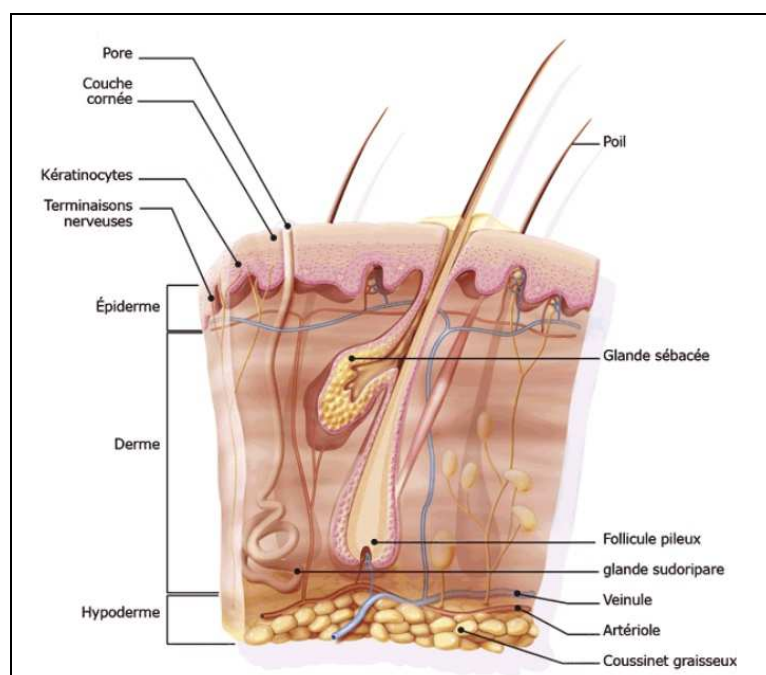


Figure 1 : Structure de la peau [4].

Enfin dans la peau se trouvent des annexes cutanées :

- les glandes sudoripares et sébacées qui correspondent à des invaginations dans l'épiderme et le derme ;
- les poils et les ongles qui constituent les phanères [1,2,3,5]

## 2- L'épiderme

### 2-1- Structure de l'épiderme

L'épiderme est un épithélium de revêtement :

- pavimenteux car il est constitué, au niveau de sa couche superficielle, de cellules aplaties en forme de pavé ;
- stratifié car il est constitué de plusieurs assises cellulaires ;
- kératinisé car il synthétise une protéine particulière : la kératine.

Il est constitué de quatre couches cellulaires (figure 2) dans lesquelles se trouvent quatre types de cellules.

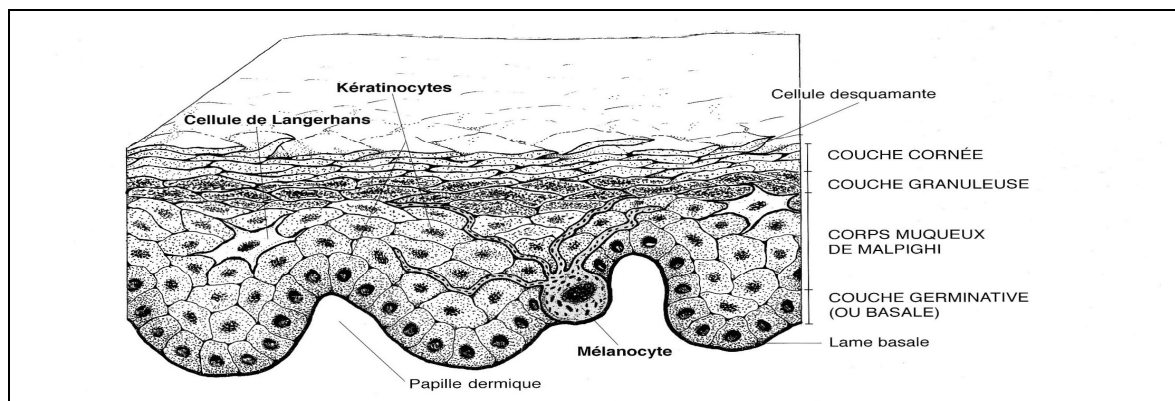


Figure 2 : Structure de l'épiderme [2].

Ces quatre couches de l'épiderme s'organisent en :

- couche germinative ou basale ou *Stratum germinativum* (couche la plus profonde) ;
- couche malpighienne ou épineuse ou *Stratum spinosum* ;
- couche granuleuse ou *Stratum granulosum* ;
- couche cornée ou *Stratum corneum* (couche la plus superficielle) [1].

## 2-2- Les quatre types de cellules de l'épiderme

### 2-2-1- Les kératinocytes (du grec *kéras*, corne)

Ce sont des cellules capables de se différencier en fabriquant de la kératine, selon un processus appelé kératinisation, qui dure environs trois semaines. Elles s'organisent ainsi en quatre couches superposées (figure 3) ayant chacune leur spécificité.

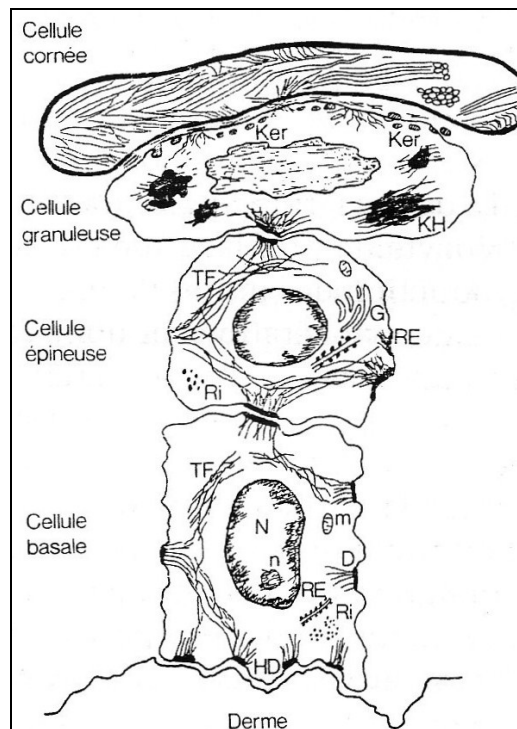


Figure 3 : Processus de kératinisation [1].

La kératine est une protéine particulière, fibreuse, insoluble dans l'eau et résistante qui confère aux kératinocytes, et par conséquent à l'épiderme sa fonction de protection.

Les kératinocytes représentent 80% de la population cellulaire de l'épiderme [1,3].

### 2-2-2- Les mélanocytes (du grec *mélas*, noire)

Ce sont des cellules capables de synthétiser des pigments jaune rouge appelés phéomélanines ou des pigments brun noir appelés eumélanines, sous formes de granules appelés mélanosomes et de transmettre ces mélanosomes aux kératinocytes.

Les mélanines sont des pigments photoprotecteurs susceptibles d'absorber les rayons UV du soleil non réfléchis à la surface de la peau afin de protéger les cellules dont l'ADN est sensible à ce type de rayonnement.

Les mélanocytes représentent environ 13% de la population cellulaire de l'épiderme et sont répartis au niveau de la couche basale de l'épiderme [1,2,3,5].

### **2-2-3- Les cellules de Langerhans**

Ce sont des cellules capables de capturer les antigènes, d'en réaliser l'endocytose et de les réexprimer à leur surface afin d'activer les lymphocytes T et ainsi d'assurer la défense immunologique de la peau contre les agressions extérieures.

Les cellules de Langerhans représentent 3 à 5% de la population cellulaire de l'épiderme et sont localisées préférentiellement au niveau de la couche malpighienne [3,5].

### **2-2-4- Les cellules de Merkel**

Ce sont des cellules neuroépithéliales capables de jouer le rôle de mécanorécepteurs.

En effet, leurs prolongements cytoplasmiques infiltrés entre les kératinocytes enregistrent les moindres vibrations à l'intérieur de l'épiderme et les transmettent aux terminaisons nerveuses concernées.

Les cellules de Merkel constituent la quatrième population cellulaire de l'épiderme et sont localisées au niveau de la couche basale de l'épiderme où elles se trouvent dispersées ou regroupées en amas appelés alors corpuscules de Merkel [1,3].

## **2-3- Les quatre couches cellulaires de l'épiderme**

### **2-3-1- La couche basale ou germinative ou *Stratum germinativum***

Elle est implantée sur la membrane basale, mince couche extracellulaire épousant la forme des papilles dermiques, et est constituée d'une seule couche de cellules cylindriques (kératinocytes dont environ 50% sont en mitose, mélanocytes et cellules de Merkel) [1,2,5].

### **2-3-2- La couche malpighienne ou épineuse ou *Stratum spinosum***

Elle est implantée immédiatement sur la couche basale et est constituée de 5 à 6 couches de cellules polyédriques s'aplatissant au fur et à mesure que l'on atteint les couches les plus superficielles [2].

### **2-3-3- La couche granuleuse ou *Stratum granulosum***

Elle est implantée immédiatement sur la couche malpighienne et est constituée de 3 à 5 couches de kératinocytes fusiformes.

Elle constitue le lieu de fabrication de deux sortes de granulations : les granulations de kératohyaline et les corps d'Odland (ou kératinosomes) qui sont responsables des caractères physicochimiques de la couche cornée.

En effet, les granulations de kératohyaline sont constituées de profilaggrine, molécule précurseur de la filaggrine (filament aggregating protéine) et sont donc responsables de l'agrégation des cellules entre elles dans la couche cornée.

Quant aux corps d'Odland, ils sont responsables de la libération, lors du stade terminal de kératinisation, des lipides constituant le ciment intercellulaire de la couche cornée [2,5].

### **2-3-4- La couche cornée ou *Stratum corneum***

Elle est implantée immédiatement sur la couche granuleuse et est constituée de 4 à 20 couches (20 couches au niveau de la peau du dos ou de l'abdomen) de kératinocytes particuliers dépourvus de noyau, d'organites cytoplasmiques, de granulations de kératohyaline et presque exclusivement constitués de kératine. Ces cellules particulières sont appelées cornéocytes.

Cette couche associe donc un ensemble de cellules, sans noyau mais fonctionnelles, réunies par un ciment et assure ainsi la fonction de barrière de l'épiderme [2,5].

## **3- La jonction dermo-épidermique et le derme**

### **3-1- La jonction dermo-épidermique**

La jonction dermo-épidermique (JDE) se situe sous la couche basale et est constituée d'une membrane basale et de plusieurs couches de substances (glycoprotéines de structure, collagène de type IV) qui épousent les papilles dermiques.

Elle permet l'adhérence entre l'épiderme et le derme et constitue une surface d'échange considérable entre les deux tissus [1,5].

## **3-2- Le derme**

Le derme est un tissu conjonctif, puisqu'il est constitué de cellules séparées par une matrice extracellulaire, fibreux puisqu'il est constitué de fibres de collagène et d'élastine.

Ses fonctions sont des fonctions de soutien puisqu'il constitue le support solide de la peau et des fonctions de nutrition puisque les éléments nutritifs de l'épiderme, tissu ne contenant pas de vaisseaux sanguins, proviennent par transsudation des vaisseaux capillaires du derme.

Le derme est constitué de cellules fixes (fibroblastes) et mobiles (macrophages, lymphocytes, granulocytes éosinophiles), de différentes fibres (fibres de collagène et fibres d'élastine) et d'une substance fondamentale [1,2,3].

### **3-2-1- Les cellules fixes : les fibroblastes**

Ce sont les cellules responsables de la synthèse du collagène, de l'élastine, des glycoprotéines de structure et de la substance fondamentale et de l'entretien de ce matériel extracellulaire [1].

### **3-2-2- Les cellules mobiles : les macrophages, lymphocytes et granulocytes éosinophiles**

Ce sont des cellules qui participent à la défense de l'organisme et à la surveillance immunitaire [1,2].

### **3-2-3- Les fibres de collagène**

Les molécules élémentaires de tropocollagène, synthétisées à l'intérieur des fibroblastes, s'auto-organisent en fibrilles de collagène à l'extérieur des fibroblastes puis en fibres de collagène.

Le collagène constitue la protéine la plus importante du corps humain (20 à 30% des protéines chez l'adulte) et confère à la peau sa résistance [2,5].

### **3-2-4- Les fibres d'élastine**

Les molécules élémentaires de tropoélastine, synthétisées à l'intérieur des fibroblastes, se polymérisent à l'extérieur et en présence d'une glycoprotéine de structure (la fibrilline), en fibres d'élastine puis s'organisent en faisceaux.

L'élastine est la protéine qui confère à la peau son élasticité [1,5].

### **3-2-5- La substance fondamentale**

La substance fondamentale est constituée d'eau, de sels minéraux, d'un glycosaminoglycane particulier capable de fixer l'eau (l'acide hyaluronique) et de protéoglycanes ou mucopolysaccharides (association d'une protéine porteuse et d'un glycosaminoglycane tel que la chondroïtine-sulfate) capables de capter les molécules d'eau et de constituer un gel, réservoir d'eau pour la peau [2,5].

## **4- L'hypoderme**

L'hypoderme est relié à la partie inférieure du derme par des expansions de fibres de collagène et de fibres d'élastine.

C'est un tissu conjonctif lâche possédant la même structure que le derme et dans lequel on trouve des cellules particulières dont l'espace intracellulaire est rempli d'une large vacuole remplie de triglycérides (les adipocytes), des fibroblastes particuliers précurseurs des adipocytes (les préadipocytes), des fibres de collagène et de la substance fondamentale.

Ce tissu a essentiellement une fonction d'amortisseur des chocs et de protection du froid par isolation mais il joue également le rôle de réservoir énergétique [1,3,5].

## 5- Les glandes sudoripares

Les glandes sudoripares sont de deux types : les glandes eccrines et les glandes apocrines.

### 5-1- Les glandes sudoripares eccrines

#### 5-1-1- Distribution

Les glandes sudoripares eccrines sont au nombre de 2 à 5 milliards chez l'être humain, nombre qui diminue avec l'âge.

Elles sont présentes sur toute la surface du corps mais leur répartition est très hétérogène. En effet, leur densité est faible au niveau du tronc et des membres ( $150 \pm 15$  par  $\text{cm}^2$ ) et forte au niveau palmoplantaire ( $620 \pm 120$  par  $\text{cm}^2$ ) [2,3,5].

#### 5-1-2- Structure générale

Les glandes sudoripares eccrines sont des structures tubulaires simples pelotonnées s'étendant de l'hypoderme à l'épiderme (figure 4).

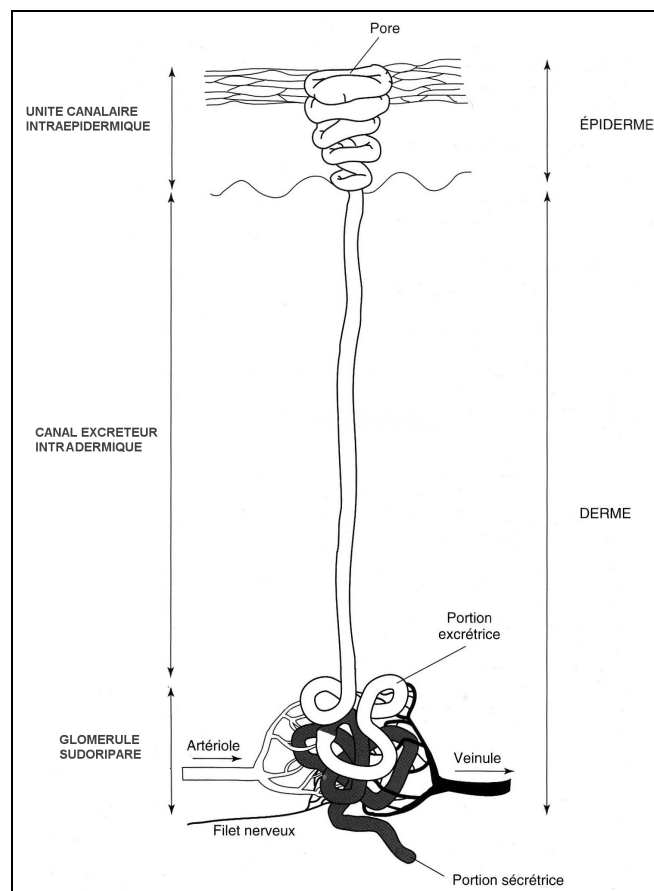


Figure 4 : Structure de la glande sudoripaire eccrine [2].

Ces glandes comprennent de l'intérieur vers l'extérieur :

- la partie sécrétrice du glomérule sudoripare ou peloton sécrétoire dont la fonction essentielle consiste à fabriquer la sueur primitive à partir du plasma fourni par le réseau capillaire ;
- la partie excrétrice du glomérule sudoripare et le canal excréteur intradermique dont la fonction essentielle consiste à participer à la formation de la sueur définitive ;
- l'unité canalaire intraépidermique qui débouche à la surface cutanée par un pore évasé.

Les glandes sudoripares eccrines sont donc des glandes exocrines avec un canal excréteur directement abouché à l'extérieur [2,3,5].

### **5-1-3- Fonction**

Les glandes sudoripares eccrines élaborent un liquide incolore, inodore et constitué de 99% d'eau, 0,5% de sels minéraux et 0,5% de substances organiques, que l'on appelle la sueur.

Cette sueur permet essentiellement de déverser de l'eau à la surface de la peau afin de permettre une thermorégulation [1,3].

## **5-2- Les glandes sudoripares apocrines**

### **5-2-1- Distribution**

Les glandes sudoripares apocrines sont exclusivement localisées au niveau des aisselles et du pubis [2,5].

### **5-2-2- Structure générale**

Les glandes sudoripares apocrines sont des structures tubulaires simples pelotonnées situées dans le derme profond.

Leur structure est semblable à celle des glandes sudoripares eccrines mais leur conduit sécrétoire est plus large et débouche dans un follicule pilosébacé au-dessus du canal excréteur de la glande sébacée (figure 5) [1,2].

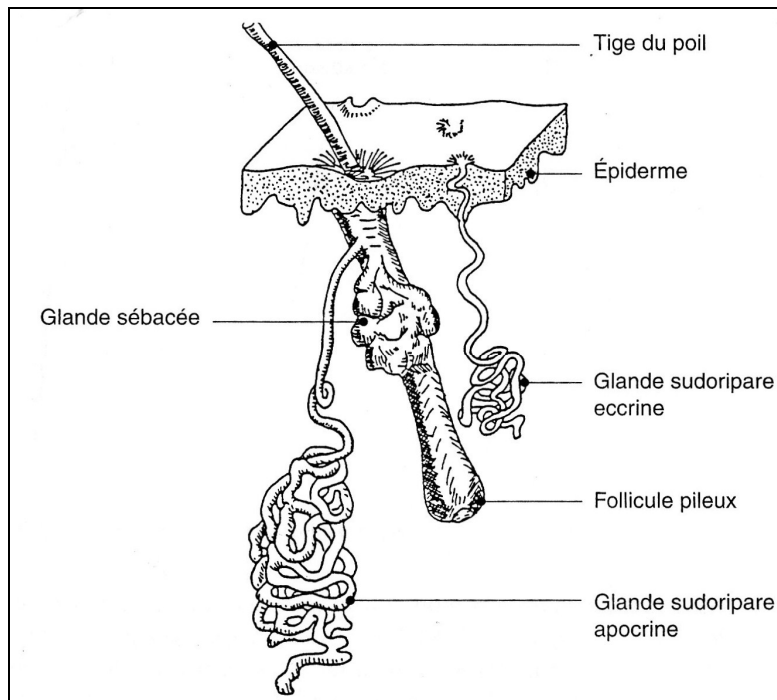


Figure 5 : Structure de la glande sudoripare apocrine [5].

### 5-2-3- Fonction

Les glandes sudoripares apocriennes sécrètent, sous l'influence de différents stimuli, une sueur abondante, visqueuse, légèrement jaunâtre, riche en lipoprotéines et plus ou moins malodorante.

Cette sueur joue, sans doute, le rôle de véhicule de « messages olfactifs » spécifiques de chaque individu [2,5].

## 6- Les glandes sébacées et le follicule pilosébacé

### 6-1- Distribution

Les glandes sébacées sont réparties sur toute la surface du corps, à l'exception des régions dépourvues de poils (paumes des mains, plantes des pieds et lèvre inférieure).

Leur répartition est très hétérogène. En effet, leur densité est moyenne au niveau de la partie haute du dos et du thorax (60 à 80 par  $\text{cm}^2$ ) et forte au niveau de la région médio-faciale (front, nez et menton) et du cuir chevelu (400 à 900 par  $\text{cm}^2$ ) [1,2,6].

## 6-2- Structure et fonctionnement de la glande sébacée

### 6-2-1- Structure

Les glandes sébacées sont des glandes acineuses en grappe situées dans le derme et appendues aux poils (figure 6).

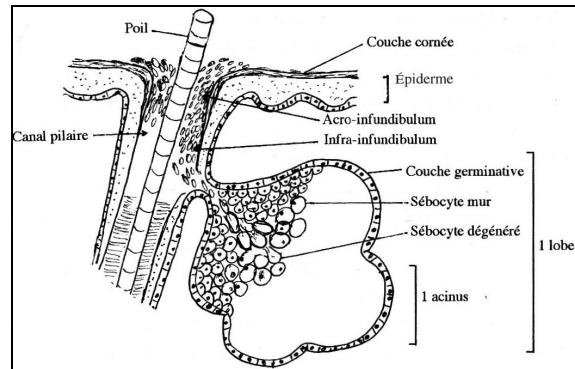


Figure 6 : Structure de la glande sébacée [1].

Ce sont des glandes pleines, sans lumière centrale, constituées de l'extérieur vers l'intérieur par :

- une membrane basale : membrane identique à celle séparant l'épiderme du derme ;
- une couche germinative : unique couche de cellules indifférenciées se divisant activement ;
- plusieurs couches de sébocytes : cellules différenciées centrales dont la vacuole se charge progressivement de gouttelettes lipidiques ;
- un canal sébacé : canal excréteur central rejoignant le canal pileaire et par lequel s'écoule le sébum.

Ce sont des glandes à sécrétion holocrine dans la mesure où leur produit de sécrétion, le sébum, est fait de cellules sébacées elles-mêmes qui, en fin de maturation, se désagrègent et libèrent leur contenu lipidique dans le canal excréteur [1,2,7].

### 6-2-2- Fonctionnement

Dans l'espèce humaine, chaque glande sébacée évolue selon son propre cycle, c'est-à-dire uniquement selon trois facteurs :

- l'activité proliférative du compartiment germinatif ;
- le temps nécessaire à la différenciation du sébocyte ;
- la quantité de sébum synthétisée par chaque sébocyte [1].

## 6-3- Structure du follicule pilosébacé

Le follicule pilosébacé est, comme son nom l'indique, un follicule pileux auquel est appendue une glande sébacée.

### 6-3-1- Les différents types de follicules pilosébacés

La taille d'une glande sébacée est inversement proportionnelle à celle du poil qui lui est associé, ce qui permet de distinguer trois types de follicules (figure 7) :

- le follicule terminal qui comporte un poil important et une glande sébacée d'importance moyenne (c'est le follicule des cheveux, des cils, des sourcils et des poils de barbe) ;
- le follicule duveteux qui comporte un poil fin et court, une glande sébacée volumineuse par rapport à la taille du poil et un petit pore (c'est le follicule des poils follets des membres) ;
- le follicule sébacé qui comporte un poil fin, très petit, fréquemment invisible, une glande sébacée importante, multilobée, qui s'évacue par plusieurs canaux, et un large canal dont l'orifice forme un grand pore souvent visible à l'œil nu. C'est le follicule qui se retrouve au niveau du front, des ailes du nez, des joues et du menton, ainsi que sur les épaules, la nuque, le dos et la partie haute du thorax. C'est le follicule générateur de l'acné [1,5,6,7,8].

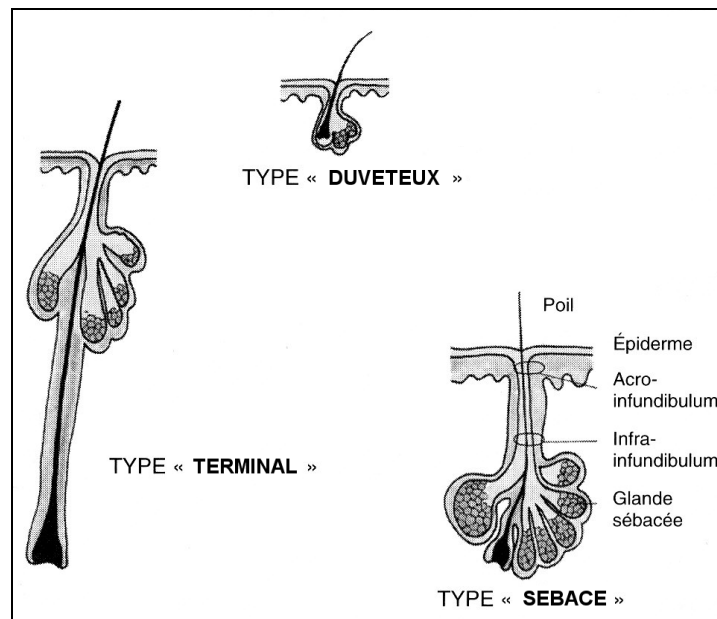


Figure 7 : Les trois types de follicules pilosébacés [1].

### 6-3-2- Structure du follicule sébacé

Le follicule sébacé est constitué :

- d'un follicule pileux : invagination de l'épiderme dans le derme comprenant un petit poil au sein d'un canal appelé canal pileux ;
- d'une glande sébacée, glande holocrine multiacineuse se jetant, *via* le canal sébacé, dans le canal pileux et formant ainsi le canal infundibulaire lui-même composé de deux parties de structures différentes, l'infra-infundibulum et l'acro-infundibulum.

En effet, la structure du canal infundibulaire n'est pas la même sur toute sa longueur et ainsi la partie proximale de ce canal (infra-infundibulum) est elle constituée d'un épithélium kératinisant caractérisé par l'absence de couche granuleuse alors que la partie distale (acro-infundibulum) possède une structure analogue à celle de l'épiderme et produit une couche cornée normale [1,5].

### 6-4- Composition chimique du sébum

Le sébum natif, isolé des glandes sébacées, est composé de triglycérides (60%), de cires (25%) et de squalènes (15%).

Le sébum, excrété à la surface de l'épiderme, possède une composition différente. En effet, il est constitué de débris de cellules sébacées, de triglycérides, de stérols libres ou estérifiés et d'acides gras libres issus de l'action de la lipase de *Propionibacterium acnes*, bactérie de la flore résidente, sur les triglycérides sébacés (figure 8).

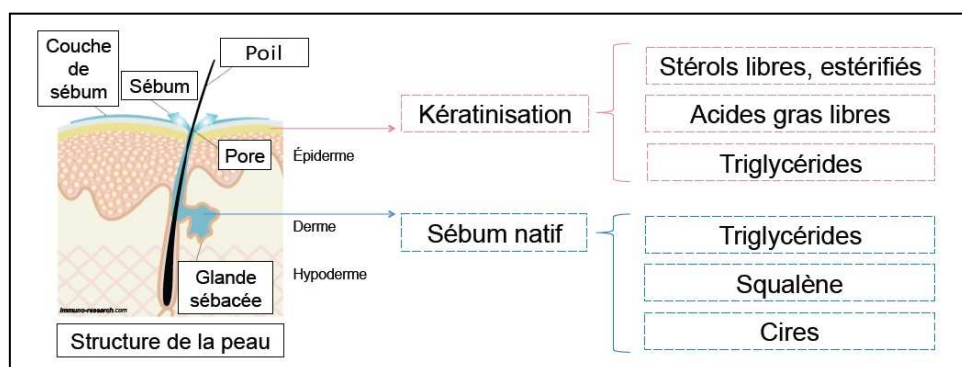


Figure 8 : La composition chimique du sébum [10].

Le sébum, ainsi excrété à la surface de l'épiderme, représente 95% des lipides cutanés de surface, les 5% restant étant constitués par les lipides épidermiques [1,6,9,10].

## 6-5- Les rôles du sébum

Le sébum constitue avec les lipides épidermiques, libérés par les kératinocytes au cours du processus de kératinisation, la phase huileuse d'une émulsion hydrophile/lipophile présente à la surface du *Stratum corneum* que l'on appelle film hydrolipidique de surface.

Les rôles du sébum se confondent donc avec ceux du film hydrolipidique de surface.

En effet, le sébum permet notamment de lutter contre la déshydratation du *Stratum corneum* en retenant l'eau de surface et d'inhiber la prolifération de certaines bactéries telles que les Staphylocoques dorés (action bactériostatique) et de certains champignons tels que les *Candida* (action fongistatique).

Par ailleurs, il joue également le rôle de véhicule des différentes odeurs, permettant la reconnaissance individuelle [1,2,5,10,11].

**PARTIE B : EPIDEMIOLOGIE ET  
PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ACNE**

# 1- Rappels épidémiologiques

L'épidémiologie de la maladie acnéique a fait l'objet de multiples travaux difficilement comparables, tant la population sélectionnée, le nombre de sujets inclus, les méthodes de cotation de l'acné utilisées, le mode de recueil des données (examen, interrogatoire....) sont variables.

Toutefois, ces différents travaux ont permis de démontrer plusieurs points importants :

- la présence d'une corrélation très forte de l'acné avec la puberté (figure 9) ;

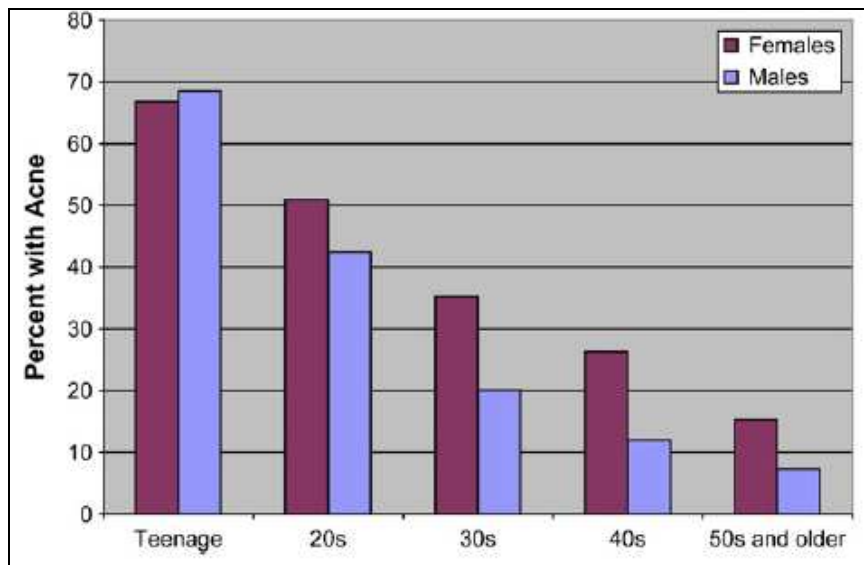


Figure 9 : La prévalence de l'acné par tranche d'âge [14].

- l'apparition un peu plus tardive de l'acné chez le garçon que chez la fille ;
- l'augmentation progressive de la fréquence de l'acné entre 10 et 18 ans [12,13,14].

## 1-1- Prévalence de l'acné

Selon une étude épidémiologique réalisée en France métropolitaine durant l'année scolaire 1996-1997 sur un échantillon de 913 enfants et adolescents âgés de 11 à 18 ans, la prévalence globale de l'acné est de 72% si le diagnostic est porté après un simple examen clinique par un dermatologue et de 76,1% si le diagnostic est porté à l'aide de la graduation « ECLA » (Echelle d'Evaluation Clinique des Lésions d'Acné) (tableau 1).

Cette légère augmentation de la prévalence de l'acné serait liée au fait que parfois les dermatologues ne jugent pas acnéiques certains sujets porteurs d'un petit nombre de lésions élémentaires.

<b>Facteur 1 (F1) : type et intensité de l'acné ; décompte sur le visage entier</b>							
		Absent = 0	Rare = 1	Faible = 2	Moyen = 3	Important = 4	Très important = 5
		aucun	<5	5 à 9	10 à 19	20 à 40	>40
R	Comédons ouverts et fermés						
		aucune	<5	5 à 9	10 à 19	20 à 40	>40
Is	Papules et pustules						
		aucun	1	2	3	4	≠5
Ip	Nodules						
<u>Score 1 =</u>							
<b>Facteur 2(F2) : extension et intensité de l'acné ; hors visage</b>							
			Absent = 0	Faible =1	Moyen =2	Important =3	
C	Cou	zone cervicale haute Zone cervicale basse					
P	Poitrine						
D	Dos	Sus pointe omoplate Sous pointe omoplate					
B	Bras						
<u>Score 2=</u>							
<b>Facteur 3 (F 3) : cicatrices</b>							
		Absentes = 0	Présentes = 1				
CI	Inflammatoires						
CNI	Non inflammatoires						
E	Excoriations						
<u>Score 3=</u>							
<u>Score final = Score 1 + Score 2 + Score 3 =</u>							

Remarques : R = lésions **R**étentionnelles  
 Is = lésions **I**nflammatoires **s**uperficielles  
 Ip = lésions **I**nflammatoires **p**rofondes

Le score ECLA est donc compris entre 0 et 36.

Tableau 1 : Présentation de la grille ECLA (Echelle d'Evaluation Clinique des Lésions d'Acné)

Cette étude a également permis de mettre en lumière d'autres éléments :

- le sex ratio sur cet échantillon est de 1 (tableau 2) ;

	Globale	Garçons	Filles
Prévalence de l'acné (%)	72,0	71,6	72,5
Intervalle de confiance (%)	69,3- 74,7	67,6-75,6	68,7-76,3

Tableau 2 : Prévalence de l'acné en pourcentages dans une tranche d'âge comprise entre 11 et 18 ans

- l'acné survient plus précocement chez les filles (figure 10) ;

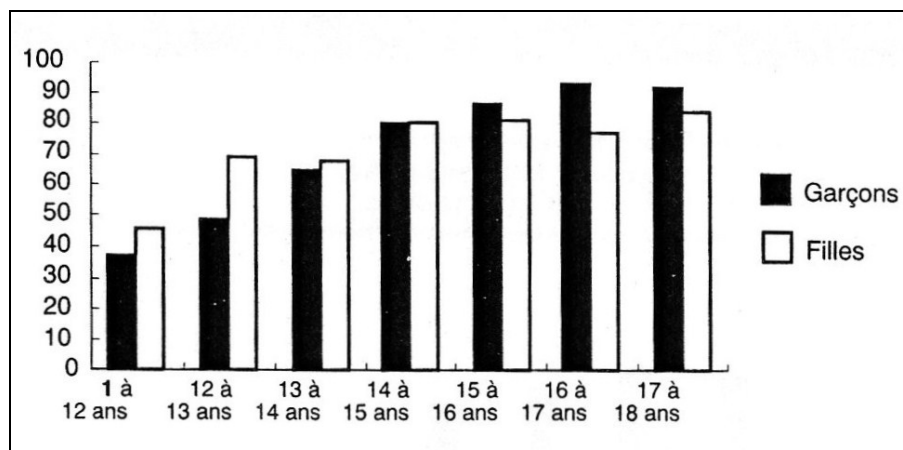


Figure 10 : La prévalence de l'acné en fonction de l'âge et du sexe [12].

- deux pics de fréquence (à 82%) sont observés chez les filles (un 1<sup>er</sup> pic entre 14 et 16 ans, un 2<sup>ème</sup> pic entre 17 et 18 ans) contre un seul pic chez le garçon (entre 16 et 18 ans) ;
- la prévalence subjective de l'acné, telle que ressentie par les sujets, est nettement inférieure à la prévalence clinique (51,2% et 72% respectivement). Cette différence est due à la définition de l'acné : pour l'adolescent elle correspond à la présence de lésions visibles et gênantes, alors que, pour le dermatologue la présence de quelques comédons suffit.

Enfin cette étude a permis de classer la population étudiée en 4 groupes :

- **GROUPE 1 :** sujets étiquetés non acnéiques par les dermatologues, n'ayant aucune lésion sur la graduation de l'échelle ECLA, et ne se sentant pas acnéiques (ils représentent 24% de la population) ;

- GROUPE 2 : sujets étiquetés non acnéiques par les dermatologues, ayant quelques éléments le plus souvent rétentionnels sur la graduation de l'échelle ECLA, et ne se sentant pas acnéiques (ils représentent 4% de la population) ;
- GROUPE 3 : sujets étiquetés acnéiques par les dermatologues, ayant des lésions objectives sur la graduation de l'échelle ECLA, mais ne se sentant pas acnéiques (ils représentent 21% de la population) ;
- GROUPE 4 : sujets étiquetés acnéiques par les dermatologues, ayant un score lésionnel important sur la graduation de l'échelle ECLA et se sentant acnéiques (ils représentent 51% de la population) [12,15,16].

## **1-2- Description de l'acné**

Cette étude a également permis de noter une variation de la prévalence des lésions élémentaires en fonction de la clinique. Ainsi, les lésions rétentionnelles, cotées selon la graduation ECLA, sont-elles :

- très fréquentes (elles touchent 72,8% des sujets) ;
- plus précoces chez les filles que chez les garçons (75% des filles ont des lésions rétentionnelles à 12 ans contre 42% des garçons) ;
- significativement plus sévères et plus nombreuses chez les garçons que chez les filles.

Les lésions inflammatoires superficielles, cotées selon la même graduation, sont également significativement plus nombreuses chez les garçons que chez les filles.

Les lésions inflammatoires profondes (nodules), toujours cotées selon la même graduation, sont rares et touchent moins de 2% des garçons et 1,5% des filles.

Enfin, les cicatrices, inflammatoires ou non, sont plus fréquentes chez les garçons que chez les filles et voient leur prévalence augmenter avec l'âge [12].

## **1-3- Localisation des lésions acnéiques**

Selon cette même étude, le visage constitue bien sûr la localisation préférentielle de l'acné polymorphe juvénile (95,5% des sujets étudiés sont atteints au visage). Mais le dos (43,4%), le cou (20%) ou la face antérieure du thorax (20%) constituent également d'autres localisations pour l'acné avec une particularité pour les lésions dorsales et cervicales,

puisqu'elles surviennent le plus souvent chez les garçons et chez les sujets âgés (pic de fréquence à 17 ans) [12].

## **1-4- Histoire naturelle de l'acné**

L'âge moyen de début de l'acné se situe, selon cette même étude, à 12,1 ans ( $\pm 1,5$ ) chez les filles et 12,8 ans ( $\pm 1,7$ ) chez les garçons avec une durée moyenne d'évolution de 5 ans environ, selon une autre étude [12,16].

## **1-5- Prise en charge de l'acné**

Enfin cette étude épidémiologique française, permet de constater différents éléments en ce qui concerne la prise en charge de l'acné :

- les sujets acnéiques sollicitent, dans 2/3 des cas, leur dermatologue, seul ou en association avec un omnipraticien, pour la prise en charge de leur acné ;
- uniquement 41% des sujets acnéiques suivent un traitement pour leur acné ;
- 24% des sujets acnéiques utilisent des produits conseils recommandés avant tout par leur entourage, puis, selon le sexe, par la publicité, le médecin, le pharmacien chez les garçons et pour les filles, le médecin, le pharmacien et la publicité [12,16].

## **2- La pathogénie**

La pathogénie de l'acné fait intervenir trois évènements principaux : une production excessive de sébum, une kératinisation anormale du follicule pilosébacé et une inflammation [17,18].

### **2-1- L'hyperséborrhée**

Il n'y a pas d'acné sans hyperséborrhée puisque l'augmentation de la production de sébum constitue une condition nécessaire mais non suffisante pour provoquer cette affection.

Cette hyperséborrhée est consécutive à la stimulation de différents types de récepteurs :

- les récepteurs à la dihydrotestostérone ;
- les récepteurs à la substance P ;
- les récepteurs PPAR (*Peroxisome Proliferator Activated Receptor*) ;
- les récepteurs au CRH (*Corticotropin Releasing Hormone*) et à l' $\alpha$  MSH ( *$\alpha$  Melanocyte Stimulating Hormone*) ;

- les récepteurs à l'IGF (*Insuline Growth Factor*) ;
- les récepteurs à l'histamine (figure 11)[18,19].

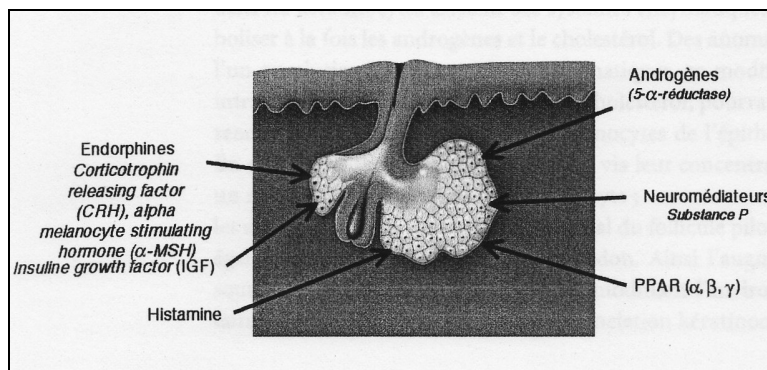


Figure 11 : Les différents récepteurs identifiés sur la glande sébacée [18].

### 2-1-1- Rôle des androgènes

La diminution importante de la production de sébum après castration chez les eunuques, ainsi que l'apparition de séborrhée et de comédons après administration de testostérone suite à une orchidectomie totale, témoignent du fait que la sécrétion de sébum, par les glandes sébacées, est stimulée par les androgènes, notamment la dihydrotestostérone [20,21].

Chez l'homme, la testostérone est sécrétée par les cellules de Leydig du testicule et, en plus faible quantité, par la glande surrénale. Elle constitue le principal androgène.

Chez la femme, la testostérone est sécrétée par les ovaires en concentration dix fois plus faible que chez l'homme. Ce sont donc les précurseurs de la testostérone constitués par la  $\delta$ -4 androstènedione d'origine essentiellement ovarienne (origine ovarienne pour 60% et surrénalienne pour 40%) et la déhydroépiandrostérone et son sulfate d'origine essentiellement surrénalienne (origine surrénalienne pour 80% et ovarienne pour 20%) qui représentent les principaux androgènes [1,8,22].

Dans le sang, alors que les androgènes faibles ( $\delta$ -4 androstènedione et déhydroépiandrostérone) circulent librement et pénètrent facilement au niveau des cellules cibles, la testostérone existe sous plusieurs formes :

- la forme liée à une protéine de liaison de forte affinité ou SHBG (*Sex Hormone Binding Globulin*) ou TeBG (*Testosterone-estrogen Binding Globulin*) qui représente 78% de la testostérone totale ;
- la forme liée à l'albumine qui représente 20% de la testostérone totale ;
- la forme libre qui ne représente que 1% de la testostérone totale mais qui constitue la seule forme, capable de pénétrer les cellules cibles de la peau dont la glande sébacée [8,22,23].

Le mécanisme d'action des androgènes au niveau de la glande sébacée se résume en quatre étapes :

- incorporation des androgènes faibles et de la testostérone libre dans les sébocytes (figure 12) ;
- transformations enzymatiques des androgènes faibles en androgènes progressivement plus forts (ainsi, la déhydroépiandrostérone est elle transformée *via* la 3  $\beta$  hydroxystéroïde-déshydrogénase de type I en  $\delta$ -4 androstènedione qui est elle-même transformée en testostérone *via* la 17 $\beta$  hydroxystéroïde-déshydrogénase de type I) puis transformation enzymatique de la testostérone en sa forme active, la dihydrotestostérone *via* l'intervention d'une enzyme spécifique de la glande sébacée, la 5- $\alpha$ -réductase de type I ;
- fixation de la dihydrotestostérone formée *in situ*, à un récepteur cytosolique de haute affinité ;
- pénétration du complexe « récepteur - dihydrotestostérone » dans le noyau du sébocyte et liaison à un récepteur nucléaire spécifique puis transcription de certains gènes en ARNmessenger et synthèse des protéines du sébum par les ribosomes [8,21,22,23].

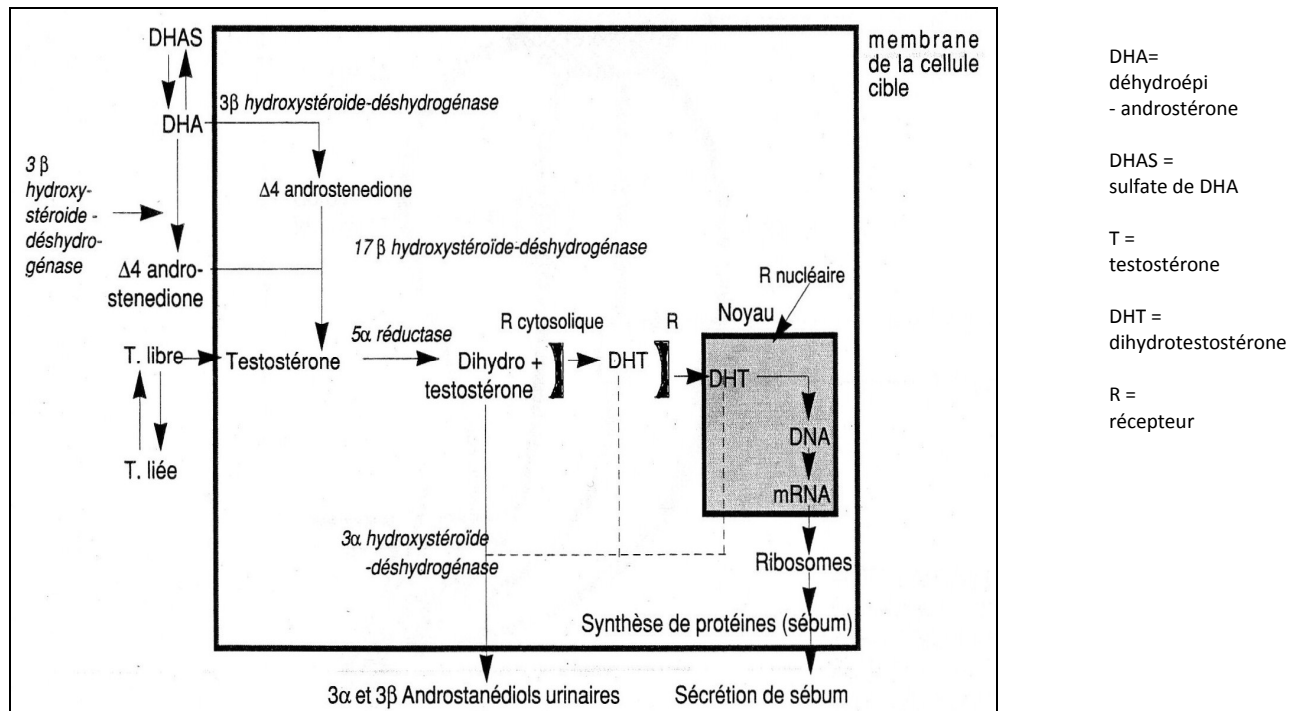


Figure 12 : Mécanisme d'action cellulaire des androgènes au niveau d'une cellule sébacée [8].

L'augmentation de la production de sébum constatée chez l'acnéique apparaît donc liée à :

- une augmentation de la quantité de 5- $\alpha$ -réductase de type I ou une augmentation de l'activité (de deux à vingt fois) de cette même enzyme ou l'absence de la 17 $\beta$  hydroxystéroïde-déshydrogénase de type II (enzyme responsable de la transformation de la testostérone en  $\delta$ -4 androstènedione, androgène moins puissant que la testostérone) ;

Remarques :

○ L'isoforme de type I de la 5- $\alpha$ -réductase prédomine dans la glande sébacée du visage et du cuir chevelu alors que l'isoforme de type II prédomine dans les zones épargnées par l'acné. La 17 $\beta$  hydroxystéroïde-déshydrogénase de type II se localise dans les glandes sébacées qui ne sont pas situées dans les régions prédisposées au développement de l'acné. Ceci explique que l'acné ne se développe qu'à certains endroits spécifiques du corps.

- une augmentation du nombre de récepteurs à la dihydrotestostérone ;
- une augmentation de la sensibilité des récepteurs sur lesquels se fixe la dihydrotestostérone ;
- et, parfois, à une augmentation des hormones androgéniques circulantes mais cela est loin d'être la règle habituelle dans l'acné [20,21,22,24].

### **2-1-2- Rôle de la substance P**

L'augmentation de la production de sébum constatée chez l'acnéique pourrait également être liée à un neuromédiateur sécrété sous l'effet du stress et pour lequel la glande sébacée possède des récepteurs : la substance P.

En effet, il a été montré que, d'une part, la production de substance P par les terminaisons nerveuses périsébacées ainsi que celle d'endopeptidases neutres, enzymes chargées de métaboliser la substance P, par les glandes sébacées était plus importante sur peau acnéique et que, d'autre part, cette substance P stimulait *in vitro* la sécrétion de sébum.

Ces éléments pourraient ainsi expliquer l'hyperséborrhée induite par le stress [17,22,24,25].

### **2-1-3- Rôle des récepteurs PPAR**

L'augmentation de la production de sébum constatée chez l'acnéique apparaît également liée à l'activation, notamment par des acides gras libres et le cholestérol, de récepteurs nucléaires stéroïdiens particuliers, présents sur la glande sébacée, les récepteurs PPAR  $\gamma$ .

En effet, leur activation induit, après formation d'un hétérodimère avec le Récepteur X des Rétinoïdes (RXR) et liaison à des éléments de séquence d'ADN, la transcription de certains gènes, puis une modulation de la maturation des sébocytes et par voie de conséquence une modulation de la production sébacée [17,18,22].

### **2-1-4- Rôle des récepteurs au CRH (*Corticotropin Releasing Hormone*) et à l' $\alpha$ MSH ( $\alpha$ *Melanocyte Stimulating Hormone*)**

Cette augmentation de la production de sébum constatée chez l'acnéique semblerait également être liée à l'activation de deux récepteurs hormonaux présents sur la glande sébacée, les récepteurs de la CRH et ceux de l' $\alpha$  MSH [1,18,26].

### **2-1-5- Rôle des récepteurs à l'IGF (*Insuline Growth Factor*)**

L'augmentation de la production de sébum est également liée à l'activation d'autres récepteurs présents sur la glande sébacée, les récepteurs à l'IGF. En effet, leur activation par l'IGF 1 induit la production de lipides par les sébocytes [18,27].

## **2-1-6- Rôle des récepteurs à l'histamine**

Enfin, l'hyperséborrhée observée chez l'acnéique semblerait également être liée à l'activation d'autres récepteurs présents sur la glande sébacée, les récepteurs à l'histamine [18,28].

## **2-2- L'hyperkératinisation de l'épithélium de l'infra-infundibulum**

### **2-2-1- Définition**

L'association d'une prolifération excessive des kératinocytes à une augmentation de l'adhésion des cornéocytes entre eux au niveau de l'infra-infundibulum entraîne une hyperkératinisation de l'épithélium infra-infundibulaire, suivie d'une desquamation anormale des cornéocytes et par conséquent d'une obstruction de la lumière du canal pilosébacé.

Cette obstruction empêche alors l'évacuation du sébum produit en grande quantité par la glande sébacée, et est donc responsable de la dilatation du follicule pilosébacé en aval de l'obstruction et de la formation de la lésion initiale de l'acné, le microcomédon infraclinique [24].

### **2-2-2- Origines de l'hyperkératinisation**

Plusieurs facteurs semblent être impliqués à ce jour dans le phénomène d'hyperkératinisation.

#### **2-2-2-1- Anomalies du métabolisme intra-kératinocytaire des androgènes**

Les kératinocytes de l'épithélium infra-infundibulaire possèdent non seulement des récepteurs aux androgènes mais aussi des enzymes comme la  $17\beta$  hydroxystéroïde-déshydrogénase de type I (enzyme responsable de la transformation de la  $\delta$ -4 androstènedione en testostérone) et la  $5-\alpha$ -réductase de type I (enzyme responsable de la transformation de la testostérone en dihydrotestostérone) dont l'activité est plus importante que dans l'épiderme sus-jacent.

Ce surplus d'activité est alors responsable, *via* l'augmentation de la production intra-kératinocytaire de métabolites des androgènes, d'une modification de la maturation

kératinocytaire et pourrait ainsi induire des modifications dans la prolifération et la différenciation des kératinocytes de l'épithélium de l'infra infundibulum [18,19,20].

#### **2-2-2-2- Augmentation *in situ* de la production d'interleukine 1 $\alpha$**

L'interleukine 1 $\alpha$  est une cytokine pro-inflammatoire dont la production par les kératinocytes de l'épithélium infundibulaire et par *Propionibacterium acnes* est augmentée au décours de l'acné et dont l'effet comédogène a été démontré *in vitro* en ajoutant des interleukines 1 à des cultures de sébocytes.

L'augmentation de la production d'interleukine 1 $\alpha$  serait donc responsable des anomalies dans la prolifération et la différenciation des kératinocytes de l'épithélium de l'infra-infundibulum [20].

#### **2-2-2-3- Modification de l'expression de certaines intégrines kératinocytaires**

Les intégrines  $\alpha 3$   $\alpha 6$  et  $\beta 1$  constituent des molécules de jonction entre les kératinocytes dont l'expression par les kératinocytes basaux ou différenciés de l'infra-infundibulum est inexistante dans les follicules pilosébacés sains du sujet acnéique et dépendante de manière significative de *Propionibacterium acnes*.

La modification de l'expression de ces intégrines, *via Propionibacterium acnes*, serait donc responsable des anomalies de la différenciation kératinocytaire [18,21,29].

#### **2-2-2-4- Modification de la composition lipidique du sébum**

La composition du sébum est identique qualitativement mais non quantitativement chez les patients acnéiques et chez les sujets non acnéiques.

Ainsi, la concentration en substances comédogènes et irritantes telles que les peroxydes de squalènes (résultant de la photo-oxydation du squalène contenu dans le sébum) et les cires, est-elle plus importante dans le sébum des patients acnéiques.

Parallèlement, étant donné qu'au cours de l'acné il existe une dilatation des glandes sébacées et donc une incorporation proportionnellement plus faible d'acide linoléique, la concentration en acide linoléique est plus faible dans le sébum ainsi qu'au niveau des céramides de l'épithélium infundibulaire des patients acnéiques.

L'augmentation du rapport squalènes-cires sur acide linoléique, en modifiant l'environnement kératinocytaire, favoriserait donc l'apparition des troubles de la différenciation kératinocytaire [9,18,19,20].

## 2-3- L'inflammation folliculaire

L'inflammation folliculaire observée dans l'acné est due, avant tout chose, à la colonisation du follicule pilosébacé par une bactérie anaérobie de la flore commensale cutanée, *Propionibacterium acnes*.

### 2-3-1- Rappels sur la flore cutanée

La flore cutanée est composée d'une flore résidente, constituée de microorganismes présents de façon stable au niveau des espaces vides de la couche cornée ou au niveau des infundibula pilaires, et d'une flore transitoire, constituée de microorganismes contaminant temporairement la peau ou s'installant plus durablement au niveau des zones d'effraction de la barrière épidermique ou au niveau de gîtes propices par leurs conditions d'humidité, de pH et/ou de température.

Ainsi, la flore cutanée résidente est-elle constituée principalement :

- de quatre sortes de bactéries
  - les corynébactéries du genre *Propionibacterium* tels que *Propionibacterium acnes*, *Propionibacterium granulosum* et *Propionibacterium avidum* qui sont des bacilles anaérobies à Gram positif ;
  - les bactéries corynéformes du genre *Brevibacterium* qui sont des bacilles aérobies à Gram positif ;
  - les staphylocoques blancs tels que *Staphylococcus epidermidis* qui sont des cocci aérobies ou aéroanaérobies à Gram positif ;
  - les bactéries du genre *Acinetobacter* qui sont des bacilles aérobies à Gram négatif.
- de levures du genre *Malassezia* ;
- de parasites du genre *Demodex* (acariens) ;
- et probablement de certains virus (notamment de la famille des *Papillomavirus*).

Alors que la flore transitoire est constituée :

- de bactéries Gram positif tels que *Staphylococcus aureus* et les bactéries du genre *Streptococcus* ;
- de bactéries Gram négatif telles que les bactéries du genre *Neisseria* ou *Pseudomonas* ;
- de levures du genre *Candida* [1,11].

### **2-3-2- Description générale de la flore cutanée du sujet acnéique**

La composition en microorganismes des follicules pilosébacés est différente selon que le sujet est acnéique ou non.

Ainsi, la quantité de *Malassezia furfur* (*alias Pityrosporum ovale*), levure lipophile dont le rôle pathogène paraît nul, est-elle augmentée au niveau de l'infra-infundibulum du sujet acnéique.

Parallèlement, la teneur en *Staphylococcus epidermidis*, bactérie aérobie à activité lipasique dont le rôle pathogène n'est pas encore élucidé, est légèrement augmentée au niveau de l'ostium folliculaire.

Enfin, la teneur en *Propionibacterium acnes*, bactérie anaérobie lipophile à très forte activité lipasique dont le rôle pathogène n'est plus à démontrer, est nettement augmentée au niveau de l'infra-infundibulum du sujet acnéique [1,11,21].

### **2-3-3-Mécanismes d'action de *Propionibacterium acnes***

*Propionibacterium acnes* joue un rôle essentiel dans l'initiation de la réaction inflammatoire au niveau du follicule pilosébacé ainsi que dans sa diffusion et son maintien dans les tissus dermiques environnants par différents mécanismes relevant de l'immunité spécifique ou non spécifique.

Ainsi, en ce qui concerne l'immunité spécifique, *Propionibacterium acnes* stimulerait-il précocement la prolifération de lymphocytes TCD4+ par stimulation antigénique spécifique et production d'agents mitogènes non spécifiques [20,24,25] et induirait-il la production de cytokines inflammatoires par action de type superantigène [17,24].

Par ailleurs, en ce qui concerne l'immunité non spécifique, *Propionibacterium acnes* est responsable de l'augmentation de la perméabilité vasculaire, par libération de C3 après activation de la voie classique (c'est-à-dire activation par réaction « Antigène –Anticorps ») et alterne du complément (c'est-à-dire activation par les carbohydrates de l'enveloppe cellulaire de *Propionibacterium acnes*) [18,20].

Il favorise également la fragilisation du mur folliculaire, par sécrétion d'enzymes telles que des protéases qui dégradent la kératine, ou les hyaluronidases qui altèrent le ciment intercellulaire [20], le développement de l'inflammation locale par production de lipases

hydrolysant les triglycérides du sébum et aboutissant à la formation d'acides gras libres à activité pro-inflammatoire, d'interleukine 1 $\alpha$  (cytokine pro-inflammatoire) et de protéines de choc thermique sous l'effet d'un stimulus qui pourrait être l'hypoxie comédonienne [20,21,22].

Il entretient l'inflammation par production intense d'IL1, d'IL6, d'IL8 et de TNF  $\alpha$  (*Tumor Necrosis Factor alpha*), cytokines pro-inflammatoires, par les kératinocytes après activation des récepteurs TLR-2 (*Toll Like Receptor-2*) et TLR-4 (*Toll Like Receptor-4*) présents à leur surface, augmentation de l'expression des récepteurs TLR-2 au niveau de la membrane des kératinocytes et production d'IL8 et d'IL12, cytokines pro-inflammatoires, par les macrophages situés au niveau du follicule pilosébacé, après activation des récepteurs TLR-2 présents à leur surface [18,30].

Il participe à la destruction du mur folliculaire et à la diffusion de l'inflammation dans les couches sous-jacentes, par production intense de métalloprotéases 1 et 9, enzymes responsables de la dégradation du tissu matriciel dermique, par les kératinocytes, après activation des récepteurs TLR-2 et TLR-4 présents à leur surface, de la fraction C3 du complément, d'acides gras libres et de la  $\beta$  défensine 2, substances chemoattractantes pour les polynucléaires neutrophiles, dont une partie diffuse au travers de la paroi du follicule pilosébacé, entraînant ainsi un afflux de polynucléaires, puis la libération d'enzymes lysosomiales protéolytiques, et enfin la destruction du mur folliculaire et la diffusion de l'inflammation au derme avoisinant [18,20,22,24,31].

### **3- La clinique**

La clinique de l'acné est basée sur deux constantes :

- la description des lésions ;
- les différentes formes cliniques de l'acné.

#### **3-1- Les lésions élémentaires de l'acné**

##### **3-1-1-L'hyperséborrhée**

Son existence est une condition nécessaire mais non suffisante à la survenue d'une acné.

Elle est responsable de l'aspect gras et brillant de la peau, en particulier au niveau de la partie centrale du visage (nez, front, menton, joues) mais aussi au niveau de la région

thoracique supérieure (gouttière vertébrodorsale et face antérieure du thorax) et du cuir chevelu.

Elle est souvent associée à une dilatation des pores cutanés, notamment au niveau du nez et du menton (figure 13) [21,32].



Figure 13 : Peau luisante et pores dilatés [33].

### **3-1-2- Les lésions rétentionnelles**

Les lésions rétentionnelles traduisent la rétention sébacée, étape physiologique essentielle de l'acné.

#### **3-1-2-1-Le microcomédon infraclinique**

C'est une petite élevure, non visible cliniquement, formée par l'élargissement du follicule pilosébacé sous la pression de l'hypersécrétion sébacée. Il constitue la lésion rétentionnelle la plus précoce de l'acné et est donc à l'origine de toutes les autres lésions de l'acné. Toutefois, il peut ni évoluer, ni disparaître spontanément [21,34].

#### **3-1-2-2- Le comédon fermé ou microkyste ou « point blanc »**

C'est une petite élevure de couleur peau normale ou blanche, de 0,5 à 2 mm (rarement 3) de diamètre, à peine surélevée et donc à peine visible (figure 14) sauf si on prend la peine de bien tendre la peau entre les doigts. Il correspond à l'accumulation de sébum et de kératine dans le canal folliculaire dilaté par l'obstruction de son orifice.



Figure 14 : Comédons fermés [35].

Le devenir du microkyste est variable. En effet, il peut disparaître spontanément, s'ouvrir vers l'extérieur de la peau et former ainsi un comédon ouvert ou encore se rompre dans le derme, sous l'action de *Propionibacterium acnes*, et être à l'origine d'une réaction inflammatoire avec apparition de papule, pustule ou nodule.

Il constitue donc la véritable « bombe à retardement » de l'acné [19,32,34].

### **3-1-2-3- Le comédon ouvert ou « point noir »**

C'est un petit bouchon corné, de 1 à 3 mm de diamètre, très visible dont l'extrémité externe est colorée en noir par du sébum oxydé et par un dépôt de mélanine (figure 15) provenant de l'épithélium infundibulaire entourant le comédon. Il correspond à un microkyste dont le contenu est parvenu à « forcer » l'orifice du canal et à le dilater.



Figure 15 : Comédons ouverts [35].

Il peut s'expulser spontanément ou s'enflammer, notamment lors de tentatives d'extraction manuelle mal réalisées [13,19,21,32].

### **3-1-3- Les lésions inflammatoires**

Les lésions inflammatoires sont toutes secondaires à la colonisation par *Propionibacterium acnes* et sont superficielles ou profondes.

#### **3-1-3-1- Les lésions inflammatoires superficielles : les papules et les pustules**

##### **3-1-3-1-1- Les papules**

Ce sont des élevures rouges, de 1 à 4 mm de diamètre, visibles et palpables (figure 16), parfois légèrement sensibles. Elles peuvent apparaître à partir d'un microcomédon ou être la conséquence de l'inflammation d'un microkyste ou plus rarement d'un comédon ouvert.



Figure 16 : Papules d'acné [35].

Leur devenir est variable. En effet, elles peuvent évoluer en quelques semaines vers la régression spontanée ou vers la formation de pustules ou de nodules [32,34].

### 3-1-3-1-2- Les pustules

Ce sont habituellement des papulo-pustules résultant de la fonte purulente partielle d'une papule, se traduisant par la présence, au centre de la papule, d'une goutte de pus blanc jaunâtre (figure 17).



Figure 17 : Pustules d'acné [35].

Elles sont donc issues des papules et évoluent en nodules [34].

La figure 18 résume l'évolution de la lésion.

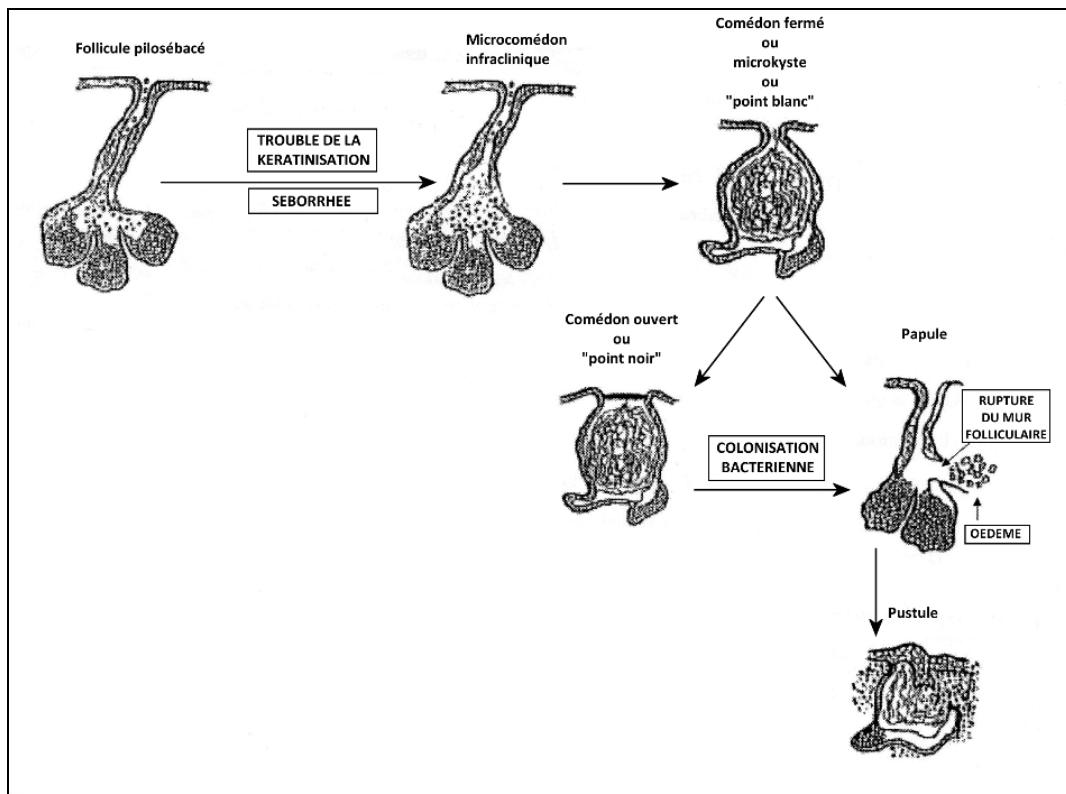


Figure 18 : Schéma récapitulatif du développement des lésions acnéiques [1].

### **3-1-3-2-Les lésions inflammatoires profondes : les nodules**

Les nodules sont des lésions rouges violacées, infiltrées, d'un diamètre arbitrairement supérieur à 5 mm, souvent sensibles voire franchement douloureuses. Ils sont fréquents au niveau du tronc chez l'homme, mais peuvent également siéger au niveau du visage et sont caractéristiques des acnés graves puisque la présence de plus de 4 ou 5 nodules définit arbitrairement une acné sévère.

Leur évolution est multiple. En effet, ils peuvent régresser en 8 à 10 semaines ou s'ouvrir vers l'extérieur avec formation de fistules ou encore se rompre dans le derme avec formation de sinus.

Leur évolution est, dans tous les cas, fréquemment suivie de la formation d'une cicatrice [13,19,21,34].

### **3-1-4- Les cicatrices d'acné**

Elles sont fréquentes, essentiellement induites par les lésions inflammatoires et d'autant plus importantes que l'inflammation a été prolongée et sévère.

On les classe en 3 types : les cicatrices atrophiques, les cicatrices hypertrophiques et les macules érythémateuses et pigmentées qui ne sont pas à proprement parler des cicatrices car elles ne sont pas définitives [32,36].

#### **3-1-4-1- Les cicatrices atrophiques**

Ce sont les cicatrices les plus fréquentes. Elles sont rouges au début, puis leur couleur tend à s'atténuer secondairement pour devenir plus pâle. Parfois, elles peuvent finalement être très peu visibles.

Il en existe plusieurs sous-types.

#### **3-1-4-1-1- Les cicatrices en pic à glace**

Elles se présentent comme des petits trous, de diamètre inférieur à 2mm, à bordure précise (figure 19). Elles sont souvent adhérentes par leur base à un derme fibreuse. Elles sont fréquentes au niveau des joues [13,34,36].



Figure 19 : Cicatrices en pic à glace [36].

#### **3-1-4-1-2- Les cicatrices en « U »**

Elles se présentent sous forme de dépressions à bords abrupts, nets et réguliers. Elles présentent un fond régulier et plat (figure 20) [13,36].



Figure 20 : Cicatrices en « U » [36].

### **3-1-4-1-3- Les « *rolling scars* »**

Elles se présentent sous forme de dépressions en pente douce, à bords réguliers ou déchiquetés (figure 21). Elles présentent un fond régulier et plat. Elles sont fréquentes au niveau des joues [13,34,36].



Figure 21 : *Rolling scars* [37].

### **3-1-4-1-4- Les lésions d'élastolyse folliculaire**

Très fréquentes au niveau du tronc, elles se présentent sous forme de petites macules blanches à la surface fripée (figure 22) et possèdent un plancher parfois fibreux. Elles sont rarement palpables et sont souvent prises à tort pour des comédons fermés [13,34,36].



Figure 22 : Lésions d'élastolyse folliculaire [37].

### **3-1-4-2- Les cicatrices hypertrophiques**

Les cicatrices hypertrophiques sont plus rares et existent sous forme de deux sous-types.

#### **3-1-4-2-1- Les cicatrices hypertrophiques simples**

Elles sont fibreuses, fermes à la palpation, en relief, de la taille et de la forme des lésions nodulaires qui leur ont donné naissance (figure 23). Elles régressent spontanément en 12 à 18 mois [13,34,36].



Figure 23 : Cicatrices hypertrophiques simples [37].

#### **3-1-4-2-1- Les cicatrices hypertrophiques chéloïdes**

Fréquentes au niveau du tronc, de la nuque et de la mandibule, elles sont très fibreuses, d'une taille supérieure à la lésion nodulaire initiale (figure 24). Elles ne régressent pas spontanément.



Figure 24 : Cicatrices hypertrophiques chéloïdes [36].

Elles surviennent plus facilement dans certaines familles prédisposées, et sont plus fréquentes chez les sujets à peau noire [13,24,34,36].

### **3-1-4-3- Les macules érythémateuses et pigmentées**

Elles représentent le mode de guérison des lésions inflammatoires superficielles (papules et pustules). Ce ne sont pas à proprement parler des cicatrices car elles ne sont pas définitives.

Il en existe deux sous-types.

#### **3-1-4-3-1- Les macules érythémateuses**

Ce sont des lésions (figure 25) qui disparaissent spontanément en quelques semaines ou mois, sans traitement et sans laisser de traces [24,34,36].



Figure 25 : Macules érythémateuses [36].

### **3-1-4-3-2- Les macules pigmentées**

Ce sont des taches brunes très fréquentes chez les sujets de phototype V ou VI et chez les sujets ayant bronzé en période inflammatoire. Ces lésions, parfois très affichantes (figure 26), régressent très lentement et de façon variable et peuvent donc éventuellement bénéficier d'un traitement dépigmentant [24,34,36].

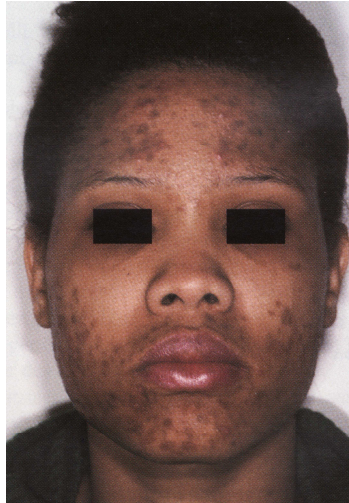


Figure 26 : Macules pigmentées [36].

## **3-2- Les différents types d'acné rencontrés chez l'adolescent**

### **3-2-1- Les formes communes**

#### **3-2-1-1- L'acné rétentionnelle**

L'acné rétentionnelle constitue la forme débutante de l'acné polymorphe juvénile.

##### **3-2-1-1-1- Localisation des lésions**

Les lésions de l'acné rétentionnelle prédominent au niveau du front et de la région médio-faciale (joues et nez), mais peuvent également siéger au niveau de la région thoracique [21,39].

### **3-2-1-1-2- Aspect clinique**

Les lésions de l'acné rétentionnelle (figure 27) associent des microcomédons, des comédons ouverts (ou « points noirs ») et des comédons fermés (ou microkystes ou « points blancs ») à une séborrhée [21,39].



Figure 27 : Aspect clinique dans le cas d'une acné rétentionnelle [38].

### **3-2-1-1-3- Evolution**

L'évolution lésionnelle et topographique de l'acné rétentionnelle vers l'acné polymorphe juvénile est habituellement stéréotypée. En effet, elle se fait de haut en bas (c'est-à-dire du front vers le nez, puis vers le rebord mandibulaire et la région sous-maxillaire beaucoup plus tard), du centre du visage vers les faces latérales (c'est-à-dire de la zone médiane vers les joues) et des lésions rétentionnelles vers les lésions inflammatoires.

L'évolution possible de l'acné rétentionnelle en acné polymorphe juvénile à prédominance inflammatoire implique que l'on ne doit pas sous-estimer la gravité de cette acné, même si elle est visiblement peu affichante, d'autant plus que sa précocité et son intensité sont des éléments de mauvais pronostic, prédisant en général une acné polymorphe juvénile sévère [21,39,40].

### **3-2-1-2- L'acné polymorphe juvénile**

L'acné polymorphe juvénile ou « acné vulgaire » constitue la forme habituelle et classique de l'acné de l'adolescent. Elle survient au moment de la puberté (c'est-à-dire à 13 ans pour les garçons et au moment des premières règles pour les filles) et disparaît arbitrairement à 25 ans (car au-delà de 25 ans débute l'acné de l'adulte) [39,40].

### 3-2-1-2-1-Localisation des lésions

Les lésions de l'acné polymorphe juvénile sont prédominantes au niveau du visage, délimitées en haut par la lisière du cuir chevelu et en bas par le bord mandibulaire et la zone sous-maxillaire, mais peuvent également siéger au niveau des épaules, du dos et de la partie supérieure du thorax [19,32,40].

Remarques : Les faces latérales du cou ne sont donc pas une localisation de l'acné polymorphe juvénile.

### 3-2-1-2-2-Aspect clinique

L'acné polymorphe juvénile se caractérise par l'association, selon un rapport variable, de lésions rétentionnelles (comédons ouverts ou « points noirs » et comédons fermés ou « points blancs ») et de lésions inflammatoires (papules, pustules ou nodules), sur un fond d'hyperséborrhée (figure 28). Suivant le caractère prédominant de l'un ou de l'autre type de lésion, on parle alors d'acné polymorphe juvénile à prédominance rétentionnelle ou inflammatoire [19,32,38,40].



Figure 28 : Acné polymorphe juvénile du front [38].

Remarques : Le nombre maximal de nodules au niveau du visage est arbitrairement fixé à deux dans l'acné polymorphe juvénile. Au-delà on parle d'acné nodulaire.

### **3-2-1-2-3-Evolution**

L'évolution de l'acné polymorphe juvénile est chronique avec des périodes de poussées, favorisées par différents facteurs aggravants, et des périodes de rémission.

Ces facteurs aggravants sont multiples et d'origine endogène ou exogène.

#### **3-2-1-2-3-1-Facteur endogène influençant les poussées**

Différentes études ont prouvé le rôle déterminant de la génétique dans le développement de l'acné.

En effet, il a été montré une forte augmentation du risque acnéique en cas d'antécédents familiaux proches (parents, fratrie) d'acné.

Par ailleurs, plusieurs études sur des modèles de jumeaux ont révélé le rôle déterminant des facteurs génétiques, particulièrement pour l'acné du dos.

Enfin, des études de biologie moléculaire ont montré que le récepteur nucléaire sur lequel se fixe la dihydrotestostérone est codé par un gène porté par le chromosome X en position q1-q12 et que l'expression de ce gène pourrait intervenir dans la transmission génétique de l'acné.

En conclusion, la génétique constitue clairement un facteur de risque et de sévérité déterminant dans la pathologie acnéique [19,24,41].

#### **3-2-1-2-3-2-Facteurs exogènes influençant les poussées**

##### **3-2-1-2-3-2-1- Le stress**

Une étude observationnelle prospective évaluant l'intensité subjective du stress et la sévérité de l'acné avant et après examen, a montré une augmentation significative du stress et de la sévérité de l'acné en période d'examen avec une bonne corrélation entre les deux.

Cette étude a donc prouvé l'existence d'une relation cliniquement significative entre stress et acné qui pourrait s'expliquer par l'action de deux neuromédiateurs pour lesquels les sébocytes possèdent des récepteurs à leur surface : la substance P et la CRH (*Corticotropin Releasing Hormone*). En effet, ces deux neuromédiateurs sont libérés en quantité importante sous l'influence du stress et sont générateurs d'hyperséborrhée et de cytokines pro-inflammatoires.

En conclusion, le stress constitue clairement un facteur d'aggravation dans la pathologie acnéique [24,41].

### **3-2-1-2-3-2-2- L'alimentation**

Plusieurs études récentes ont remises en cause le discours, tenu jusque-là par les dermatologues et contradictoire avec celui des patients, selon lequel l'alimentation (chocolat, charcuterie, nourriture de fast-food,...) n'influence pas l'apparition ou l'aggravation de l'acné.

En effet, une première étude, évaluant la prévalence de l'acné dans une tribu de la Papouasie Nouvelle Guinée ainsi que dans une tribu d'Amérique du Sud aux régimes alimentaires particulièrement primitifs de type « chasseurs-cueilleurs », a montré un lien entre régime pauvre en produits laitiers et à faible charge glycémique et absence totale d'acné.

Une deuxième étude a, quant à elle, établi un lien entre consommation de lait (en particulier écrémé) et acné sévère pendant l'adolescence, sans toutefois identifier les composants du lait (dihydrotestostérone, sucres à absorption rapide stimulant l'*Insulin-like Growth Factor 1*...) à l'origine de cette relation.

Enfin, un essai récent a montré l'effet d'un régime à faible teneur en hydrates de carbone et forte teneur en protéines sur la diminution de la sévérité de l'acné mais aussi sur la perte de poids. La responsabilité respective de la baisse de l'IGF1 et de la perte de poids n'a pas pu être tranchée.

En conclusion, le rôle de l'alimentation ne fait plus de doute, mais l'identification des facteurs alimentaires déterminants n'est pas encore faite. Une attitude raisonnable semble donc de mettre en garde le patient acnéique contre les excès de lait et de sucres à absorption rapide et contre le surpoids [19,24,41,42,43].

### **3-2-1-2-3-2-3- Le tabac**

Différentes études sur les relations entre tabac et acné ont mené à des résultats contradictoires.

En effet, une étude a montré un effet protecteur ou « atténuateur » du tabac sur l'acné polymorphe juvénile sévère, interprété comme relevant de l'action anti-inflammatoire de la nicotine (inhibition de la formation des prostaglandines), alors que d'autres études ont abouti à des conclusions inverses, notamment chez les femmes adultes.

En conclusion, le lien entre tabac et acné est, à ce jour, controversé et mérite de nouvelles recherches [41,44].

### **3-2-1-2-3-2-4- Le soleil**

L'acné est réputée s'améliorer l'été et s'aggraver l'hiver, mais aucune étude épidémiologique ne permet à ce jour d'étayer cette assertion.

En effet, une étude de 1989 rapporte que 60% des acnéiques observent une amélioration de l'acné en été, 20% une aggravation et 20% aucune modification. Une étude de 1996 rapporte l'absence d'amélioration ou de modification en été. Enfin, une étude de 2006 rapporte qu'environ 1/3 des sujets acnéiques observent une aggravation de l'acné en été, environ 1/3 une aggravation de l'acné en hiver et les autres aucune modification saisonnière.

Toutefois, l'expérience clinique montre que le soleil améliore transitoirement les lésions d'acné, notamment celles du dos, par différents mécanismes tels que la diminution du stress liée à l'induction d'une sensation de bien-être, la diminution de la visibilité des lésions par le bronzage, la diminution de la sécrétion sébacée par accélération de la déshydratation cutanée, la destruction sélective de *Propionibacterium acnes* par photoactivation de ses

porphyrines intracellulaires, l'élimination des kératinocytes folliculaires par augmentation de la desquamation après exposition solaire.

Par ailleurs, le soleil semble également induire un rebond post-estival, se traduisant par une récurrence franche des lésions rétentionnelles, *via* différents mécanismes encore mal élucidés parmi lesquels l'épaississement du *Stratum corneum* ainsi que l'accentuation de l'hyperkératinisation au niveau du follicule pilosébacé induit par les UV.

En conclusion, le soleil constitue, parfois, durant les semaines d'exposition solaire, un facteur d'amélioration dans la pathologie acnéique alors qu'il constitue, dans les semaines suivant l'exposition solaire, un facteur d'aggravation. Toutefois, ce possible effet bénéfique est trop inconstant et trop transitoire pour contrebalancer les effets délétères à long terme (cancers cutanés, vieillissement) du rayonnement UV sur la peau. Une attitude raisonnable consiste donc à mettre en garde le patient acnéique contre le soleil qui constitue, pour lui, un faux ami [19,21,45,46].

### **3-2-2- Les formes sévères d'acné**

#### **3-2-2-1- L'acné conglobata ou acné nodulaire grave**

L'acné conglobata ou acné nodulaire grave constitue la forme la plus fréquente des acnés sévères. Elle survient toujours après un certain temps d'évolution de l'acné polymorphe juvénile et est plus fréquente chez l'adolescent ou l'adulte jeune de sexe masculin [19,21,47,48].

##### **3-2-2-1-1-Localisation des lésions**

Les lésions d'acné conglobata sont toujours localisées au niveau du dos, mais peuvent également siéger au niveau du visage (figure 29), du cou, des épaules, du tronc et parfois des fesses, voire s'étendre jusqu'à la racine des membres (partie supérieure des bras, partie supérieure des cuisses....) [19,21,47,48].



Figure 29 : Acné conglobata du visage [17].

### **3-2-2-1-2-Aspect clinique**

L'acné conglobata est une acné suppurative se caractérisant par l'association de lésions inflammatoires classiques (papules, pustules) et éventuellement rétentionnelles (comédons fermés) à des lésions nodulaires volumineuses et douloureuses, pouvant évoluer vers l'abcédation ou la fistulisation en profondeur, ainsi qu'à de très gros comédons à orifices multiples appelés comédons multipores [19,21,32,47,48].

Remarques : Le terme nodulo-kystique, autrefois utilisé pour qualifier cette acné, est abandonné aujourd'hui au profit du terme d'acné conglobata car les nodules ou fistules ne correspondent pas à la définition histologique d'une lésion kystique.

### **3-2-2-1-3-Evolution**

L'évolution de l'acné conglobata est chronique et cicatricielle. En effet, l'inflammation qui s'est produite à la fois en surface et sous la peau est responsable de la formation de cicatrices déprimées, importantes, très disgracieuses, se compliquant souvent de brides cutanées en pont, ainsi que de la formation de cicatrices chéloïdiennes [19,21,47,48,49].

### **3-2-2-2- L'acné fulminante**

L'acné fulminante constitue une forme rare, mais sévère, d'acné, qui survient essentiellement chez des adolescents ou de jeunes adultes de sexe masculin ayant auparavant une acné minime [17,19,21,47].

#### **3-2-2-2-1- Localisation des lésions**

Les lésions de l'acné fulminante sont présentes au niveau du visage et du dos (figure 30), mais peuvent également siéger au niveau de la face antérieure du thorax et des épaules [19,21,47].



Figure 30 : Acné fulminante du dos avec lésions nécrotiques [17].

#### **3-2-2-2-2- Aspect clinique**

L'acné fulminante se caractérise par l'évolution ulcéronécrotique brutale de lésions acnéiques préexistantes et par l'apparition (hormis dans les formes atténuées) d'un syndrome général.

Elle se définit par l'association d'un tableau cutané spectaculaire combinant pustules et nodules purulents, ulcérés, croûteux et nécrotiques à un syndrome général avec hyperthermie (39-40°C), asthénie, amaigrissement, arthralgies et myalgies diffuses et, sur le plan biologique, à une hyperleucocytose et à un syndrome inflammatoire net [19,21,47].

### **3-2-2-2-3- Evolution**

L'évolution de l'acné fulminante est longue et se fait au prix de nombreuses cicatrices atrophiques ou hypertrophiques, souvent définitives et très affichantes [17,19,21,47].

### **3-2-3- Le cas particulier des acnés induites**

#### **3-2-3-1-L'acné iatrogène**

L'acné médicamenteuse se différencie des autres types d'acné en raison de son apparition brutale (de quelques jours à quelques semaines selon l'ancienneté du traitement et la posologie), de son aspect clinique monomorphe essentiellement de type inflammatoire (papules, pustules) et de sa régression plus ou moins rapide à l'arrêt du médicament en cause.

Les principaux médicaments incriminés sont énumérés dans le tableau 3 [19,21,50].

	CLASSE MEDICAMENTEUSE	PRINCIPE ACTIF CONCERNE	SPECIALITES LES PLUS COURANTES	REMARQUES
<b>HORMONES</b>	<b>CORTICOIDES</b>	bétaméthasone dexaméthasone méthylprednisolone prednisolone prednisone	Célestène® Célestamine® Dectancyl® Medrol® Solumedrol® Hydrocortancyl® Solupred® Cortancyl®	L'appellation « corticoïdes» inclus les corticoïdes <i>per os</i> , topiques et inhalés.
	<b>ANDROGENES</b>	testostérone DHEA	Androgel® Testopatch®	
	<b>CONTRACEPTIFS CONTENANT DES PROGESTATIFS ANDROGENIQUES</b>	<u>1ère Génération</u> noréthistérone  <u>2ème Génération</u> lévonorgestrel  norgestrel <u>3ème Génération</u> désogestrel étonogestrel	Activelle® Miniphase® Triella®  Adepal® Minidril® Trinordiol® Norlevo® Mirena® ( <i>dispositif intra-utérin</i> ) Steridil®  Cerazette® Nexplanon® ( <i>implant</i> ) Nuvaring® ( <i>anneau vaginal</i> )	Les progestatifs de 1 <sup>ère</sup> et de 2 <sup>ème</sup> générations sont beaucoup plus fréquemment impliqués dans les cas d'acnés iatrogènes.
<b>DIVERS</b>	<b>PSYCHOTROPE</b>	lithium +++ phénothiazines halopéridol imipramine maprotiline	Téralithe® Largactil® Nozinan® Tercian® Haldol® Tofranil® Ludiomil®	
	<b>ANTIEPILEPTIQUES</b>	phénobarbital diphénylhydantoïne fosphénytoïne	Gardenal® Alepsal® Di-Hydan® Prodilantin®	
	<b>ANTITUBERCULEUX</b>	isoniazide +++ rifampicine éthionamide	Rimifon® Rifadine®	
	<b>ANTIPALUDIQUES</b>	quinine et quinidine	Quinimax®	
	<b>IMMUNOSUPPRESSEURS</b>	ciclosporine +++ azathioprine +++ sirolimus	Neoral® Sandimmun® Imurel® Rapamune®	
	<b>VITAMINE</b>	B12 =hydroxocobalamine	Dodecavit®	Cette vitamine peut être responsable d'une acné uniquement si elle est prise à forte dose ou au long cours.
	<b>HALOGENES</b>	iodure fluorure bromure		Ces éléments sont difficiles à identifier et sont contenus notamment dans les produits radio-opaques, les préparations vitaminées, les médicaments pour l'asthme...
	<b>ANTIACNEIQUE</b>	isotrétinoïne	Roaccutane®	Possibilité d'acné fulminante

Tableau 3 : Principaux médicaments incriminés dans la survenue d'une acné

### **3-2-3-2-L'acné cosmétique**

L'acné cosmétique se caractérise par l'apparition de lésions rétentionnelles au niveau du visage (joues, pommettes, tempes et front) et de la racine des cheveux après application, pendant plusieurs semaines ou mois, de produits cosmétiques (crèmes hydratantes, fonds de teints, poudres, gels coiffants, produits solaires et produits de défrisage ou de décrêpage des cheveux) dits comédogènes. Ce caractère est dû à la nature de certaines matières premières utilisées. Le soufre colloïdal, les dérivés de lanoline, le beurre de cacao, les huiles d'amande, de coco et d'olive, l'acide oléique, le palmitate d'isopropyle (à une concentration supérieure à 10%), le myristate d'isopropyle (à une concentration supérieure à 10%), les cires minérales dérivées d'hydrocarbure (cire microcristalline), les cires végétales (cire de Candelilla) et les cires animales (cire d'abeille) constituent, entre autres, des ingrédients comédogènes. Le caractère comédogène peut aussi être lié à la nature de l'émulsion (eau dans huile) ou à la présence de pigments.

Cette forme d'acné est toutefois devenue assez rare du fait d'une meilleure formulation des produits et de la réalisation, avant commercialisation, de tests de non-comédogénicité effectués sur sujet peau acnéique.

En conclusion, il est donc essentiel de conseiller au patient acnéique l'utilisation de produits cosmétiques portant la mention « non comédogène » qui, même si elle n'est pas réglementée, implique normalement la non prolifération des comédons et des lésions inflammatoires chez le patient acnéique après utilisation régulière pendant plusieurs semaines du produit [6,13,32,39,51,52,53,54].

### **3-3- Diagnostic différentiel**

Le diagnostic de l'acné polymorphe juvénile est facile à faire. Il est clinique et ne nécessite habituellement pas l'œil du dermatologue. Cependant, il arrive parfois que certaines affections puissent prendre un aspect acnéiforme, notamment chez l'adolescent et l'adulte jeune. Divers éléments sont alors à prendre en compte, tels que le terrain sur lequel la dermatose évolue, la localisation, l'aspect clinique et l'évolution des lésions, afin d'éliminer tout doute. Ces éléments ont été regroupés dans le tableau 4 en ce qui concerne les affections les plus fréquentes.

	TERRAIN	LOCALISATION DES LESIONS	ASPECT CLINIQUE DES LESIONS	EVOLUTION DES LESIONS	ETIOLOGIE
<b>FOLLICULITE INFECTIEUSE</b>					
<b>FOLLICULITES À BACILLE À GRAM NEGATIF</b>	- patient traité au long cours par des cyclines pour une acné ou une rosacée+++	- <b>lèvre supérieure et région périmasale</b> ↔ <i>localisations inhabituelles de l'acné</i>	- lésions papulopustuleuses douloureuses - <b>absence de comédons ou de microkystes.</b>	traitement par antibiothérapie adaptée après antibiogramme (ampicilline ou cotrimoxazole) ou par isotrétinoïne.	colonisation bactérienne souvent multiple ( <i>Enterobacter, Klebsiella, Escherichia coli</i> )  [17,21,55]
<b>FOLLICULITES NON INFECTIEUSES</b>					
<b>ROSACEE</b>	femme (+++) - généralement âgée de 40 ans ou plus (mais possibilité à 20 ans) - à peau claire, yeux clairs et cheveux clairs - avec antécédents familiaux de rosacée - à peau hyperréactive vis-à-vis de stimuli tels que le froid, le vent, la chaleur, le soleil ....	- visage (joues, nez) - <b>atteinte très exceptionnelle du dos et du décolleté.</b>	- lésions papulopustuleuses érythémateuses souvent symétriques - ± télangiectasies - ± hyperhémie conjonctivale - <b>absence de comédons, de microkystes ou de cicatrices.</b>	traitement par certains médicaments antiacnéiques (peroxyde de benzoyle, cyclines, isotrétinoïne)	théorie vasculaire ?  [19,21,55,56]
<b>DERMITE PERIORALE</b>	femme (+++) traitée de manière prolongée par des dermocorticoïdes (+++) ou par du tacrolimus ou ayant fait une réaction allergique à du matériel dentaire ou à des cosmétiques.	- <b>atteinte péri orale respectant la zone proche du bord vermillon de la lèvre</b> - ± atteinte périmasale - ± atteinte périoculaire.	- lésions papulopustuleuses érythémateuses - <b>absence de comédons ou de microkystes.</b>	traitement par adapalène ou métronidazole topique ou zinc ou cyclines per os	[19,21,55,56]
<b>PSEUDOFOLLICULITES DE LA BARBE</b>	homme africain ou d'ascendance africaine (+++) ↔ <i>homme possédant un poil crépu ayant tendance à se recourber naturellement sous la peau.</i>	- <b>atteinte des joues, du menton, des régions mandibulaires</b> (+++), et du cou.	- lésions papulopustuleuses fermes, prurigineuses et parfois pigmentées.	traitement par absence de rasage ( <i>pendant une durée d'au moins 1 mois si possible</i> ) ou par association cyclines et rétinoïde topique ou par laser épilatoire (+++).	réponse inflammatoire provoquée par la croissance intracutanée des poils préalablement rasés.  [19,53,55]

Tableau 4 : Principales affections pouvant prendre un aspect acnéiforme chez l'adolescent

## Conclusion

L'acné polymorphe juvénile est donc définie par 3 critères positifs et un critère négatif :

- l'âge : de la puberté au 25<sup>ème</sup> anniversaire ;
- la topographie : visage incluant la région sous-maxillaire ;
- le type lésionnel : polymorphe ;
- l'étiologie (critère négatif) : absence de cause identifiée.

Sa prévalence peut être influencée par un certain nombre de facteurs dont l'hérédité, le stress, l'alimentation, le tabac et le soleil. Pour certains, la preuve de leur influence est solidement établie (l'hérédité par exemple) alors que pour d'autres le niveau de preuve est douteux ou mal défini.

# **PARTIE C : LES TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX DE L'ACNÉ**

# 1- L'algorithme thérapeutique de l'acné

## 1-1- Intérêt

L'acné est l'une des affections cutanées le plus fréquemment rencontrée par le dermatologue de ville. C'est aussi, parallèlement, une des affections où la prescription thérapeutique est la plus variable, d'un dermatologue à l'autre, pour un même type de patient. L'algorithme thérapeutique présente donc un intérêt certain dans l'acné, afin de proposer une conduite thérapeutique à tenir face au patient acnéique, en tenant compte, bien sûr, du rapport efficacité/risque thérapeutique et des recommandations récentes de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) [57,58].

## 1-2- Présentation

L'algorithme thérapeutique de l'acné est un algorithme international qui présente l'avantage de représenter un consensus au niveau mondial (figure 31) [57].

Sévérité de l'acné	Légère → Moyenne → Sévère				
	Acné comédionienne	Acné papulo-pustuleuse	Acné papulo-pustuleuse	Acné nodulaire <sup>2</sup>	Acné Nodulaire/Conglobate
1 <sup>er</sup> choix	Rétinoïde topique	Rétinoïde topique + antibactérien topique	Antibiotique oral + rétinolde topique ± BPO	Antibiotique oral + rétinolde topique ± BPO	Isotrétinoïne orale <sup>3</sup>
Alternatives <sup>1</sup>	Autre rétinolde topique ou acide acétique ou acide salicylique	Autre rétinolde topique agent antibactérien + autre rétinolde topique ou acide azélaïque	Autre antibiotique oral + autre rétinolde topique ± BPO	Isotrétinoïne orale ou autre antibiotique oral + autre rétinolde topique ± BPO/acide azélaïque	Antibiotique à haute dose + rétinolde topique + BPO
Alternatives pour les femmes <sup>1,4</sup>	Voir 1 <sup>er</sup> choix	Voir 1 <sup>er</sup> choix	Anti-adrrogène oral + rétinolde topique ± BPO/acide azélaïque ± antibactérien topique	Anti-adrrogène oral + rétinolde topique + antibiotique oral ± autre antibactérien	Anti-adrrogène oral à haute dose + rétinolde topique ± autre antibactérien topique
Traitement de maintenance	Rétinoïde topique		Rétinoïdes topiques ± BPO		

1. Possibilité d'enlever les comédons manuellement. 2. Avec quelques lésions nodulaires (< 0,5 cm). 3. Deuxième possibilité de traitement en cas de récurrence. 4. En cas de grossesse, les choix sont limités.

Figure 31 : Grille d'évaluation globale de l'acné proposée par le *Global Alliance* (groupe de dermatologues internationaux impliqués dans le domaine de l'acné) [57].

Il est basé sur l'existence de trois grands niveaux de sévérité (légère, moyenne, sévère) dont la définition a été mise au point par l'échelle de sévérité GEA (Groupe d'Etude sur l'Acné) (tableau 5).

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

Tableau 5 : Présentation de l'échelle GEA (Groupe d'Etude sur l'Acné) [59]

Cette échelle est constituée de 6 degrés (pas de lésion, pratiquement pas de lésion, lésion légère, moyenne, sévère ou très sévère) et est, actuellement, uniquement applicable à l'acné polymorphe juvénile de l'adolescent. Par ailleurs, elle présente deux grands avantages. D'une part, elle est utilisable dans la pratique quotidienne puisqu'elle ne nécessite pas de formation préalable et, d'autre part, elle permet, *via* la description succincte de chaque degré, une restriction des discordances entre observateurs et des discordances avec le même observateur à deux moments différents [59].

Cet algorithme comporte une rubrique constituée des alternatives au traitement de 1<sup>er</sup> choix qui doit uniquement être proposée en cas de contre-indications au traitement de 1<sup>er</sup> choix ou en cas d'échec de ce traitement après un délai raisonnable (2 à 3 mois) et après s'être assuré d'une observance correcte [60].

Enfin, il comporte également une rubrique « traitement de maintenance » qui fait logiquement appel aux rétinoïdes topiques puisqu'ils ciblent le microcomédon et préviennent la survenue de lésions rétentionnelles et inflammatoires tout en étant bien toléré sur le long terme et en ne comportant pas de risque de sélection bactérienne.

Le peroxyde de benzoyle peut également être utilisé conjointement aux rétinoïdes topiques en cas de résolution incomplète des lésions inflammatoires à la fin de la phase d'attaque [60].

Dans tous les cas, les règles suivantes doivent accompagner tout algorithme thérapeutique :

- ne pas utiliser un antibiotique seul ;
- ne pas utiliser un antibiotique systémique plus de 4 mois ;
- traiter rapidement une acné diminue les risques de cicatrices ;
- instaurer un traitement d'entretien puisque l'acné est une maladie chronique (c'est-à-dire une maladie dont la durée est supérieure à 6 mois, dont l'évolution est marquée de récurrences, dont le début est aigu ou dont la progression est lente et dont l'impact psychologique et social est fort et affecte la qualité de vie) et que les traitements ne sont que suspensifs ;
- savoir contrôler la contraception des patientes en vérifiant qu'elle ne comporte pas de progestatif pro-androgénique ;
- savoir contrôler les cosmétiques utilisés ;
- savoir contrôler l'observance des patients en se rappelant qu'un patient sur deux a une mauvaise observance ;
- enfin en cas de grossesse, se rappeler que, localement, seule l'érythromycine est autorisée et par voie systémique, uniquement, le gluconate de zinc (à partir du 2<sup>ème</sup> trimestre) [57,60].

## **2- Les traitements topiques**

### **2-1- Les traitements topiques sur prescription médicale**

#### **2-1-1- Les rétinoïdes locaux**

Les rétinoïdes utilisés en traitement local dans l'acné sont au nombre de trois à savoir, la trétinoïne ou vitamine A acide ou acide tout transrétinoïque (liste I), l'isotrétinoïne ou acide 13-cis rétinoïque (liste I) et l'adapalène (liste I).

Ce sont des dérivés de la vitamine A (trétinoïne, isotrétinoïne) ou des analogues synthétiques (adapalène) ayant les mêmes effets pharmacologiques [16,61].

##### **2-1-1-1- Mécanismes d'action**

Utilisés depuis plus de 30 ans, les rétinoïdes topiques agissent au niveau moléculaire en activant ou inhibant certaines étapes dans la transcription des gènes.

En effet, ils pénètrent dans le noyau cellulaire et activent deux types de récepteurs cellulaires : les RAR (Récepteurs de l'Acide Rétinoïque) et les RXR (Récepteurs X des Rétinoïdes), eux-mêmes constitués de trois types de sous-unités ( $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$ ).

Les rétinoïdes topiques n'ont pas tous la même affinité pour ces récepteurs. La trétinoïne possède une grande affinité pour les trois sous-unités des récepteurs RAR et se fixe également sur les sous-unités des récepteurs RXR. L'isotrétinoïne possède, quant à elle, une affinité plus faible pour les trois sous-unités des récepteurs RAR et ne se fixe pas sur les sous-unités des récepteurs RXR. L'adapalène, enfin, possède une affinité sélective pour les sous-unités  $\beta$  et  $\gamma$  des récepteurs RAR et ne se fixe ni sur la sous-unité  $\alpha$  des récepteurs RAR, ni sur les sous-unités des récepteurs RXR.

Ces différences d'activation expliquent sans doute les différences d'activité constatées cliniquement, en particulier le caractère plus ou moins irritant de chacune de ces molécules. L'idéal serait donc d'avoir une molécule qui agisse spécifiquement sur les sous-unités impliquées dans la différenciation cellulaire, sans stimuler les sous-unités impliquées dans l'irritation.

Les rétinoïdes topiques, exercent plusieurs activités sur les lésions d'acné.

Leur première activité est anti-rétentionnelle, kératolytique et « comédolytique ». En effet, ils sont capables de réguler le processus de différenciation et de prolifération des kératinocytes folliculaires, de diminuer la cohésion du bouchon corné, en agissant sur les molécules d'adhésion en particulier les intégrines et d'empêcher (en cas de traitement au long cours) la formation du microcomédon infraclinique qui constitue la lésion initiale de l'acné.

Leur deuxième activité est anti-inflammatoire. En effet, ils sont susceptibles de diminuer la concentration en acides gras libres produits par *Propionibacterium acnes* et d'inhiber la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, telles que l'interleukine 1 $\alpha$  et l'interleukine 6. En outre, l'adapalène peut inhiber l'expression des récepteurs TLR-2 par les macrophages situés au niveau du follicule pilosébacé, enrayer la production de leucotriènes (par inhibition de la lipoxigénase) et inhiber le chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles.

Leur dernière activité consiste en l'amélioration de la pénétration des autres topiques anti-acnéiques *via* une augmentation de la perméabilité du follicule pilo sébacé [16,34,61,62,63].

### 2-1-1-2- Formes galéniques et spécialités

Ces molécules sont disponibles sous formes de gels, de crèmes et de solutions à diverses concentrations (tableau 6).

DCI	Spécialités	Formes galéniques	Concentrations
Trétinoïne	Retacnyl®	crème	0,025% ; 0,05%
	Ketrel®	crème	0,05%
	Effederm®	crème, solution	0,05%
	Locacid®	crème, solution	0,05% ; 0,1% (lotion)
	RetinA®	crème	0,05%
	Erylik®	gel	0,025% + Érythromycine
Isotrétinoïne	Roaccutane®	gel	0,05%
	Antibiotrex®	gel	0,05% + Érythromycine
Adapalène	Différine®	crème, gel	0,1%
	Epiduo®	gel	0,1% + Peroxyde de benzoyle

Tableau 6 : Formes galéniques des rétinoïdes locaux

Remarques :

- Il n'existe pas de donnée publiée permettant de comparer l'efficacité de la trétinoïne à 0,05% par rapport à la trétinoïne à 0,025%, toutefois c'est 0,05% qui est la concentration de trétinoïne la plus prescrite.
- Il existe peu de données publiées permettant de comparer l'efficacité de l'isotrétinoïne par rapport à celle de la trétinoïne et de l'adapalène.
- L'adapalène en gel à 0,1% est aussi efficace que la trétinoïne en gel à 0,025% [16,46,61].

### **2-1-1-3- Posologies, modalités d'utilisation, effets indésirables, précautions d'emploi, contre-indications**

#### **2-1-1-3-1- Posologies**

Lors d'un traitement par rétinoïde topique, une amélioration est généralement constatée après 1 à 2 mois de traitement, mais le résultat ne devient net qu'après 3 mois. La posologie recommandée pour les rétinoïdes topiques est donc de 1 (trétinoïne, adapalène) à 2 (isotrétinoïne) applications par jour pendant 3 mois ou plus si un traitement d'entretien est nécessaire.

Remarques : À l'arrêt d'un traitement par rétinoïde topique, il y a réapparition des microcomédons, étant donné que l'action se situe au niveau moléculaire et ne dure que le temps de l'application. C'est pourquoi un traitement d'entretien (essentiellement par adapalène) est souvent nécessaire [16,46].

#### **2-1-1-3-2- Modalités d'utilisation**

Les rétinoïdes topiques s'appliquent en couche mince, sur toute la surface de la zone touchée par l'acné, en évitant les paupières et le pourtour buccal, le soir, un quart d'heure après la toilette afin que la peau soit bien sèche.

Remarques : Les rétinoïdes topiques doivent être appliqués sur toute la surface cutanée atteinte par l'acné et non seulement sur les comédons visibles étant donné que l'on retrouve des microcomédons dans 28% des biopsies de peau apparemment normale chez des patients acnéiques [16,61].

#### **2-1-1-3-3- Effets indésirables**

Les rétinoïdes topiques peuvent provoquer, surtout en début de traitement, des réactions d'irritation à type d'érythème, desquamation, sécheresse, sensation de brûlure ou de picotement qui sont fonction de la molécule utilisée (l'isotrétinoïne, qui est dépourvue d'action sébosuppressive lorsqu'elle est utilisée localement, est mieux tolérée que la trétinoïne tandis que l'adapalène, seul rétinoïde topique utilisé dans le traitement de l'acné

qui soit stable à l'oxygène et à la lumière, est mieux toléré que la trétinoïne et l'isotrétinoïne), de la concentration utilisée, de la forme galénique (les crèmes sont en générales moins irritantes que les gels ou les lotions), mais aussi du degré de tolérance du patient aux rétinoïdes (classiquement les peaux claires, fines, couperosiques ou atopiques ont une tolérance médiocre).

Cette irritation, qui constitue le principal facteur limitant de ce traitement, nécessite donc la mise en œuvre de différentes mesures visant à l'apaiser.

Ainsi, peut-on débiter le traitement, sur les peaux sensibles, par une application tous les deux ou trois jours puis augmenter le rythme d'utilisation jusqu'à parvenir, si cela est possible, à une application quotidienne, conseiller l'utilisation de produits de toilette non irritants et l'application d'une crème hydratante non comédogène le matin ou une demi-heure après l'application du rétinoïde (délai d'action sur les récepteurs), déconseiller la réalisation de gommage, la pose de patchs, l'application de crèmes à base d'acides de fruits, qui sont autant de sources de desquamations.

Remarques: Certains patients ne tolèrent jamais les rétinoïdes topiques quelle que soit la molécule, la concentration ou la forme galénique utilisée [16,35,61,62,63].

Les rétinoïdes topiques ne sont pas photosensibilisants, mais sont responsables, en diminuant l'épaisseur de la couche cornée, d'une diminution de la tolérance cutanée au soleil. Leur utilisation en période estivale n'est toutefois pas contre-indiquée. Cependant, leur application doit se faire impérativement le soir, d'autant que la trétinoïne et l'isotrétinoïne sont dégradées par les UV et perdent donc leur efficacité en cas d'exposition à la lumière, et doit être associée à un traitement émollient et à une protection solaire efficace durant la journée. L'utilisation des rétinoïdes topiques en cas d'exposition solaire particulièrement intense (sortie en bateau par exemple) n'est, pas non plus contre-indiquée mais nécessite une abstention thérapeutique la veille, le jour même et le lendemain de cette exposition solaire [19,41,61,64,65].

La trétinoïne et l'isotrétinoïne peuvent également provoquer l'apparition de taches transitoires hyper- ou hypo-pigmentées sur les peaux noires [16,63].

Enfin, tous les rétinoïdes topiques peuvent induire, en début de traitement, une poussée inflammatoire, témoignant de l'expulsion des lésions rétentionnelles, mais vécue comme un effet secondaire [16,61].

#### **2-1-1-3-4- Précautions d'emploi**

Du fait de la tératogénicité des rétinoïdes *per os* et de la présence de quelques cas de malformations évoquant celles consécutives à la prise de rétinoïdes par voie orale (absence de conduit auditif, absence d'oreille et présence d'atrophie cérébrale chez un enfant dont la mère avait utilisé, avant conception et pendant le premier trimestre de grossesse, de la trétinoïne à 0,025% en application cutanée sur le visage et le dos ou présence d'une fente labio-palatine, d'un hypertélorisme, de fentes palpébrales fusionnées, absence d'une narine, présence d'une hydrocéphalie et d'une arhinencéphalie chez une fillette dont la mère avait utilisé durant les deux années préconceptionnelles et pendant toute la grossesse de la trétinoïne à 0,05% en application cutanée matin et soir sur le visage), il est recommandé, par mesure de précaution, de ne pas utiliser les rétinoïdes locaux au cours de la grossesse, et d'en arrêter l'utilisation en cas de grossesse tout en recherchant une embryopathie et ce malgré la présence d'un très faible passage systémique des rétinoïdes topiques et l'existence de trois études épidémiologiques concluant à l'absence d'augmentation du risque global de malformations congénitales chez des femmes enceintes utilisatrices de trétinoïne [16,61,66].

#### **2-1-1-3-5- Contre-indications**

Les rétinoïdes topiques sont contre-indiqués en application sur la poitrine en cas d'allaitement [61,65].

## 2-1-2- Le peroxyde de benzoyle

### 2-1-2-1- Mécanismes d'action

Utilisé depuis plus de quarante ans dans le traitement de l'acné, le peroxyde de benzoyle possède essentiellement une action anti-inflammatoire qu'il exerce par deux mécanismes.

En effet, *in vitro*, il a été démontré que le peroxyde de benzoyle inhibait la production de radicaux libres *via* un effet toxique direct sur les polynucléaires neutrophiles et qu'il réduisait significativement (de 2 à 3 log<sub>10</sub>) la microflore cutanée et la prolifération de *Propionibacterium acnes* (suppression totale après 2 semaines de traitement) *via* un mécanisme d'oxydation cellulaire non spécifique (transformation au contact de la peau en acide benzoïque mais aussi en oxygène actif capable d'oxyder les protéines bactériennes de *Propionibacterium acnes*), n'induisant pas de résistance bactérienne.

Le peroxyde de benzoyle possède, de plus, une action kératolytique antirétentionnelle toutefois moindre que celle des rétinoïdes, et une légère action sébostatique [16,62,63,65,67].

### 2-1-2-2- Formes galéniques et spécialités

Le peroxyde de benzoyle, uniquement disponible sur prescription médicale (*liste II*), existe sous formes de gel et de pain dermatologique à la concentration de 10% (tableau 7) [50].

DCI	Spécialités	Formes galéniques	Concentrations
Peroxyde de benzoyle	Cutacnyl®	gel	10%
	Eclaran®	gel	10%
	Pannogel®	gel	10%
	Panoxyl®	gel et pain dermatologique	10%

Tableau 7 : Formes galéniques de peroxyde de benzoyle disponibles uniquement sur ordonnance

#### Remarques :

- A raison de une à deux applications quotidiennes, le peroxyde de benzoyle dosé à 5% permet de réduire d'environ 1/3 les lésions inflammatoires (réduction d'environ 30 à 40% par rapport au véhicule) et non inflammatoires (réduction d'environ 25 à 40% par rapport au véhicule).
- Il existe peu de données publiées permettant d'évaluer l'efficacité du peroxyde de benzoyle dosé à 2,5% ou 10% et donc de comparer leur efficacité à celle du peroxyde de benzoyle dosé à 5%. Le rapport concentration/efficacité est donc inconnu.
- Il n'existe pas d'études cliniques bien faites permettant d'évaluer l'efficacité d'une forme galénique particulière : le pain dermatologique.
- En comparaison avec des traitements antibiotiques topiques et *per os*, le peroxyde de benzoyle est aussi efficace avec un rapport coût/efficacité supérieur et sans risque de développement de résistance bactérienne chez *Propionibacterium acnes* [16,42,67].

### **2-1-2-3- Posologie, modalités d'utilisation, effets indésirables, précautions d'emploi, contre-indications**

#### **2-1-2-3-1- Posologie**

Lors d'un traitement par peroxyde de benzoyle, une amélioration est généralement constatée après 6 semaines de traitement, mais le résultat ne devient net qu'après au moins 8 semaines. La posologie recommandée pour le peroxyde de benzoyle est de 1 application par jour pendant au moins 3 mois [16,46,68].

#### **2-1-2-3-2- Modalités d'utilisation**

Le peroxyde de benzoyle s'applique en couche mince, sur toute la surface de la zone acnéique, en évitant les paupières et le pourtour buccal, le soir, un quart d'heure après la toilette afin que la peau soit bien sèche [67].

#### **2-1-2-3-3- Effets indésirables**

Les topiques à base de peroxyde de benzoyle sont responsables de l'apparition, surtout en début de traitement, de phénomènes d'irritation cutanée à type de démangeaisons, sensations de tiraillement ou de brûlure (objectivées par la présence d'érythème, de desquamations et de sécheresse au niveau des zones qui ont été traitées) chez 15% des sujets, ce qui nécessite la mise en œuvre de différentes mesures visant à apaiser cette irritation.

On peut, par exemple, débiter le traitement, sur les peaux sensibles, par une application de peroxyde de benzoyle tous les deux ou trois jours, puis augmenter le rythme d'utilisation jusqu'à parvenir, si cela est possible, à une application quotidienne ou alors débiter le traitement par une application quotidienne de peroxyde de benzoyle faiblement concentré, puis en augmenter progressivement la concentration étant donné que le risque d'irritation est proportionnel à la concentration du produit utilisé, conseiller l'utilisation de produits de toilette non irritants et l'application de crèmes hydratantes non comédogènes le matin, déconseiller la réalisation de gommage, la pose de patchs, l'application de crèmes à base d'acides de fruits qui sont autant de sources de desquamation [19,65,67].

Les topiques à base de peroxyde de benzoyle peuvent aussi induire des réactions phototoxiques essentiellement aux UVB et, à un moindre degré, aux UVA. Leur application en période estivale se fera donc le soir, avec une réduction de la concentration de 50% et devra être associée à l'application d'une protection solaire efficace durant la journée.

Leur utilisation en cas d'exposition solaire particulièrement intense (sortie en bateau par exemple) nécessite, quant à elle, une abstention thérapeutique la veille, le jour même et le lendemain de cette exposition solaire [19,45,64,67].

Les topiques à base de peroxyde de benzoyle sont également responsables de la survenue, chez 2,5% à 5% des patients, d'un eczéma de contact, souvent très oedémateux et interdisant définitivement son utilisation [21,24,67].

Enfin, le peroxyde de benzoyle est responsable de la décoloration de la peau, des phanères et des fibres textiles naturelles ou synthétiques (draps, vêtements) en contact direct avec la peau traitée, du fait de son effet peroxydant. C'est pourquoi seules les formes galéniques qui se rincent après un temps de pose (pain dermatologique, lotion nettoyante) peuvent être utilisées sur le tronc [24,46,67].

#### **2-1-2-3-4- Précautions d'emploi**

Il est préférable, par mesure de précaution, de ne pas utiliser le peroxyde de benzoyle au cours de la grossesse [19].

### **2-1-2-3-5- Contre-indications**

L'application de topiques à base de peroxyde de benzoyle est contre-indiquée en cas d'antécédents allergiques [19].

### **2-1-2-4-Epiduo® ou l'association du peroxyde de benzoyle à un rétinoïde local**

Epiduo® est un gel stable associant du peroxyde de benzoyle faiblement dosé (2,5%) et de l'adapalène à 0,1%. Il permet ainsi de ne plus alterner l'application du peroxyde de benzoyle et du rétinoïde au sein d'une même journée (application du peroxyde de benzoyle tous les matins et du rétinoïde tous les soirs) ou sur deux jours (application, un soir sur deux, du peroxyde de benzoyle et application l'autre soir du rétinoïde) et d'éviter ainsi une augmentation du risque d'irritation (alternance au sein d'une même journée) ou du risque d'erreurs (alternance un jour sur deux), tout en prenant en charge à la fois le caractère rétentionnel et l'inflammation en cause dans l'acné.

Cette association semble synergique. En effet, le rétinoïde favorise l'absorption du peroxyde de benzoyle tandis que le peroxyde de benzoyle n'entraîne pas d'apparition de résistance bactérienne.

L'amélioration des lésions cutanées inflammatoires après 12 semaines de traitement par cette association a été statistiquement meilleure dans les essais cliniques qu'avec chaque substance prise séparément et l'excipient mais est restée toutefois modeste.

Les effets indésirables observés lors des essais cliniques étaient prévisibles, essentiellement à type d'irritations cutanées. La mise en œuvre de différentes mesures visant à apaiser cette irritation doit donc être entreprise. Ainsi, peut-on débiter le traitement, sur les peaux sensibles, par une application tous les deux ou trois jours puis augmenter le rythme d'utilisation jusqu'à parvenir, si cela est possible, à une application quotidienne, conseiller l'utilisation de produits de toilette non irritants et l'application de crèmes hydratantes non comédogènes le matin et de déconseiller l'association à d'autres traitements irritants [61,69].

### 2-1-3- Les antibiotiques locaux

Les antibiotiques utilisés en traitement local dans l'acné sont au nombre de deux en France, à savoir l'érythromycine et la clindamycine. Ce sont de « vieilles » molécules appartenant à la famille des macrolides [70].

#### 2-1-3-1- Mécanismes d'action

Les antibiotiques locaux agissent à la fois par un mécanisme anti-infectieux et anti-inflammatoire. Ainsi réduisent-ils la population de *Propionibacterium acnes* présente à la surface de la peau et dans les follicules pilo-sébacés, *via* leur action bactériostatique, et diminuent-ils la production bactérienne de facteurs chimiotactiques et de lipase induisant alors une diminution du pourcentage d'acides gras libres pro-inflammatoires formés à la surface cutanée. Ils exercent donc de cette façon un effet anti-inflammatoire indirect [19,39,65,70].

#### 2-1-3-2- Formes galéniques et spécialités

Ces deux molécules (*liste I*) sont disponibles sous formes de gels et de lotions (tableau 8) [50].

DCI	Spécialités	Formes galéniques	Concentrations
Erythromycine	Stimycine®	lotion	2,09%
	Eryacne®	lotion	4%
	Eryfluid®	lotion	4%
	Erythromycine bailleul®	lotion	4%
	Erythrogel®	gel	4%
Clindamycine	Dalacine T topic®	lotion	1%
	Zindacline®	gel	1%

Tableau 8 : Formes galéniques d'érythromycine et de clindamycine

#### Remarques :

- A raison de deux applications quotidiennes, l'érythromycine et la clindamycine permettent de réduire d'environ 1/3 les lésions inflammatoires (réduction d'environ 20 à 30% par rapport au véhicule après 8 à 12 semaines de traitement). Leur efficacité sur les lésions inflammatoires est donc certaine et équivalente à celle

du peroxyde de benzoyle alors que leur efficacité sur les lésions rétentionnelles est moindre (réduction d'environ 10% par rapport au véhicule après 8 à 12 semaines de traitement).

- Il n'y a pas de différence entre l'efficacité de l'érythromycine à 1% et celle de l'érythromycine à 4% [19,70].

### **2-1-3-3- Posologie, modalités d'utilisation, effets indésirables, précautions d'emploi**

#### **2-1-3-3-1- Posologie**

Lors d'un traitement local par érythromycine ou clindamycine, une amélioration est généralement constatée après 4 semaines de traitement. La posologie recommandée pour ces deux molécules est de 1 à 2 applications par jour pendant 3 mois maximum afin de limiter le risque d'induction de résistances bactériennes [17,19,50].

#### **2-1-3-3-2- Modalités d'utilisation**

L'érythromycine ou la clindamycine topique s'applique, sur toute la surface de la zone acnéique, un quart d'heure après la toilette afin que la peau soit bien sèche et à distance du rasage ou de l'épilation en raison de la présence d'excipients alcoolisés dans les différentes formes galéniques [19,50,65].

#### **2-1-3-3-3- Effets indésirables**

La tolérance de l'érythromycine et de la clindamycine topique est bonne puisque l'effet indésirable le plus fréquent, mais d'intensité en général minime, consiste en une irritation avec érythème et sensation de tiraillement liés à l'excipient alcoolique et seuls quelques cas exceptionnels de troubles digestifs mineurs ont été rapportés [19,54,70].

#### Remarques :

- L'érythromycine et la clindamycine topiques présentent l'avantage de pouvoir être prescrites lors des périodes d'ensoleillement. Toutefois, on préférera toujours réserver leur application en fin de journée [45,71].

#### **2-1-3-3-4- Précautions d'emploi**

Le problème majeur lié à l'utilisation d'érythromycine et de clindamycine topiques réside dans l'induction d'une résistance bactérienne et d'une réaction croisée avec les macrolides qui constituent des antibiotiques utiles dans d'autres situations cliniques. Ainsi, le pourcentage de patients porteurs de souches de *Propionibacterium acnes* résistantes à l'érythromycine ou à la clindamycine est-il actuellement de l'ordre de 60% avec un délai

moyen d'apparition de souches résistantes de 2 semaines après le début du traitement antibiotique topique.

Ce phénomène de résistance bactérienne pose deux questions :

- Y a-t-il un risque de moins bonne efficacité clinique ? Probablement, c'est du moins ce qu'indiquent les dernières analyses de la littérature ;

- Fait-il courir un risque de transmission de la résistance à des bactéries pathogènes comme le streptocoque et le staphylocoque ? La réponse est « oui ».

De ce fait, il est recommandé de ne pas utiliser un antibiotique topique seul, mais en association avec soit un rétinoïde topique qui a l'avantage d'élargir le spectre d'activité de l'antibiotique local vers les lésions rétentionnelles, soit du peroxyde de benzoyle qui diminue le risque d'apparition de bactéries résistantes, de ne pas associer un antibiotique topique à un antibiotique systémique de la même famille ou de famille différente et sur une durée supérieure à 4 semaines en raison du risque majoré de résistances bactériennes et de l'absence d'efficacité prouvée d'une telle association et d'arrêter tout traitement antibiotique topique lorsqu'il n'y a pas d'amélioration nette [19,46,62,63,70,72].

Par ailleurs, malgré des données cliniques rassurantes, il est préférable, par mesure de précaution, de ne pas utiliser la clindamycine au cours de la grossesse en raison d'un nombre limité de données cliniques et chez l'animal [19].

Remarques :

o L'érythromycine topique peut, quant à elle, être utilisée, si besoin, au cours de la grossesse. En effet, malgré des données chez l'animal insuffisantes, l'utilisation large de l'érythromycine au cours de la grossesse n'a pas révélé, à ce jour, d'effet malformatif ou foetotoxique [19,66].

### 2-1-3-4- Antibiotrex® et Erylik® ou l'association de l'érythromycine à un rétinoïde local (isotrétinoïne ou trétinoïne)

L'association de l'érythromycine avec un rétinoïde local présente trois intérêts potentiels. Tout d'abord, le rétinoïde local élargit le spectre d'activité de l'antibiotique topique vers les lésions rétentionnelles, permettant ainsi de couvrir à la fois les lésions rétentionnelles et les lésions inflammatoires. Par ailleurs, il augmente la pénétration intrafolliculaire de l'antibiotique topique. Enfin, l'antibiotique topique diminue les effets irritants des rétinoïdes locaux. Cependant, cette association ne résout en rien le problème principal posé par les antibiotiques topiques que constitue l'apparition de résistance bactérienne. Cette association est donc assez peu utilisée en France [61,70].

### 2-1-4- L'acide azélaïque

#### 2-1-4-1- Mécanismes d'action

L'acide azélaïque est un acide carboxylique saturé en C9, résultant de la peroxydation de l'acide oléique. Il possède à la fois des propriétés kératolytiques, anti-inflammatoires et bactériostatiques sur *Propionibacterium acnes* avec une activité faible à modérée [5,19,72].

#### 2-1-4-2- Formes galéniques et spécialités

Cette molécule (*liste I*) est disponible sous forme de gel à 15% et de crème à 20% (tableau 9) [50].

DCI	Spécialités	Formes galéniques	Concentrations
Acide azélaïque	Finacea®	gel	15%
	Skinoren®	crème	20%

Tableau 9 : Formes galéniques d'acide azélaïque

#### Remarques :

- A raison de 2 applications par jour, l'acide azélaïque à 20% et à 15% semble efficace dans le traitement de l'acné mais les études *versus* véhicule sont insuffisantes pour préciser le niveau de réduction du nombre de lésions inflammatoires et non-inflammatoires.
- Les études comparatives entre acide azélaïque (20% et 15%) et peroxyde de benzoyle (5%) montrent une efficacité non différente à raison de 2 applications par jour avec une tolérance locale légèrement meilleure avec l'acide azélaïque.

- Les données publiées ne permettent pas de comparer l'efficacité et la tolérance de l'acide azélaïque à celles des rétinoïdes ou des antibiotiques locaux [19].

### **2-1-4-3- Posologie, effets indésirables, précautions d'emploi**

#### **2-1-4-3-1- Posologie**

Lors d'un traitement local par acide azélaïque, une amélioration est généralement constatée après 14 semaines de traitement. La posologie recommandée pour cette molécule est de 2 applications par jour [19,50].

#### Remarques :

- L'efficacité de l'acide azélaïque avec une application quotidienne n'a pas été évaluée [19].

#### **2-1-4-3-2- Effets indésirables**

Le seul effet indésirable de l'acide azélaïque consiste en une irritation locale, observée dans environ 10% des cas [19].

#### **2-1-4-3-3- Précautions d'emploi**

Malgré la présence de données expérimentales n'ayant pas mis en évidence d'effet tératogène ou foetotoxique, il est préférable, par mesure de précaution, de ne pas utiliser l'acide azélaïque au cours de la grossesse en raison de l'absence de données cliniques [19].

## 2-2- Les traitements topiques disponibles sans ordonnance

Les traitements à base de peroxyde de benzoyle constituent les seuls traitements topiques disponibles sans ordonnance.

### 2-2-1- Formes galéniques et spécialités

Le peroxyde de benzoyle, disponible sans ordonnance, existe sous formes de crème, de gel, et de gel à rincer à la concentration de 2,5%, 4% et 5% (tableau 10) [50].

DCI	Spécialités	Formes galéniques	Concentrations
Peroxyde de benzoyle	Brevoxyl®	crème	4%
	Curaspot®	gel à rincer	5%
	Cutacnyl®	gel	2,5% ; 5%
	Eclaran®	gel	5%
	Effacne®	gel	5%
	Pannogel®	gel	5%
	Panoxyl®	gel	5%

Tableau 10 : Formes galéniques de peroxyde de benzoyle disponibles sans ordonnance

Brevoxyl® et Curaspot® constituent des médicaments de médication familiale et peuvent donc être disponibles en libre accès en officine [73,74]

#### Remarques :

- Il n'existe pas d'étude clinique bien faite permettant d'évaluer l'efficacité d'une forme galénique particulière : le gel à rincer [67].

### 2-2-2- Posologie, modalités d'utilisation, effets indésirables, précautions d'emploi, contre-indications

#### 2-2-2 1-Posologie

La posologie recommandée pour le peroxyde de benzoyle est de 1 application par jour pendant au moins 3 mois sauf pour Curaspot® pour lequel la posologie recommandée est de 2 applications par jour pendant au moins 3 mois [[16,46,68,74].

### **2-2-2-2- Modalités d'utilisation**

Curaspot® est un gel à rincer dont l'utilisation diffère de celle des gels et des crèmes classiques. En effet, il s'applique, lui aussi, en couche mince, sur toute la surface de la zone acnéique, en évitant les paupières et le pourtour buccal, le soir, un quart d'heure après la toilette afin que la peau soit bien sèche mais il nécessite un temps de pose de 1 à 5 minutes avant d'être rincé abondamment à l'eau claire [67,74].

Les effets indésirables, les précautions d'emploi ainsi que les contre-indications sont identiques à celles évoquées précédemment.

## **3- Les traitements systémiques**

### **3-1- Les traitements systémiques sur prescription médicale**

#### **3-1-1- Les classes d'antibiotiques utilisés**

##### **3-1-1-1- Les cyclines**

Les cyclines utilisées par voie systémique dans l'acné sont au nombre de quatre : la limécyline, la méthylèncyline (ou métacycline), la doxycycline et la minocycline. Ces molécules, utilisées depuis plus de trente ans dans le traitement de l'acné, sont des tétracyclines hémi-synthétiques de première génération (limécyline et méthylèncyline) ou des tétracyclines hémi-synthétiques de deuxième génération (doxycycline et minocycline) [75].

##### **3-1-1-1-1-Mécanismes d'action**

Les cyclines agissent, tout comme les antibiotiques locaux, par un double mécanisme. En effet, elles exercent une action anti-infectieuse en diminuant le nombre de colonies de *Propionibacterium acnes* et une action anti-inflammatoire en inhibant la production de lipase par cette même bactérie, et ainsi la transformation des triglycérides du sébum en acides gras libres eux-mêmes inducteurs d'inflammation, mais aussi en inhibant le chimiotactisme des polynucléaires, en limitant la production de radicaux libres par les polynucléaires et, en ce qui concerne la doxycycline et la minocycline, en inhibant la production de cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF  $\alpha$  ou l'IL6.

Tous les mécanismes qui contribuent à cette action anti-inflammatoire sont observés à des doses inférieures de moitié à celles de l'activité anti-infectieuse et permettent d'expliquer l'utilisation, dans le traitement de l'acné, de cyclines à des doses plus faibles que pour le traitement de toute autre affection bactérienne [19,32,36,72,75].

### 3-1-1-2- Formes galéniques et spécialités

Ces quatre molécules (liste I) sont disponibles sous forme de gélules et de comprimés (tableau 11) [50,65].

DCI	Spécialités	Formes galéniques	Dosages
Limécycline	Tétralysal®	gélules	150mg ; 300mg
Méthylène-cycline (ou métacycline)	Physiomycine®	gélules	300mg
Doxycycline	Vibramycine N®	comprimés	100mg
	Granudoxy®	comprimés	100mg
	Doxylys®	comprimés	100mg
	Spanor®	comprimés	100mg
	Tolexine®	comprimés	50mg ; 100mg
	Doxy Gé®	comprimés	50mg ; 100mg
Minocycline	Mynocine®	gélules	50mg ; 100mg
	Minolis®	gélules	50mg ; 100mg
	Mestacine®	comprimés	100mg

Tableau 11 : Formes galéniques des cyclines orales

#### Remarques :

- Les cyclines sont efficaces dans l'acné, sur les lésions inflammatoires (diminution des lésions inflammatoires superficielles de 60% à 3 mois) et à un moindre degré sur les lésions rétentionnelles (diminution des lésions rétentionnelles de 30% à 3 mois). Une seule étude a été réalisée à 6 mois montrant un gain supplémentaire de 10% seulement ;
- La dose minimale efficace testée pour la doxycycline a été de 40 mg par jour. Il n'est donc pas démontré que des doses plus élevées soient plus efficaces ;
- Il n'y a pas d'argument en faveur de la supériorité d'une cycline par rapport à une autre en termes d'efficacité ;
- Il n'y a pas d'étude permettant de déterminer le taux de rechutes à l'arrêt du traitement par cyclines sachant que les cyclines ont un effet plus suspensif que curatif [19,46,75].

### **3-1-1-1-3- Posologies, modalités d'utilisation, effets indésirables, interactions médicamenteuses, précautions d'emploi, contre-indications**

#### **3-1-1-1-3-1- Posologies**

Les posologies recommandées pour les cyclines sont de 300 mg/j en 1 prise pendant 3 mois pour la limécycline et la méthylèncycline ; 100 mg/j en 1 prise pendant 3 mois pour la doxycycline et 100 mg/j en 1 prise pendant 15 jours puis 50 mg/j en 1 prise pendant 2,5 mois pour la minocycline. La durée de traitement recommandée est, du fait du risque d'induction de résistances bactériennes, limitée à 3 mois pour les cyclines [17,50,65,75].

#### Remarques :

- Certains auteurs recommandent de réduire de moitié la dose initiale des cyclines *per os* après 2 semaines de traitement [62,75].
- Il est possible, selon un consensus d'experts, de doubler la dose de doxycycline chez des patients ayant un poids élevé en cas de réponse insuffisante à la dose de 100 mg/j [75].

#### **3-1-1-1-3-2- Modalités d'utilisation**

Les gélules de limécycline et de méthylèncycline sont à prendre en dehors des repas, tandis que les comprimés de doxycycline et les gélules ou comprimés de minocycline sont à prendre au cours du repas. De plus, les comprimés de doxycycline sont à prendre au moins une heure avant de s'allonger (cf effets indésirables) [65].

#### **3-1-1-1-3-3- Effets indésirables**

Puisque les cyclines ont toutes la même efficacité dans l'acné, ce sont principalement leurs effets secondaires qui les différencient. Ainsi, les effets secondaires les plus fréquents des cyclines sont des troubles digestifs à type de nausées, vomissements, douleurs abdominales et diarrhées. On note aussi des candidoses vulvo-vaginales (ou plus rarement buccales ou anales), pouvant nécessiter l'utilisation périodique d'ovules à base d'imidazolés, voire, dans certains cas, l'utilisation d'imidazolés par voie systémique en cure courte une fois par mois, ainsi qu'une phototoxicité dose-dépendante, essentiellement dans l'UVB mais aussi dans l'UVA, fréquente avec la doxycycline (tétracycline à demi-vie longue), moins fréquente avec la limécycline et exceptionnelle avec la minocycline et se traduisant par une brûlure plus ou moins importante avec érythème, œdème, et papules des zones photo-exposées.

Ce risque de phototoxicité implique donc qu'il ne faut pas initialiser un traitement par cyclines avant l'été et que lorsque celui-ci est en cours, il doit alors être maintenu en associant des mesures efficaces de photo-protection ainsi qu'une réduction de la posologie et une prise vespérale de façon à minimiser les concentrations tissulaires et sanguines le lendemain. L'hypertension intracrânienne bénigne est un effet secondaire rare, mais bien connu avec les cyclines, et en particulier la minocycline [19,45,60,64,65,75].

Concernant la doxycycline, elle est également à l'origine d'ulcérations oesophagiennes plus ou moins superficielles. Ces ulcérations constituent un effet secondaire fréquent et sont dues au non respect des recommandations de prise de la doxycycline : au cours d'un repas avec un grand verre d'eau (au moins 100 mL) en gardant le buste droit pendant l'heure suivant la prise. En effet, si le comprimé est pris le soir au coucher avec trop peu d'eau, le risque d'ulcérations oesophagiennes est alors maximal puisque la position allongée ainsi que la réduction du flux salivaire et des déglutitions prolongent le temps de contact du médicament avec la muqueuse oesophagienne et entraînent donc des lésions de l'œsophage [19,65,75].

Remarques :

- Le remplacement, en février 2000, de la forme gélule par la forme comprimé a permis de réduire la fréquence de cet effet indésirable [19].

Concernant la minocycline, elle peut être à l'origine d'hyperpigmentations « bleutées » (parfois définitives) des cicatrices, des zones photo-exposées (visage, jambes) ou des zones couvertes (muqueuse buccale), de troubles vestibulaires sans relation de dose mais aussi, dans 2 à 3% des cas, d'effets secondaires rares, mais très sévères pouvant engager le pronostic vital.

En effet, la minocycline peut entraîner des syndromes lupiques, liés à la dose cumulative, se manifestant essentiellement par une fatigue, des polyarthrites, des polyarthralgies et des myalgies sans atteinte neurologique ni rénale, mais aussi des hépatites auto-immunes ayant parfois nécessité une transplantation, ainsi que des réactions d'hypersensibilité à type de DRESS (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*), une hypersensibilité médicamenteuse, rare mais grave, associant éruption cutanée, fièvre et au moins une atteinte viscérale (foie, système hématopoïétique, rein...).

Compte tenu de ces effets secondaires graves liés à la minocycline, il est recommandé de ne l'utiliser qu'en seconde intention en cas d'échec des autres cyclines et d'impossibilité d'utilisation de l'isotrétinoïne orale [19,32,50,65,75].

Remarques :

- Le syndrome DRESS est plus fréquent chez les patients à peau noire ou immunodéprimés et est 3 fois plus fréquent sous minocycline qu'avec les autres cyclines [65].

### **3-1-1-1-3-4- Interactions médicamenteuses**

L'association des cyclines avec des rétinoïdes systémiques est contre-indiquée en raison d'un risque accru d'hypertension intracrânienne avec céphalées plus ou moins violentes, résistantes aux antalgiques, vertiges et troubles oculaires (diminution du champ de vision, baisse de l'acuité visuelle, douleurs oculaires).

D'autres associations doivent également être prises en compte. Ainsi l'association cyclines/ anticoagulants oraux augmente-t-elle, en raison du déplacement des anticoagulants oraux de leur site de fixation à l'albumine plasmatique, le risque hémorragique, l'association cyclines/méthotrexate augmente, quant à elle, la toxicité de celui-ci alors que l'association cyclines/sels de fer, sels de zinc ou topiques gastro-intestinaux diminue l'absorption digestive des cyclines et enfin, que l'association doxycycline/anti-épileptiques inducteurs enzymatiques (phénobarbital, primidone, carbamazépine, phénytoïne) diminue la concentration plasmatique de la doxycycline par augmentation de son métabolisme hépatique [19,65,75].

### **3-1-1-1-3-5- Précautions d'emploi**

Tout comme les antibiotiques locaux, les cyclines posent le problème de survenue de résistance bactérienne d'autant plus que les résistances aux cyclines sont le plus souvent portées par des éléments génétiques mobiles (plasmides, transposons...) et peuvent donc être associées et se transmettre à d'autres familles d'antibiotiques. Ainsi, le pourcentage de patients porteurs de souches de *Propionibacterium acnes* résistantes à la doxycycline est-il actuellement de l'ordre de 30% contre seulement 10% avec la minocycline, étant donné qu'elle se concentre sûrement de façon plus importante dans le follicule.

De ce fait, il est recommandé de privilégier l'utilisation conjointe de peroxyde de benzoyle ou d'un rétinoïde local afin de limiter l'apparition de souches résistantes, de ne pas associer antibiothérapie locale et systémique en raison du risque majoré de résistance bactérienne et de l'absence d'efficacité prouvée d'une telle association, de privilégier les traitements de durée limitée (3 mois), d'éviter la multiplication de cures itératives séquentielles avec différents antibiotiques, et enfin, de s'assurer d'une bonne observance du patient [19,62,72,75].

Par ailleurs, malgré quelques données cliniques rassurantes concernant le potentiel malformatif en début de grossesse, il est préférable, par mesure de précaution, de ne pas utiliser les cyclines au cours du 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse [19].

### **3-1-1-1-3-6- Contre-indications**

Les cyclines sont contre-indiquées au cours du 2<sup>ème</sup> et du 3<sup>ème</sup> trimestres de grossesse et de l'allaitement en raison d'un risque, chez le fœtus ou le nourrisson, portant sur les dents de lait (coloration de la dentine et de l'émail). Elles sont également contre-indiquées chez l'enfant de moins de 8 ans en raison du risque de coloration permanente des dents et d'hypoplasie de l'émail dentaire [19,38,65].

### **3-1-1-2- Les macrolides**

Le seul qui soit utilisé est l'érythromycine qui peut être prescrite dans le traitement de l'acné en cas de contre-indications aux cyclines et en association avec des traitements locaux (peroxyde de benzoyle ou rétinoïde topique ou les deux) [19,50].

### 3-1-1-2-1- Formes galéniques et spécialités

L'érythromycine *per os* (liste I) est disponible sous forme de granulés, de microgranules gastrorésistants, de granulés pour suspension buvable, de granulés pour sirop et de comprimés (tableau 12) [50].

DCI	Spécialités	Formes galéniques	Dosages
Erythromycine	Ery <sup>®</sup>	granulés, comprimés	125mg, 250mg
	Egery <sup>®</sup>	microgranules gastrorésistants	250mg
	Erythrocyne <sup>®</sup>	granulés pour suspension buvable	500mg, 1000mg
		granulés pour sirop	500 mg/5 ml,
		comprimés	500mg

Tableau 12 : Formes galéniques d'érythromycine

### 3-1-1-2-2- Posologie, modalité d'utilisation, effets indésirables, interactions médicamenteuses, précautions d'emploi

#### 3-1-1-2-2-1- Posologie

La posologie recommandée pour l'érythromycine est de 1 gramme par jour [19,50].

#### 3-1-1-2-2-2- Modalité d'utilisation

La prise d'érythromycine *per os* doit se faire de préférence une demi-heure à une heure avant le repas [19].

#### 3-1-1-2-2-3- Effets indésirables

L'érythromycine *per os* est en général bien tolérée, l'effet secondaire le plus fréquent étant les troubles digestifs à type de nausées, vomissements, diarrhées, douleurs gastriques. Toutefois, elle peut également engendrer des manifestations cutanées allergiques et plus exceptionnellement une augmentation des transaminases, voire une hépatite ainsi que, pour de fortes doses, une baisse de l'audition et des bourdonnements d'oreilles [75].

### **3-1-1-2-2-4- Interactions médicamenteuses**

En raison de son rôle d'inhibiteur enzymatique, le risque d'interactions médicamenteuses est plus grand avec l'érythromycine *per os* qu'avec d'autres macrolides *per os* tels que la spiramycine.

Ainsi, l'érythromycine *per os* est-elle contre-indiquée avec l'ergotamine et la dihydroergotamine (alcaloïdes vasoconstricteurs de l'ergot de seigle) en raison d'un risque élevé d'ergotisme, avec possibilité de nécrose des extrémités et avec le bépridil, le pimozide ou la mizolastine, en raison d'un risque accru de troubles du rythme ventriculaire et notamment de torsades de pointes.

L'érythromycine *per os* est, en outre, déconseillée avec de nombreux autres médicaments tels que la bromocriptine et le pergolide (alcaloïdes dopaminergiques de l'ergot de seigle), la buspirone, la carbamazépine, la ciclosporine, le tacrolimus, l'ébastine, la théophylline, le triazolam, la toltérodine, l'halofantrine, la disopyramide et la luméfántrine.

Enfin, l'association de l'érythromycine *per os* avec de nombreux autres médicaments tels que les anticoagulants oraux, l'atorvastatine, la simvastatine, la digoxine, le lisuride, le sildénafil et le vérapamil nécessite des précautions d'emploi [46,76].

### **3-1-1-2-2-5- Précautions d'emploi**

Tout comme les cyclines, l'utilisation de l'érythromycine pose le problème de la survenue de résistance bactérienne. Ainsi, le pourcentage de patients porteurs de souches de *Propionibacterium acnes* résistantes à l'érythromycine est-il actuellement de l'ordre de 70%. De ce fait, il est recommandé de ne pas associer antibiothérapie locale et systémique en raison du risque majoré de résistance bactérienne et de l'absence d'efficacité prouvée d'une telle association, de privilégier les traitements de courte durée, d'éviter la multiplication de cures itératives séquentielles avec différents antibiotiques, et enfin, de s'assurer d'une bonne observance du patient [19,75].

## **3-1-2- Les traitements hormonaux**

### **3-1-2-1-Les contraceptifs estroprogestatifs à activité anti-androgénique**

#### **3-1-2-1-1- Généralités**

Il existe deux grandes catégories de contraception hormonale : les contraceptions progestatives et les contraceptions estroprogestatives.

Les contraceptions progestatives pures [micro- ou macroprogestatifs *per os*, implant au désogestrel (Nexplanon®), dispositif intra-utérin au lévonorgestrel (Mirena®)] doivent être évitées en cas d'acné du fait de l'activité androgénique du progestatif.

Les contraceptions estroprogestatives associent, généralement, un estrogène synthétique (l'éthinylestradiol), ou, plus récemment, un estrogène « naturel » précurseur du 17β-estradiol naturel humain (le valérate d'estradiol) à un progestatif de synthèse à activité androgénique (dérivés de la 19-nor-testostérone sauf diénogest) ou anti-androgénique [acétate de cyprotérone, norgestimate, et progestatifs de 4<sup>ème</sup> génération (acétate de chlormadinone, drospirénone, diénogest)].

Les associations estroprogestatives par voie parentérale [patch au norelgestromine (Evra®), anneau vaginal à l'étonogestrel dérivé de la 19-nor-testostérone (Nuvaring®)] ainsi que la majorité des associations estroprogestatives par voie orale comportent un progestatif androgénique et doivent être évitées en cas d'acné.

Cependant, quelques associations estroprogestatives par voie orale sont constituées de progestatifs anti-androgéniques (acétate de cyprotérone, norgestimate, acétate de chlormadinone, drospirénone, diénogest) et peuvent donc exercer une action favorable en cas d'acné [78,79,80,81].

#### **3-1-2-1-2-Mécanismes d'action**

Très schématiquement, l'effet anti-androgénique obtenu pour certaines associations estroprogestatives, est triple. Ainsi, l'action anti-gonadotrope (elle-même fonction de la dose d'estrogènes et du type de progestatif) diminue-t-elle la production des androgènes ovariens pendant que l'augmentation de la production de la *Sex Hormone Binding Globulin* (SHBG) et de ses taux circulants par l'éthinylestradiol entraîne une diminution de la fraction libre de la

testostérone circulante, seule fraction à pouvoir pénétrer à l'intérieur de la cellule sébacée pour y exercer son activité androgénique, tandis que la fixation du progestatif anti-androgénique [acétate de cyprotérone, norgestimate, et progestatifs de 4<sup>ème</sup> génération (acétate de chlormadinone, drospirénone, diénogest)] sur le récepteur aux androgènes entraîne un effet périphérique antagoniste et donc une action anti-androgénique [77,78,79,80].

### 3-1-2-1-3- Formes galéniques et spécialités

Les progestatifs utilisés dans les contraceptifs oraux estroprogestatifs anti-androgéniques sont donc l'acétate de cyprotérone (dérivé de la 17-hydroxyprogestérone), le norgestimate, l'acétate de chlormadinone (dérivé de la 17-hydroxyprogestérone), la drospirénone (dérivé de la 17-alpha-spironolactone) et le diénogest (dérivé de la 19-nor-testostérone présentant un radical 17 alpha cyanométhyl au lieu d'un 17 éthynyl) (tableau 13) [77,78,80,81].

DCI	Spécialités	Forme galénique	Dosages
Acétate de cyprotérone/ Ethinylestradiol	Diane 35® Holgyème® Evepar® Minerva® Lumalia®	21 comprimés	2mg/35µg
Norgestimate/ Ethinylestradiol	Triafemi® Tricilest®	21 comprimés	180-215-250mg/35µg
Acétate de chlormadinone/ Ethinylestradiol	Belara®	21 comprimés	2mg/30µg
Drospirénone/ Ethinylestradiol	Jasmine® Jasminelle® Yaz®	21 comprimés 21 comprimés 28 comprimés <i>dont</i> 4 <i>placebo</i>	3mg/30µg 3mg/20µg 3mg/20µg
Diénogest/ Valérate d'estradiol	Qlaira®	28 comprimés <i>dont</i> 2 <i>placebo</i>	_ -2-3- _ mg/3-2-2-1 mg

Tableau 13 : Formes galéniques des contraceptifs estroprogestatifs

à activité anti-androgénique

#### Remarques :

○ L'association acétate de cyprotérone (2mg) / éthinylestradiol (35µg) constitue la seule association estroprogestative à activité anti-androgénique qui possède l'Autorisation de Mise sur le Marché (A.M.M) dans l'indication acné chez la femme.

Elle ne bénéficie pas d'A.M.M « contraception » puisque l'effet inhibiteur de l'ovulation n'a pas été validé par le calcul de l'indice de Pearl dans le cadre d'une demande d'A.M.M (du simple fait que l'A.M.M n'a pas été demandée en son temps dans cette indication). Toutefois, l'indice de Pearl est connu, comparable ou similaire à celui des autres estroprogestatifs, et l'inhibition de l'ovulation est non seulement admise, mais validée.

○ Les autres associations estroprogestatives à activité anti-androgénique (associations estroprogestatives à base de norgestimate, d'acétate de chlormadinone, de drospirénone ou de diénogest) n'ont d'AMM qu'en contraception. Toutefois, l'association triphasique norgestimate (180-215-250mg) / éthinylestradiol (35µg) constitue la seule association qui possède l'AMM dans l'indication « contraception de la femme acnéique », même si cela ne préjuge pas de sa supériorité en termes d'efficacité sur l'acné par rapport aux autres associations dites anti-androgéniques.

○ L'utilisation de l'association triphasique à base de norgestimate (Triafermi®, Tricilest®) ou de l'association éthinylestradiol (30µg) / acétate de chlormadinone (2mg) (Belara®) ou de l'association éthinylestradiol (20µg) / drospirénone (3mg) (Yaz®) ou de l'association éthinylestradiol (30µg) / diénogest (2mg) (Valette® ; pilule non commercialisée en France), en cas d'acnés féminines inflammatoires d'importance légère ou moyenne, montre une efficacité partielle dans les groupes traités.

L'intérêt de l'association valérate d'estradiol /diénogest (Qlaira®) est donc, pour l'instant, impossible à préciser en termes d'activité anti-androgénique du fait de l'absence d'études répondant aux critères scientifiques actuels de validation thérapeutique (double aveugle, randomisation, contre placebo).

○ Il n'existe pas de données suffisantes permettant de comparer l'efficacité de l'hormonothérapie estroprogestative à activité anti-androgénique à celle des autres traitements locaux ou généraux [19,78,79,83].

### **3-1-2-1-4- Posologies, modalités d'utilisation, effets indésirables, interactions médicamenteuses, précautions d'emploi, contre-indications**

#### **3-1-2-1-4-1- Posologies - modalités d'utilisation**

Lors d'un traitement par association estroprogestative à activité anti-androgénique, une amélioration est généralement constatée après 3 à 6 cycles de traitement. La posologie recommandée pour ce type de traitement est de 1 comprimé par jour, à heure fixe, pendant 21 jours consécutifs suivi d'une période d'arrêt de 7 jours (sauf pour Yaz® et Qlaira® pour lesquelles la posologie est de 1 comprimé par jour, à heure fixe, pendant 28 jours consécutifs sans période d'arrêt) et la durée recommandée de traitement est d'au moins 6 mois.

En ce qui concerne l'association acétate de cyprotérone (2mg) / éthinylestradiol (35µg), il est recommandé d'arrêter le traitement 3 à 4 cycles après la disparition complète des symptômes [24,50,65,78,82].

### **3-1-2-1-4-2- Effets indésirables**

Les effets indésirables des associations estroprogestatives à activité anti-androgénique sont de gravités très variables.

Les effets indésirables mineurs sont les plus fréquents et disparaissent, en général, malgré la poursuite du traitement. Ce sont des nausées, une tension mammaire, des spotting, une oligoménorrhée ou une aménorrhée, une sensation de lourdeur des jambes, une prise de poids modérée, une irritabilité, une modification de la libido, une irritation oculaire lors du port de lentilles de contact, ainsi que des modifications métaboliques telles qu'une diminution de la tolérance aux hydrates de carbone et une hyperlipidémie.

Les effets indésirables graves sont plus rares, mais doivent faire interrompre le traitement.

Ce sont des ictères cholestatiques, un adénome hépatique, une mastopathie bénigne, des mastodynies sévères, des céphalées importantes et inhabituelles, des troubles de la vision, un chloasma, une hypertension artérielle, des accidents vasculaires artériels (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) ainsi que des accidents thromboemboliques veineux [64,65].

#### Remarques :

- Les associations estroprogestatives par voie orale augmentent le risque de thromboses veineuses en fonction du dosage d'éthinylestradiol et du type de progestatif.

Le risque de thromboses veineuses est ainsi estimé à 5 à 10 cas pour 100 000 années - femmes âgées de 15 ans à 44 ans ne recevant pas de contraceptif oral contre environ 20 cas pour 100 000 années – femmes avec la noréthistérone et le lévonorgestrel (progestatifs dits de 2<sup>ème</sup> génération) pour moins de 50 microgrammes d'éthinylestradiol et 30 à 40 cas pour 100 000 années – femmes avec les estroprogestatifs contenant du gestodène ou du désogestrel (progestatifs dits de 3<sup>ème</sup> génération).

Ce risque est, en outre, accru avec la cyprotérone (risque 3 fois plus élevé sous cyprotérone que sous lévonorgestrel d'après une étude cas témoins britannique) et la drospirénone (risque 6 fois plus élevé sous drospirénone que sous aucun contraceptif oral ou 1,7 fois plus élevé sous drospirénone que sous lévonorgestrel d'après une étude cas témoins menée aux Pays-Bas). En pratique, la cyprotérone et la drospirénone ne constituent donc pas des progestatifs de choix pour des associations estroprogestatives par

voie orale. En effet, elles exposent à un risque accru de thromboses veineuses difficile à justifier par leurs bénéfices cutanés [84,85].

### **3-1-2-1-4-3- Interactions médicamenteuses**

Les associations estroprogestatives à activité anti-androgénique ne doivent pas être associées à des molécules inductrices enzymatiques telles que les anti-convulsivants (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne), les anti-tuberculeux (rifampicine, rifabutine), les anti-rétroviraux (éfavirenz, névirapine, ritonavir...), la griséofulvine et le millepertuis sous peine de diminuer l'efficacité contraceptive par augmentation du catabolisme hépatique [65].

### **3-1-2-1-4-4- Précautions d'emploi**

Un examen médical général (avec notamment contrôle du poids, contrôle de la tension artérielle, interrogatoire à la recherche de contre-indication(s) aux estroprogestatifs) et gynécologique (sauf si patiente *virgo*) est nécessaire avant la mise en route du traitement hormonal. La détermination de la glycémie, de la cholestérolémie et de la triglycéridémie est nécessaire, uniquement, après 6 mois de contraception, sauf si présence d'arguments cliniques évocateurs d'un syndrome métabolique lors de la première consultation.

Une interruption du traitement 1 mois à l'avance est nécessaire en cas d'intervention chirurgicale planifiée ou d'immobilisation prolongée favorisant le risque de thrombose [65,78].

### **3-1-2-1-4-5- Contre-indications**

Les associations estroprogestatives à activité anti-androgénique sont contre-indiquées en cas d'antécédents personnels ou familiaux d'accident thromboembolique artériel ou veineux, d'affections cardiovasculaires, de tumeur maligne du sein ou de l'utérus, d'affection hépatique sévère ou récente, de diabète avec complications vasculaires, de pathologie oculaire d'origine vasculaire, d'hémorragie gynécologique d'étiologie inconnue et de tumeur hypophysaire [65,78].

### **3-1-2-2-L'acétate de cyprotérone : un anti-androgène vrai**

En France, il existe deux anti-androgène vrais : l'acétate de cyprotérone et la spironolactone. L'acétate de cyprotérone possède une Autorisation de Mise sur le Marché (A.M.M) dans l'hirsutisme mais pas dans l'acné. Elle constitue cependant une réelle possibilité thérapeutique et est donc prescrite hors A.M.M dans cette indication. La spironolactone ne possède, quant à elle, d'A.M.M ni dans l'hirsutisme, ni dans l'acné [38,60,78].

#### **3-1-2-2-1-Mécanismes d'action de l'acétate de cyprotérone**

L'acétate de cyprotérone est un progestatif anti-gonadotrope mais aussi anti-androgénique pour une dose quotidienne supérieure à 1 mg (effet anti-androgénique dose-dépendant). Plusieurs mécanismes d'action se potentialisent pour rendre compte de l'effet anti-androgénique. Ainsi, l'acétate de cyprotérone freine-t-il la sécrétion de F.S.H (*Follicle Stimulating Hormone*) et de L.H (*Luteinizing Hormone*) et diminue-t-il donc les taux circulants d'androgènes. De plus, il inhibe la liaison de la dihydrotestostérone à son récepteur au niveau de la glande sébacée, ainsi que la liaison du complexe dihydrotestostérone-récepteur à la protéine de liaison. Enfin, il diminue l'activité de la 5-alpha-réductase, enzyme qui transforme la testostérone en dihydrotestostérone. Par ailleurs, il freine directement l'action de certaines enzymes impliquées dans la stéroïdogénèse corticosurrénalienne [77,78].

#### **3-1-2-2-2- Formes galéniques et spécialités**

L'acétate de cyprotérone (liste I) est disponible sous forme de comprimés sécables dosés à 50 mg (Androcur® ou Acétate de cyprotérone®) [77,78].

##### Remarques :

- L'acétate de cyprotérone dosé à 50 mg a une Autorisation de Mise sur le Marché (A.M.M) dans l'hirsutisme mais ni dans l'acné ni dans l'alopécie androgénétique.

Pour autant, l'acétate de cyprotérone doit être proposé dans la prise en charge d'une acné chez la femme :

- en cas d'hirsutisme et/ou même d'alopécie androgénétique associée ;
  - en cas d'acné sévère, même en l'absence d'hirsutisme, comme alternative aux cyclines ou à l'isotrétinoïne *per os* en cas de contre-indications, d'effets secondaires ou d'échec ;
- mais jamais dans les acnés banales et jamais en première intention.

o Les publications sur l'acné traitée par acétate de cyprotérone ne correspondent en fait qu'à des situations où l'acné était notée associée à un hirsutisme. Il n'existe en fait aucune étude contrôlée permettant de juger de son efficacité réelle dans l'acné féminine [60,77,78].

### **3-1-2-2-3- Posologies, modalités d'utilisation, effets indésirables, interactions médicamenteuses, précautions d'emploi, contre-indications**

#### **3-1-2-2-3-1- Posologies - modalités d'utilisation**

Il existe plusieurs schémas thérapeutiques possibles avec l'acétate de cyprotérone, schémas qui varient en fait selon les habitudes des prescripteurs. Ainsi, par exemple, l'acétate de cyprotérone à 50 ou 25 mg par jour peut-il être associé à l'estradiol administré soit par voie orale, soit par voie cutanée (gel, patch) et ceci 20 jours sur 28 en commençant le traitement le premier jour des règles. Cette association est à tout à fait indiquée quand la patiente présente une obésité et/ou une insulino-résistance et/ou une dyslipidémie. Une autre possibilité d'utilisation de l'acétate de cyprotérone ( $\frac{1}{4}$  ou  $\frac{1}{2}$  de comprimé dosé à 50 mg) est de le combiner à l'association acétate de cyprotérone (2mg) / éthinylestradiol (35 $\mu$ g) (Diane 35<sup>®</sup>, Holgyème<sup>®</sup>, Evepar<sup>®</sup>, Minerva<sup>®</sup>, Lumalia<sup>®</sup>), classiquement les 10 ou 15 premiers jours du cycle. Cela permet d'utiliser de petites doses quotidiennes d'acétate de cyprotérone puisque la contraception est assurée par l'association acétate de cyprotérone/éthinylestradiol. Ce schéma thérapeutique semble plus particulièrement intéressant en cas d'acné puisque la dose d'acétate de cyprotérone dans l'association estroprogestative n'est pas toujours efficace, et que la dose de 50 mg (dose recommandée en cas d'hirsutisme) peut être trop importante et non nécessaire [38,77,78].

#### **3-1-2-2-3-2- Effets indésirables**

Les effets indésirables de l'acétate de cyprotérone sont variables. Les effets indésirables mineurs sont les plus fréquents. Ce sont essentiellement (dans 60% des cas) une oligoménorrhée ou une aménorrhée (effet indésirable dose-dépendant et pouvant être post-thérapeutique) mais aussi une dyspnée, une sensation de lourdeur des jambes, une prise de poids modérée, une asthénie, une dépression, une modification de la libido ainsi qu'une diminution de la tolérance aux hydrates de carbone.

Les effets indésirables graves sont plus rares et doivent faire interrompre le traitement.

Ce sont des céphalées importantes et inhabituelles ainsi que des ictères cholestatiques et une insuffisance hépatique [76,77].

### **3-1-2-2-3-3- Interactions médicamenteuses**

Au vu de son effet diabétogène, l'acétate de cyprotérone ne doit pas être associé aux antidiabétiques sans un renforcement de l'autosurveillance glycémique et urinaire [76].

### **3-1-2-2-3-4- Précautions d'emploi**

Elles sont identiques à celles évoquées avec les associations estroprogestatives [76].

### **3-1-2-2-3-5-Contre-indications**

L'acétate de cyprotérone est contre-indiqué en cas d'antécédents d'accident thromboembolique artériel ou veineux, d'affection hépatique grave, de diabète sévère, de dépression chronique sévère, de tuberculose et d'allaitement [76].

## **3-1-3- L'isotrétinoïne, une prise en charge particulière pour une molécule particulière**

La vitamine A naturelle (ou rétinol) n'est pas synthétisée par l'organisme et doit donc être apportée par l'alimentation. Son utilisation thérapeutique comme anti-acnéique nécessite des doses très importantes et engendre des effets indésirables. La recherche pharmaceutique a permis d'obtenir des dérivés de synthèse, appelés rétinoïdes, plus efficaces et mieux tolérés que le rétinol. Parmi ces rétinoïdes de synthèse, on dénombre l'isotrétinoïne ou acide 13-cis-rétinoïque, utilisée *per os* depuis 1982. Elle constitue le seul médicament permettant d'obtenir une rémission durable, voire définitive de l'acné [17,19,86,87].

### 3-1-3-1- Mécanismes d'action

Le mécanisme d'action de l'isotrétinoïne *per os* est multiple. En effet, *via* un mode d'action encore mal connu (liaison aux Récepteurs nucléaires de l'Acide Rétinoïque (R.A.R.) des sébocytes), elle exerce, d'une part, une action anti-séborrhéique intense avec réduction du volume de la glande sébacée (réduction de 90% après 12 à 16 semaines de traitement), diminution de l'excrétion sébacée (réduction de 80 à 90% après 12 à 16 semaines de traitement), modification de la composition du sébum (diminution du taux de triglycérides et de squalènes) et, d'autre part, une action anti-bactérienne indirecte. Par ailleurs, *via* une diminution de la cohésion intercornéocytaire au sein du canal d'excrétion du follicule pilo-sébacé, l'isotrétinoïne exerce également une action anti-comédogène. Enfin, *via* un mécanisme complexe et encore mal connu dans son ensemble (freination du chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles, réduction des radicaux libres oxygénés, inhibition de la synthèse des prostaglandines et du leucotriène B4), elle exerce une action anti-inflammatoire et immunomodulatrice [65,87,88,89].

#### Remarques :

- L'inhibition de la prolifération et des capacités de synthèse des sébocytes par l'isotrétinoïne est dose-dépendante et est réversible à l'arrêt du traitement mais de manière très lente [88].

### 3-1-3-2- Formes galéniques et spécialités

L'isotrétinoïne *per os* (liste I) est une molécule lipophile qui était anciennement commercialisée sous forme de capsules molles dosées à 5, 10 et 20 mg sous le nom de Ro-Accutane® et est désormais disponible sous forme de capsules molles dosées à 5, 10, 20 et 40 mg sous le nom de Procuta®, Curacné®, Contracné® et Isotrétinoïne TEVA® (tableau 14) [65,88,89].

DCI	Spécialités	Forme galénique	Dosages
Isotrétinoïne	Procuta® Curacné® Contracné® Isotrétinoïne TEVA®	capsules molles	5,10, 20 et 40mg

Tableau 14 : Spécialités à base d'isotrétinoïne

#### Remarques :

- Selon l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (A.F.S.S.A.P.S) l'isotrétinoïne permet un traitement très efficace dont l'efficacité reste vraisemblablement supérieure à celles des autres traitements par voie locale ou générale ;
- L'absence de rémission complète (c'est-à-dire l'absence de disparition de toutes les lésions rétentionnelles et inflammatoires) à l'issue d'une cure bien conduite par isotrétinoïne orale (cf respect des posologies) est au maximum de 15% et est favorisée par l'existence de macrocomédons multiples et un dysfonctionnement hormonal (hyperandrogénie) [19,89].

### **3-1-3-3- Posologies, modalités d'utilisation, effets indésirables, interactions médicamenteuses, précautions d'emploi, contre-indications**

#### **3-1-3-3-1- Posologies**

La posologie recommandée pour l'isotrétinoïne tient compte à la fois de la dose quotidienne et de la dose cumulée.

La dose optimale quotidienne est comprise entre 0,5 mg/kg/j et 1 mg/kg/j et est fonction de la sévérité des lésions, de la topographie (1 mg/kg/j en cas d'atteinte du tronc) et de la tolérance. Il est souhaitable d'utiliser la dose quotidienne la plus forte possible, compatible avec la tolérance, afin que la durée de traitement soit la plus courte possible. Cette dose maximale tolérée est donnée d'emblée par certains alors que d'autres commencent par 0,5 mg/kg/j et augmentent par paliers jusqu'à la dose maximale tolérée afin de permettre une adaptation progressive à la survenue des effets secondaires dose-dépendants. En cas de situations particulières (sujets de sexe masculin, sujets jeunes (14-18 ans), présence de nombreux comédons fermés de grande taille ou antécédents de poussée lors d'une cure précédente) faisant redouter une aggravation en début de traitement, la posologie initiale peut même être abaissée à une dose inférieure à 0,2 mg/kg/j [17,19,62,87,89,90].

La dose optimale totale d'isotrétinoïne orale prise par le patient pendant une cure (une cure étant la durée pendant laquelle le patient reçoit un traitement continu) ou dose cumulée optimale n'est pas formellement établie mais la seule étude prospective de bon niveau montre que le taux de rechutes dépend de celle-ci. Elle ne doit pas être inférieure à 100 mg/kg ni supérieure à 150 mg/kg et conditionne donc la durée d'une cure d'isotrétinoïne orale. La durée moyenne d'une cure est de 6 à 8 mois mais elle peut être de l'ordre de 4 mois avec une posologie de 1 mg/kg/j [21,87,89].

Lors d'un traitement par isotrétinoïne orale, une amélioration est généralement constatée après 5 mois de traitement. Les résultats sont, cependant, notables auparavant avec une réduction de l'hyperséborrhée dès la première semaine, une réduction possible de 50% des lésions inflammatoires du visage à la quatrième semaine (après une exacerbation transitoire des lésions inflammatoires et pustuleuses à la deuxième semaine) ainsi qu'une régression des lésions inflammatoires du tronc entre la sixième et la huitième semaine. Ces résultats seront d'autant plus rapides si on réalise, avant l'instauration du traitement par isotrétinoïne orale, une évacuation des lésions rétentionnelles par microchirurgie dermatologique (accord professionnel). En effet, les comédons sont d'une part assez peu sensibles à l'isotrétinoïne et d'autre part sont la source des poussées inflammatoires sévères survenant parfois en début de traitement. Malheureusement, cette microchirurgie est peu réalisée par les dermatologues (acte coté mais non tarifié, donc non remboursé) [9,19,60,62,88,89].

Malgré l'obtention d'une rémission complète à une posologie de 0,5 à 1 mg/kg/j et une dose cumulée d'isotrétinoïne supérieure à 120 mg/kg, une rechute est possible dans 20 à 50% des cas à l'arrêt du traitement. Celle-ci survient davantage en cas de séborrhée sévère, avec un score de lésions inflammatoires élevé en fin de traitement, de sujet jeune, d'antécédents familiaux d'acné, d'acné pré-pubertaire, d'atteinte du tronc et d'hyperandrogénie. Une rechute mineure à modérée peut alors être prise en charge par un traitement classique (cyclines associées à un traitement local) ou, en cas d'échec, par une deuxième cure d'isotrétinoïne, selon le même schéma posologique, en respectant un délai minimum de 2 mois en raison de la poursuite de l'amélioration de l'acné jusqu'à 8 semaines après l'arrêt du traitement. La dose cumulée totale peut, dans ces conditions, atteindre et dépasser 400 mg/kg sans qu'apparaissent d'effets indésirables chroniques ou persistants jugés sérieux. Exceptionnellement, plus de 2 cures peuvent être nécessaires [19,46,89].

Remarques :

○ Selon l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (A.F.S.S.A.P.S), l'isotrétinoïne à faible dose ou prescrite selon un schéma intermittent, n'a pas fait la preuve de son efficacité et conserve le même risque tératogène. Il n'est donc pas recommandé de l'utiliser selon ces modalités.

Toutefois, certains auteurs se demandent si, chez l'homme (ou chez la femme qui n'est plus apte à procréer), en cas de rechute, et après deux cures convenables d'isotrétinoïne, un traitement microdosé et de préférence discontinu d'isotrétinoïne (10 mg/j de façon dégressive sur 3 mois puis 10 mg 2 fois par semaine par exemple) ne serait pas un traitement efficace, le médicament étant prescrit pour son effet immédiat jusqu'à la cessation

naturelle de la maladie. En effet, ce type de traitement semble présenter de multiples avantages puisqu'il est efficace, nécessite une dizaine d'années pour atteindre la dose cumulée d'une cure standard (150 mg/kg) et est dénué d'effets secondaires tout en étant peu coûteux [19,50,89,91].

### **3-1-3-3-2-Modalités d'utilisation**

Les capsules molles d'isotrétinoïne doivent être avalées au cours d'un repas en 1 ou 2 prises par jour. En effet, la biodisponibilité de l'isotrétinoïne est significativement augmentée lors de l'absorption au cours d'un repas puisqu'elle est deux fois plus élevée lors d'une prise pendant le repas qu'à jeun [19,50,88].

### **3-1-3-3-3- Effets indésirables**

Outre son potentiel tératogène (cf § 3-1-3-3-6), l'isotrétinoïne *per os* induit de nombreux effets indésirables cliniques et biologiques qui doivent être connus afin de pouvoir les anticiper et réagir de manière adéquate face à leur survenue [17,88].

#### **3-1-3-3-3-1- Effets indésirables cliniques**

##### **3-1-3-3-3-1-1- Effets secondaires cutané-muqueux et phanériens**

Des aggravations paradoxales plus ou moins sévères à type de simple *flare-up* (aggravation temporaire du fait de l'évolution accélérée des lésions rétentionnelles) ou plus rarement d'acné fulminante (aggravation se définissant par l'association d'un tableau cutané spectaculaire combinant pustules et nodules purulents, ulcérés, croûteux et nécrotiques à un syndrome général avec hyperthermie, arthralgies et myalgies) surviennent, dans 6 à 8% des cas, lors des 6 premières semaines de traitement. La prise en charge de ces aggravations paradoxales repose essentiellement sur une corticothérapie par voie générale (0,5 à 1mg/kg durant une durée variable allant d'une dizaine de jours à 3 ou 4 mois), l'isotrétinoïne étant réduite significativement (diminution de la dose de moitié) voire stoppée, puis réintroduite à doses progressivement croissantes ; alors que la corticothérapie est très progressivement réduite dès nette amélioration pour éviter les rebonds. Cette prise en charge peut également nécessiter des antalgiques de palier 2 puisque les lésions peuvent être très douloureuses et entraîner une insomnie [9,19,65,87,88,89,92].

D'autres effets secondaires cutanéomuqueux et phanériens sont retrouvés chez presque tous les patients ; ils sont indissociables de l'effet thérapeutique. Ils sont prévisibles, dose-dépendants, de survenue précoce (se comptant en jours) selon la dose journalière et sont rapidement réversibles à l'arrêt du traitement. Ils affectent la peau, les muqueuses (muqueuses labiale, nasale, conjonctivale et vaginale), les cheveux et les ongles et se manifestent essentiellement sous forme de xérose et d'irritations cutanées (fragilité cutanée, éruption érythémateuse, desquamations localisées et prurit) ou de chéilite mais aussi sous forme de sécheresse nasale responsable d'épistaxis, de sécheresse conjonctivale responsable de blépharo-conjonctivite, de kératite, de photophobie et d'intolérance aux lentilles de contact, de sécheresse vaginale, d'amincissement des cheveux, d'alopécie, de fragilité des ongles et de paronychies [19,65,72,89,92].

Cette xérose et cette fragilité cutanées sont causées par la diminution de l'excrétion sébacée, puisque celle-ci entraîne une réduction du film lipidique de surface et une augmentation de la perte transépidermique en l'eau, et sont responsables d'une sensibilité accrue aux agents irritants dont le soleil (mais aussi l'eau calcaire et le savon...). L'isotrétinoïne n'est donc photosensibilisante par elle-même et sa prescription est, par voie de conséquence, possible en été tout en demandant au patient d'éviter, tout de même, les longues expositions au soleil ainsi que les heures de forte exposition aux rayons UV et d'utiliser une photo protection pour le visage, le corps et les lèvres qui sera renouvelée toutes les 2 heures [45,64,89,93].

La prévention de ces différents effets indésirables doit être faite par l'utilisation de baumes nourrissants pour les lèvres, de crèmes émollientes pour le corps, de gels nettoyants sans savon ou de solutions micellaires sans rinçage et de crèmes émollientes, restructurantes, non comédogènes pour le visage, de préparations hydratantes pour le nez (sprays nasaux), les yeux (gel ou gouttes hydratantes) et le vagin (gels lubrifiants et hydratants), de produits photoprotecteurs non comédogènes, formulés de préférence sans parfum, et d'indice de protection élevé (50 ou 50+) sous forme de crèmes pour le visage et le corps et de sticks à lèvres pour les lèvres et les ailes du nez, par exemple. En parallèle, le port de lentilles de contact doit être déconseillé durant le traitement tandis que le port de lunettes de soleil doit être conseillé pour limiter l'irritation des yeux en cas d'ensoleillement [19,89,93].

#### Remarques :

- L'isotrétinoïne augmente l'adhésivité de *Staphylococcus aureus* aux cornéocytes et peut favoriser une colonisation nasale par cet agent microbien. L'application d'une pommade émollissante antibiotique dans les narines peut donc s'avérer nécessaire lors d'un traitement par isotrétinoïne *per os*.
- L'application d'une mèche nasale (type Coalgan®) imprégnée ou non de la pommade hémostatique et cicatrisante H.E.C peut s'avérer nécessaire en cas d'épistaxis. Si l'épistaxis est trop importante il faut alors envisager la prise de Dicynone® (étamsylate) à raison de 1 comprimé dosé à 500 mg 3 fois par jour.
- L'application d'une pommade antibiotique à usage ophtalmique peut s'avérer nécessaire en cas de blépharo-conjonctivite.
- L'application d'un crayon de nitrate d'argent peut s'avérer nécessaire en cas de paronychie.
- Certaines études, remettent en cause la réversibilité de la sécheresse oculaire et cutanée lors de l'arrêt d'un traitement par isotrétinoïne *per os*. [88,89,94].

#### **3-1-3-3-1-2- Autres effets secondaires cliniques**

Ils ne sont pas liés à l'effet thérapeutique. Ils sont rares, imprévisibles, en rapport avec une susceptibilité individuelle (idiosyncrasie), de survenue plus tardive (se comptant en semaines ou mois), souvent en rapport avec la dose cumulée, lentement réversibles, mais avec possibilités de séquelles [89].

Ils affectent divers appareils organiques.

#### 3-1-3-3-1-2-1-Troubles oculaires

L'opacité cornéenne, la névrite optique et la diminution parfois brutale de la vision nocturne sont possibles chez un patient traité par isotrétinoïne et doivent lui être mentionnées d'autant plus s'il conduit des véhicules ou s'il utilise des machines. Ces troubles oculaires, nécessitent une consultation spécialisée, imposent, dans certains cas, l'arrêt définitif du traitement et persistent parfois après l'arrêt du traitement (un cas d'opacité cornéenne permanente a été rapporté) [19,87,92].

### 3-1-3-3-1-2-2-Troubles musculo-squelettiques

Des myalgies intenses, des arthralgies et une élévation, parfois très importante, de la Créatine Phospho Kinase (C.P.K) sérique peuvent quelquefois être observées, notamment en cas d'activité physique intense. Les douleurs isolées ne nécessitent qu'une stabilisation, voire une réduction de la dose quotidienne d'isotrétinoïne alors que les douleurs invalidantes et/ou accompagnées de contracture requièrent une interruption du traitement et la prescription d'un traitement antalgique durant les quelques jours nécessaires à la disparition des douleurs, puis la reprise du traitement à doses faibles et progressivement croissantes [19,21,88,89,92].

#### Remarques :

- Des arrêts de croissance avec soudures prématurées des cartilages de conjugaison, calcifications tendineuses et ligamentaires, calcinose et hyperostose ont été décrits chez de très jeunes enfants ayant reçu, pour des troubles de la kératinisation, des doses d'isotrétinoïne très supérieures à celles prescrites dans l'acné et ce pendant plusieurs mois, voire années. Aucun cas d'arrêt de croissance n'a été rapporté à la pharmacovigilance dans l'indication « acné ». Le risque d'arrêt de croissance, de déminéralisation osseuse ou d'ostéoporose en cas de traitement anti-acnéique par isotrétinoïne apparaît donc négligeable [19,89,92].

### 3-1-3-3-1-2-3-Troubles psychiatriques

Le rôle éventuel de l'isotrétinoïne *per os* dans la survenue de troubles psychiatriques tels que l'anxiété, l'agressivité, le changement d'humeur, la dépression, les tentatives de suicide et les suicides est discuté depuis les années 1980.

A ce jour, depuis la commercialisation de l'isotrétinoïne en France (1985), une centaine de cas ont été rapportés à la pharmacovigilance dont une vingtaine de cas de tentatives de suicides et une vingtaine de cas de suicides, sans qu'un lien de cause à effet n'ai pu être établi (la majorité de ces cas concernaient des patients avec antécédents psychiatriques tels qu'une dépression). En parallèle, on estime qu'environ 2 millions de patients ont été traités par l'isotrétinoïne depuis sa commercialisation (environ 100 000 patients, dont autant de femmes que d'hommes, sont traités chaque année en France par l'isotrétinoïne) dont 900 000 patients âgés de 14 à 19 ans, population pour laquelle le suicide représente la deuxième cause de mortalité après les accidents de la circulation.

En 2008, un examen approfondi de la littérature scientifique disponible par un groupe d'experts (dermatologues, psychiatres, pédopsychiatres et épidémiologistes) n'a pas permis d'établir une relation entre la survenue de troubles psychiatriques et la prise d'isotrétinoïne *per os* . Une seule étude récente (étude d'Azoulay et collaborateurs) montre une augmentation significative des dépressions chez des patients traités par isotrétinoïne orale mais celle-ci présente de nombreuses limites méthodologiques restreignant la portée des principaux résultats.

Bien que l'ensemble des données issues de la notification spontanée et des études ne permettent pas d'établir un lien entre la prise d'isotrétinoïne et la survenue de troubles psychiatriques, les monographies des spécialités contenant de l'isotrétinoïne avertissent, en France, du risque de troubles psychiatriques rares mais graves à type de dépression, de troubles du comportement et de tentative de suicide (cf évolution des rubriques Mises en garde et précautions d'emploi et Effets indésirables en 1989, 1997, 1998 et 2004).

En conséquence, avant d'instaurer un traitement par isotrétinoïne *per os*, le dermatologue doit interroger le patient sur ses antécédents personnels et familiaux de troubles psychiatriques et l'informer du risque éventuel de survenue de tels troubles. Il doit également, pendant le traitement, porter une attention toute particulière aux patients présentant un antécédent de dépression et surveiller, chez tout patient, l'apparition éventuelle de signes de dépression (humeur changeante, perte d'intérêt, tristesse, perte d'appétit, asthénie inhabituelle, perte de concentration...). En cas d'apparition de tels signes chez le sujet traité par isotrétinoïne, l'arrêt immédiat du traitement doit être envisagé ainsi que la mise en place d'un traitement approprié par antidépresseur, puisque ces troubles ne sont pas systématiquement réversibles à l'arrêt du traitement, et d'un bilan psychiatrique ou psychologique notamment en cas de verbalisation d'idées suicidaires, de manifestations d'agressivité envers l'entourage perturbant la vie familiale ou sociale, de troubles significatifs du comportement ou de demande spontanée du patient [19,65,87,89,95,96].

Remarques :

- Il a été montré que le taux de symptômes dépressifs est significativement plus élevé chez les patients acnéiques garçons et filles que chez les non acnéiques (20 à 51% versus 14 à 20%) [96].

### 3-1-3-3-1-2-4-Hypertension intracrânienne

Elle est rare, bénigne et se traduit par des céphalées plus ou moins violentes et résistantes aux antalgiques, des nausées, des vomissements et des troubles visuels avec oedème papillaire. Elle impose l'arrêt du traitement. Elle est plus fréquente et plus grave en cas d'association avec les cyclines. Cette association est donc formellement contre-indiquée [19,21,50,89].

### 3-1-3-3-1-2-5-Lésions intestinales

Des iléites, des appendicites aiguës, des atteintes du caecum, des colites, des colites hémorragiques, des rectocolites hémorragiques et des rectorragies peuvent quelquefois être observées lors d'un traitement par isotrétinoïne orale ou quelques mois après l'arrêt de ce traitement. Toutefois, ces lésions intestinales sont très rares. Ainsi, entre 1990 et 2006, seuls 8 cas de colites hémorragiques sous isotrétinoïne (7 patients sur 8 étant traités uniquement par isotrétinoïne lors de la survenue des symptômes) ont été rapportées à la pharmacovigilance. En revanche, ces effets indésirables peuvent être graves puisque parmi ces 8 notifications, 3 patients ont été hospitalisés et pour 2 il en a résulté une invalidité ou une incapacité importante ou permanente (dont la nature n'a pas été précisée dans la base française de pharmacovigilance). Ces lésions intestinales sont plus fréquentes chez les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux de maladie inflammatoire chronique de l'intestin (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique). En conclusion, en cas de symptômes digestifs à type de diarrhée sévère hémorragique chez un patient jeune, il vaut mieux rechercher une éventuelle prise d'isotrétinoïne et envisager son arrêt immédiat et chez un patient ayant des antécédents personnels ou familiaux de maladie inflammatoire il vaut mieux rester prudent et ne pas prescrire d'isotrétinoïne afin de ne pas l'exposer à un risque supplémentaire [19,88,92,97].

#### Remarques :

- Certaines observations sont particulièrement troublantes par la gravité des conséquences. Ainsi, deux hommes âgés respectivement de 17 et 26 ans ont commencé à avoir des rectorragies 1 semaine et 3 semaines après l'arrêt d'un traitement de 5 mois par isotrétinoïne pour une acné sévère. Une rectocolite hémorragique a été diagnostiquée dans les deux cas et divers traitements médicamenteux ont été tentés avant la réalisation, dans les deux cas, d'une colectomie subtotal et d'une iléostomie devant les signes de gravité [87,97].

### **3-1-3-3-2- Effets indésirables d'ordre biologique**

L'isotrétinoïne peut induire des anomalies biologiques dose - dépendantes et réversibles à l'arrêt du traitement [19].

#### **3-1-3-3-2-1- Anomalies hépatiques**

Une élévation des enzymes hépatiques, modérée, transitoire et réversible à l'arrêt du traitement ou à la diminution des doses, peut être observée dans 5 à 10% des cas lors du dosage systématique des transaminases (cf §3-1-3-3-7).

D'après les avis spécialisés, si le taux de transaminases est supérieur à 10 fois la normale, il faut alors arrêter le traitement et rechercher une affection hépatique (hépatite médicamenteuse). Si le taux de transaminases est compris entre 2,5 fois et 10 fois la normale, il faut arrêter le traitement, refaire un contrôle au bout de 15 jours et réintroduire, l'isotrétinoïne en abaissant la posologie si le taux s'est normalisé. Sinon, il faut rechercher une origine hépatique. Enfin, si le taux de transaminases ne dépasse pas 2,5 fois la normale, il faut réduire la posologie, refaire un contrôle au bout de 15 jours et continuer ainsi le traitement si le taux s'est normalisé. Sinon, il faut arrêter le traitement et demander un avis en hépatologie [19,88,89].

#### **3-1-3-3-2-2- Troubles du métabolisme lipidique**

Une hypertriglycémie et/ou une hypercholestérolémie peuvent être observées dans 10 à 20% des cas lors des dosages systématiques de triglycérides et de cholestérol total (cf § 3-1-3-3-7).

En cas d'élévation des triglycérides, il faut refaire le dosage après un jeûne strict de 12 heures, le dosage des triglycérides étant très sensible au repas de la veille et, si l'hypertriglycémie est confirmée, effectuer le dosage du HDL- cholestérol (High Density Lipoprotein), de la TSH (Thyroid Stimulating Hormone) et de la glycémie. En cas d'hypertriglycémie modérée, un régime alimentaire diminuant les sucres à absorption rapide et l'alcool, une réduction de la posologie d'isotrétinoïne, voire la prise de fibrate doivent normalement réussir à en venir à bout. Dans le cas contraire ou en cas d'hypertriglycémie majeure, le traitement doit alors être arrêté, des taux supérieurs à 6-8g/L pouvant être associés à des pancréatites aiguës parfois fatales [19,65,88,89,92].

L'hypercholestérolémie est observée, en particulier lors de l'utilisation de fortes doses et chez les patients à risque (dyslipidémie familiale, diabète, obésité, alcoolisme). En cas d'élévation du cholestérol total, outre les dosages biologiques du HDL - cholestérol (High Density Lipoprotein) et du LDL - cholestérol (Low Density Lipoprotein), il est nécessaire de diminuer les graisses animales, la cuisine au beurre, les fritures, les fromages, la charcuterie et les jaunes d'oeufs et de privilégier les viandes blanches, les poissons, l'huile d'olive et les huiles de lin, de soja, de colza et de noix (huiles contenant de l'acide alphalinoléique). A cela s'ajoute une prescription de statine ou une réduction de la dose d'isotrétinoïne [19,88,89,92].

### **3-1-3-3-2-3- Troubles du métabolisme glucidique**

L'apparition de cas de diabète chez des patients traités par isotrétinoïne ainsi que la perturbation de la glycémie chez des patients diabétiques traités par isotrétinoïne ont été exceptionnellement observées [19,88,89,92].

### **3-1-3-3-4- Interactions médicamenteuses**

L'administration concomitante de vitamine A et d'isotrétinoïne *per os* est contre-indiquée en raison de l'addition de leurs effets indésirables avec risque accru d'hypervitaminose A. Il faut donc se méfier des compléments alimentaires d'usage très fréquents chez l'adolescente et la femme.

L'association de l'isotrétinoïne *per os* avec des cyclines est contre-indiquée en raison d'un risque accru d'hypertension intracrânienne.

L'administration concomitante d'inducteurs enzymatiques (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, rifampicine, rifabutine, éfavirenz, névirapine, ritonavir, griséofulvine millepertuis...) et d'isotrétinoïne *per os* est contre-indiquée en raison d'un risque d'inactivation du contraceptif hormonal [19,88,89,92,98].

#### Remarques :

- Il est recommandé de respecter un délai minimal de 8 jours entre la prise de cyclines et d'isotrétinoïne *per os* et d'un mois entre la prise d'isotrétinoïne *per os* et de cyclines compte tenu de la durée d'élimination de l'isotrétinoïne [99].

### **3-1-3-3-5- Précautions d'emploi**

L'épilation à la cire est fortement déconseillée pendant le traitement et au moins 6 mois après son arrêt puisqu'elle peut entraîner un décollement épidermique. Il en est de même pour les séances de *peelings*, de *resurfacing* ou de dermabrasion en raison du risque de cicatrices hypertrophiques et, plus rarement, du risque de pigmentation post-inflammatoire au niveau des zones traitées.

Par ailleurs, en cas d'intervention chirurgicale prévisible, il est bon d'arrêter l'isotrétinoïne 1 mois avant l'intervention puisque celle-ci peut ralentir le processus de cicatrisation cutanée et muqueuse [19,65,88,89,92,98].

En outre, l'isotrétinoïne n'est pas recommandée chez l'enfant de moins de 12 ans [19,89].

### **3-1-3-3-6- Contre-indications**

L'isotrétinoïne *per os* est contre-indiquée, en raison de sa forte tératogénicité, chez les femmes en âge de procréer ne remplissant pas toutes les conditions du « Programme de Prévention de la Grossesse » (cf § 3-1-3-3-7) ainsi que chez les femmes enceintes ou allaitantes. Elle contre-indique, afin d'éviter le risque de contamination éventuelle de femmes enceintes, le don de sang par le (la) patient(e) pendant le traitement et le mois qui suit son arrêt (période post-thérapeutique d'élimination de la molécule) [19,50,88,89,99].

En effet, la prise orale d'isotrétinoïne durant la grossesse expose à un risque tératogène grave et extrêmement élevé puisqu'elle conduit à un avortement spontané ou à un syndrome polymalformatif, chez 25 % des nouveaux-nés, associant une triade assez caractéristique : des malformations craniofaciales (anotie ou microtie, hypoplasie ou absence de conduit auditif externe, microphthalmie, micrognathie, fentes palatines), cardiaques (tétralogie de Fallot, transposition des gros vaisseaux, communications inter-ventriculaires) et du système nerveux central (hydrocéphalie, microcéphalie, malformations cérébelleuses...) à des atteintes du thymus (hypoplasies, aplasies) et des glandes parathyroïdes. En outre, elle est également responsable de déficits intellectuels chez des enfants non malformés exposés *in utero* [19,66,88,89,97].

Enfin, l'isotrétinoïne *per os* est également contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatique, d'hyperlipidémie, d'hypervitaminose A, d'hypersensibilité à l'isotrétinoïne ou à l'un des excipients du produit (essentiellement l'huile d'arachide et l'huile de soja) [19,50,88,99].

### **3-1-3-3-7- La prescription d'isotrétinoïne**

#### **3-1-3-3-7-1- Prescription d'isotrétinoïne chez la femme**

##### **3-1-3-3-7-1-1- Contexte avant la prescription**

Il est impératif d'informer toutes les patientes du risque tératogène.

L'information doit particulièrement insister sur le fait que les patientes ne doivent, en aucune manière, conseiller ou donner le médicament qui leur est prescrit à une personne de leur entourage qui souffre d'une acné semblable à la leur.

Il est impératif chez les très jeunes filles (même avant les premières règles) et chez les femmes en âge de procréer, de mettre en place ou de poursuivre une contraception efficace, sauf en cas de stérilité définitive et documentée de la patiente. Cette contraception efficace est obligatoire même chez les patientes qui déclarent ne pas avoir d'activité sexuelle. Elle doit commencer 1 mois avant le début du traitement, être poursuivie pendant toute la durée du traitement et pendant le mois qui suit son arrêt en raison de la cinétique d'élimination du produit.

Les patientes doivent utiliser au minimum une méthode de contraception efficace (pilule sans oubli, stérilet, implant, patch) et de préférence deux méthodes complémentaires dont une mécanique (des préservatifs, par exemple). En effet, aucune méthode de contraception n'est efficace à 100%.

Peuvent être utilisés :

- les estroprogestatifs (uniquement ceux ayant la contraception pour indication). On utilise de préférence les contraceptions estroprogestatives à activité anti-androgénique à base de norgestimate (Triafémi<sup>®</sup>, Tricilest<sup>®</sup>), d'acétate de chlormadinone (Belara<sup>®</sup>), de drospirénone (Jasmine<sup>®</sup>, Jasminelle<sup>®</sup>, Yaz<sup>®</sup>) ou de diénogest (Qlaira<sup>®</sup>) puisque l'utilisation d'une contraception estroprogestative à activité androgénique peut être source de rechutes à l'arrêt du traitement (Indice de Pearl (IP) des estroprogestatifs par voie orale = 0,30%);

- les microprogestatifs (uniquement en cas de contre-indications aux estroprogestatifs puisqu'ils ne suppriment pas l'ovulation de tous les cycles) (IP des microprogestatifs = 0,50%);
- les Dispositifs Intra Utérins (IP des DIU au Cuivre = 0,60% et IP des DIU au lévonorgestrel = 0,10%) ;
- éventuellement, le patch Evra® (IP = 0,30%), l'implant Nexplanon® (IP = 0,05%) ou l'anneau vaginal Nuvaring® (IP = 0,30%).

L'association éthinylestradiol – acétate de cyprotérone (Diane 35®, Holgyème®, Evepar®, Minerva®, Lumalia®) ne doit pas être utilisée dans ce cas puisqu'elle n'a pas l'Autorisation de Mise sur le Marché (A.M.M) en France comme contraceptif et que le médecin prescripteur serait responsable d'une grossesse éventuelle sous cette contraception.

En cas de stérilisation féminine, il est indispensable de vérifier et documenter les antécédents (courrier, compte-rendu opératoire) et de noter sur le carnet patiente : « contraception et test de grossesse non justifiés ». Il en va de même pour toute patiente qui n'est pas ou n'est plus en état de procréer.

Il est impératif chez les femmes en âge de procréer de prescrire un test de grossesse plasmatique qualitatif (recherche de  $\beta$ -hCG ( *$\beta$ - human Chorionic Gonadotrophin*) plasmatiques) qui sera réalisé le 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> jour du cycle menstruel (règles), juste avant le début du traitement afin de confirmer que la patiente n'est pas enceinte lorsqu'elle débute le traitement par isotrétinoïne ainsi qu'un bilan biologique sanguin comprenant le dosage des triglycérides, du cholestérol total et des transaminases avant le début du traitement.

La notice d'information, la brochure d'information sur la contraception, l'accord de soins et de contraception (figure 32) ainsi que le carnet patiente (carnet rappelant les conditions du programme de prévention des grossesses) doivent être remis aux patientes [9,19,32,50,89,92].

Remarques :

- o Une contraception doit être instituée chez la très jeune fille avant les premières règles même si les oestrogènes des pilules contraceptives peuvent avoir un effet délétère sur l'acquisition de la masse osseuse. En effet, puisque le traitement est très court, la récupération de masse osseuse se fait à l'arrêt du traitement. Il n'existe donc pas d'obstacle à la prescription d'une pilule contraceptive chez la très jeune fille [89].

Formulaire d'accord de soins et de contraception destiné aux femmes en âge de procréer traitées par XXXXX (isotrétinoïne) ou une autre spécialité appartenant au même groupe générique.

Ce médicament à base d'isotrétinoïne peut provoquer, lorsqu'il est pris par une femme enceinte, des malformations graves chez l'enfant à naître si vous êtes enceinte quand vous débutez le traitement, **si vous devez enceinte pendant le traitement ou dans le mois qui suit l'arrêt**. Ce médicament doit donc être utilisé avec au moins une méthode de contraception efficace, et de préférence 2 dont 1 méthode locale.

[DOCUMENT A REMPLIR, A SIGNER ET A REMETTRE AU MEDECIN]

Je soussignée Mme/ Melle .....Née le :  
certifie avoir été personnellement informée par le Docteur .....  
[nom et adresse du médecin] .....  
.....  
des risques liés au traitement par XXXXX.

[ ]									

1. Il y a un risque important de survenue de malformations graves pour mon enfant à naître si je suis enceinte ou si je deviens enceinte pendant que je prends XXXXX (isotrétinoïne) ou une autre spécialité appartenant au même groupe générique.

2. Je ne dois pas prendre XXXXX (isotrétinoïne) ou une autre spécialité appartenant au même groupe générique si je suis enceinte.

3. Je ne dois pas être enceinte ni durant le traitement par XXXXX (isotrétinoïne) ou une autre spécialité appartenant au même groupe générique, ni pendant le mois qui suit la fin du traitement.

4. Je dois utiliser **au moins 1 méthode de contraception efficace, et de préférence 2 dont 1 méthode locale (préservatif par exemple), au moins un mois avant le début du traitement par XXXXX (isotrétinoïne) ou une autre spécialité appartenant au même groupe générique, pendant toute la durée du traitement et pendant au moins un mois après la fin du traitement.** J'ai compris que toute méthode de contraception, aussi efficace soit-elle, peut échouer et qu'en utilisant 2 méthodes à la fois, je diminue le risque de survenue d'une grossesse. J'ai lu et compris les 2 documents suivants que m'a donné mon médecin : copie de la Notice de XXXXX (isotrétinoïne) et brochure sur la contraception associée à un traitement par XXXXX (isotrétinoïne).

5. Je dois effectuer un test de grossesse (le 2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> jour des règles) avant de commencer le traitement par XXXXX (isotrétinoïne) ou une autre spécialité appartenant au même groupe générique.

6. Je m'engage à débiter le traitement le plus tôt possible si mon test est négatif et au plus tard dans les 7 jours suivants la prescription de XXXXX (isotrétinoïne) ou une autre spécialité appartenant au même groupe générique.

7. Je m'engage à présenter mon carnet-patient à mon médecin lors de chaque consultation et à mon pharmacien lors de chaque délivrance de XXXXX (isotrétinoïne) ou une autre spécialité appartenant au même groupe générique.

8. Je m'engage à faire un test de grossesse tous les mois pendant la durée du traitement et 5 semaines après la fin du traitement.

9. Je dois immédiatement arrêter de prendre XXXXX (isotrétinoïne) ou une autre spécialité appartenant au même groupe générique et consulter rapidement mon médecin si je pense être enceinte, si je n'ai pas mes règles, si j'arrête ma contraception ou si j'ai un rapport sexuel sans utiliser de contraception.

10. Je m'engage à ne pas donner mes capsules à quelqu'un d'autre. Je devrai rapporter à mon pharmacien toutes les capsules restantes à la fin du traitement.

En signant le présent formulaire :

Vous déclarez avoir lu et compris chacune des conditions ci-dessus,

Vous acceptez les risques et mesures de précaution nécessaires associés au traitement par XXXXX (isotrétinoïne) ou une autre spécialité appartenant au même groupe générique .

**Votre médecin prescripteur a répondu à toutes vos questions à propos de XXXXX (isotrétinoïne).**

Signature de la patiente

Fait à .....Le.....

Pour les patientes mineures, signature d'un titulaire de l'exercice de l'autorité parentale.

Pour les patientes majeures protégées par la loi, signature du représentant légal.

Formulaire sur papier dupliqué, un exemplaire conservé par le médecin prescripteur

Figure 32 : Formulaire d'accord de soins et de contraception pour les patientes [19]

### **3-1-3-3-7-1-2- Conditions de la première prescription d'isotrétinoïne**

La prescription d'isotrétinoïne chez les femmes en âge de procréer ne peut se faire que si la patiente :

- présente une acné sévère (nodulaire et conglobata ou susceptible d'entraîner des cicatrices définitives) ;
- comprend le risque tératogène et la nécessité d'un suivi rigoureux ;
- accepte une contraception efficace et obligatoire sans interruption 1 mois avant le début du traitement, pendant toute la durée du traitement et 1 mois après la fin de celui-ci ;
- est avertie de l'échec possible de la contraception et de la nécessité de consulter rapidement en cas d'aménorrhée ;
- accepte de faire un test de grossesse plasmatique qualitatif (recherche qualitative d'hCG plasmatiques) juste avant le début du traitement (le 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> jour du cycle menstruel), tous les mois à date fixe pendant le traitement (dans les 3 jours qui précèdent la prescription) et 5 semaines après la fin du traitement ;
- accepte de commencer le traitement par isotrétinoïne en début de cycle menstruel et au plus tard 7 jours après la prescription d'isotrétinoïne.

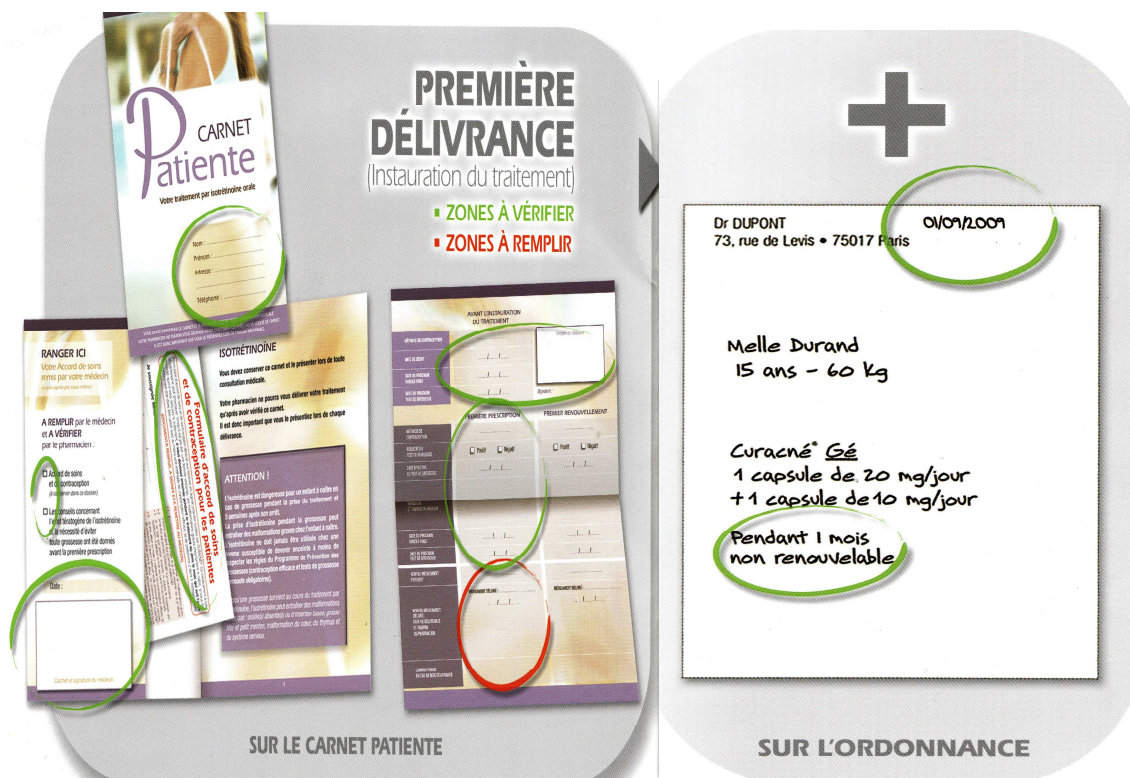
Par conséquent, le traitement par isotrétinoïne des femmes en âge de procréer ne peut commencer qu'après les précautions suivantes :

- un mois de contraception efficace bien suivie ;
- le contrôle de la négativité du test de grossesse qui a été réalisé dans les 3 jours précédant la première prescription ;
- l'information de la patiente sur la nécessité de débiter son traitement en début de cycle menstruel, au plus tard 7 jours après la prescription d'isotrétinoïne ;
- l'évaluation de la compréhension par la patiente du risque tératogène et de la nécessité du suivi ;
- le recueil de l'accord de soins et de contraception signé par la patiente ou son représentant légal dans le cas d'une mineure.

Avant d'instituer le traitement, on recherche également:

- un antécédent d'hépatite virale ;
- l'existence d'une pathologie et son traitement (cf dépression, maladie de Crohn, rectocolite hémorragique....) ;
- les médicaments habituellement pris par la patiente ;
- la pratique d'un sport de façon intensive.

Lors de la première prescription d'isotrétinoïne, le médecin rédige une ordonnance non renouvelable et limitée à 1 mois. De plus, il atteste, sur le carnet patiente, de la compréhension, par sa patiente, du risque tératogène et de la nécessité d'un suivi rigoureux et range un exemplaire signé de l'accord de soins et de contraception dans ce même carnet. Enfin, il écrit dans ce carnet la date à laquelle a été pratiqué le test de grossesse et son résultat, la date du prochain rendez-vous, la date du prochain test de grossesse à effectuer et appose sa signature et son cachet (tableau 15). Dans les 7 jours suivant cette prescription, le pharmacien peut, au vu du carnet patiente complété, délivrer l'isotrétinoïne et écrire dans ce carnet le nom du médicament prescrit, le nom du médicament délivré ainsi que la date de délivrance et apposer le cachet de sa pharmacie. Le carnet patiente constitue donc un outil de liaison et de suivi qui doit être présenté à chaque consultation médicale et lors de chaque délivrance en pharmacie [19,32,50,89,95,100]

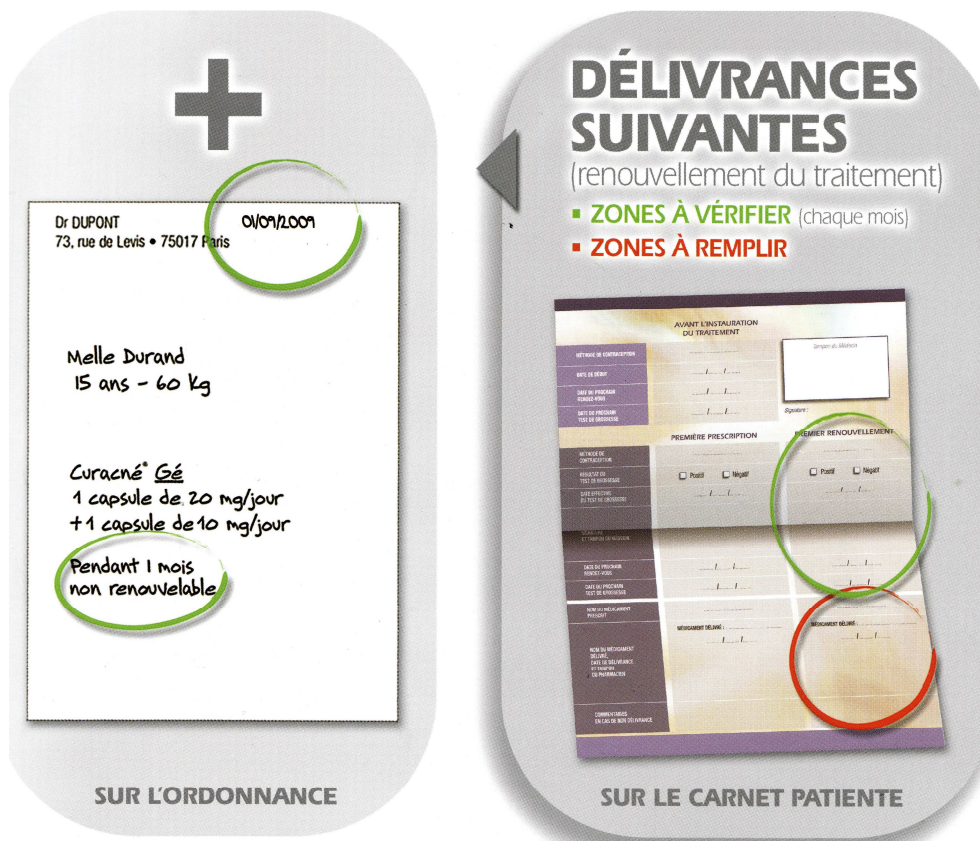


<b><u>Pensez à vérifier les points suivants :</u></b>	<b><u>1<sup>ère</sup> délivrance</u></b>
Présence dans le carnet-patiente du formulaire d'accord de soins et de contraception rempli et signé	✓
Mise en place d'au moins une méthode de contraception efficace depuis au moins 1 mois	✓
Le test de grossesse est négatif et doit avoir été réalisé dans les 3 jours précédant la prescription	✓
La prescription date de moins de 7 jours	✓

Tableau 15 : Conditions de première délivrance d'isotrétinoïne  
chez une femme en âge de procréer [99]

### 3-1-3-3-7-1-3- Conditions de renouvellement d'isotrétinoïne

La poursuite d'un traitement par isotrétinoïne chez la femme en âge de procréer nécessite une nouvelle prescription. Cette nouvelle prescription est subordonnée à l'obtention d'un résultat négatif du test qualitatif d'hCG plasmatiques qui doit être réalisé, tous les mois, dans les 3 jours précédant la prescription (tableau 16).



<b><u>Pensez à vérifier les points suivants :</u></b>	<b><u>Renouvellements</u></b>
Poursuite d'une contraception efficace	✓
Le test de grossesse est négatif et doit avoir été réalisé dans les 3 jours précédant la prescription	✓
La prescription date de moins de 7 jours	✓

Tableau 16 : Conditions de renouvellement d'un traitement par isotrétinoïne chez une femme en âge de procréer [99]

La poursuite du traitement nécessite également un bilan biologique comprenant le dosage des triglycérides, du cholestérol total et des transaminases, 1 mois après le début du traitement, puis tous les 3 mois, sauf lorsque des circonstances médicales particulières (diabète, obésité, alcoolisme, hépatopathie chronique, dyslipidémie sous-jacente) justifient des contrôles plus fréquents.

Enfin, lors de chaque renouvellement, un interrogatoire doit être mené afin de rechercher d'éventuels effets secondaires cutanéomuqueux telle que la sécheresse vaginale, effet peu mentionné spontanément par les patientes, ou d'autres effets secondaires telles que des douleurs articulaires ou musculaires, des céphalées régulières et matinales évocatrices d'hypertension intracrânienne ou une tendance dépressive [50,89].

#### **3-1-3-3-7-1-4- Fin du traitement par isotrétinoïne**

En raison de la cinétique d'élimination de l'isotrétinoïne, une contraception efficace doit être assurée 1 mois après l'arrêt du traitement et le don de sang reste interdit durant cette même période afin d'éviter le risque de contamination éventuelle de femmes enceintes.

Cinq semaines après la fin du traitement, soit une semaine après la fin de la contraception, les femmes en âge de procréer doivent effectuer un test qualitatif d'hCG plasmatiques, afin de s'assurer qu'une grossesse n'a pas débuté.

Enfin, les patientes doivent rapporter les capsules non utilisées à la pharmacie, de sorte qu'elles ne puissent donner ce médicament à une personne de leur entourage qui souffre d'une acné semblable à la leur [19,50,89].

#### **3-1-3-3-7-1-5- Remarques sur le nombre de grossesses exposées à l'isotrétinoïne**

Le fort potentiel tératogène de l'isotrétinoïne a conduit l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (A.F.S.S.A.P.S) à mener des enquêtes de pharmacovigilance depuis sa mise sur le marché et ce de manière plus régulière depuis 1996.

Ainsi, entre 1988 et 1997, près de 318 grossesses exposées à l'isotrétinoïne ont été notifiées contre 103 entre 1999 et 2002 et 147 entre 2003 et 2006. Les résultats de chacune de ces enquêtes ont conduit l'A.F.S.S.A.P.S à revoir, à chaque fois, les conditions de prescription et de délivrance de l'isotrétinoïne. De ce fait, depuis 2001, la durée de prescription de l'isotrétinoïne chez les femmes en âge de procréer est limitée à 1 mois et le

prescripteur doit remettre une notice d'information à sa patiente lors de la première consultation. Depuis 2004, un Programme de Prévention des Grossesses, composé d'un programme éducatif, d'un programme de gestion du traitement et d'un programme de contrôle de la délivrance, a été mis en place chez les femmes en âge de procréer pour l'ensemble des états membres de l'Union Européenne. Enfin, depuis 2009, un carnet patiente a été mis en place afin de renforcer les mesures de minimisation du Programme de Prévention de Grossesses en raison de l'augmentation de 30% des grossesses exposées lors de la dernière enquête par rapport à l'enquête précédente de 1999-2002, et ce essentiellement par augmentation des grossesses débutant sous traitement [19,66,100,101,102].

Remarques :

- Sur les 147 grossesses exposées à l'isotrétinoïne et notifiées entre 2003 et 2006, 89 avaient débuté pendant le traitement, 34 dans le mois suivant son arrêt et 24 étaient en cours quand le traitement a été débuté. De plus, dans 15 cas, l'isotrétinoïne a été prise sans prescription [103].

### **3-1-3-3-7-2- Prescription d'isotrétinoïne chez l'homme**

#### **3-1-3-3-7-2-1- Contexte avant la prescription**

Il est impératif d'informer le patient du risque tératogène. L'information doit particulièrement insister sur le fait que le patient ne doit, en aucune manière, conseiller ou donner le médicament qui lui est prescrit à une personne de son entourage qui souffre d'une acné semblable à la sienne ou donner son sang durant le traitement ou le mois suivant son arrêt. Il faut également rassurer le patient en lui expliquant qu'aucune étude disponible ne montre d'effet délétère sur la spermatogenèse ou sur la fertilité.

De plus il faut rechercher *via* un interrogatoire, la présence d'antécédent d'hépatite virale, l'existence d'une pathologie et de son traitement (cf dépression, maladie de Crohn, rectocolite hémorragique....), les médicaments habituellement pris par le patient ainsi que la pratique d'un sport de façon intensive.

Enfin, il faut remettre au patient la notice d'information ainsi que la prescription d'un bilan biologique sanguin comprenant le dosage des triglycérides, du cholestérol total et des transaminases [19,89,99].

#### **3-1-3-3-7-2-2- Première prescription d'isotrétinoïne**

Lors de la première prescription le prescripteur effectue la vérification de la normalité des examens biologiques et établit une prescription d'isotrétinoïne pour 1 mois ainsi que la prescription d'un bilan biologique sanguin comprenant le dosage des triglycérides, du cholestérol total et des transaminases [89].

#### **3-1-3-3-7-2-3- Renouvellement d'isotrétinoïne**

La poursuite du traitement nécessite de nouvelles ordonnances établies pour 2 mois ainsi que des bilans biologiques comprenant le dosage des triglycérides, du cholestérol total et des transaminases tous les 3 mois, sauf lorsque des circonstances médicales particulières (diabète, obésité, alcoolisme, hépatopathie chronique, dyslipidémie sous-jacente) justifient des contrôles plus fréquents.

Enfin, lors de chaque renouvellement, un interrogatoire doit être mené afin de rechercher des effets secondaires cutané-muqueux ou d'autres effets secondaires telles que les douleurs articulaires ou musculaires, des céphalées régulières et matinales évocatrices d'hypertension intracrânienne ou une tendance dépressive [89].

#### **3-1-3-3-7-2-4- Fin du traitement**

En raison de la cinétique d'élimination de l'isotrétinoïne, le don de sang demeure interdit 1 mois après l'arrêt du traitement afin d'éviter le risque de contamination éventuelle de femmes enceintes.

Enfin, les patients doivent rapporter les capsules non utilisées à la pharmacie de sorte qu'ils ne puissent donner ce médicament à une personne de leur entourage qui souffre d'une acné semblable à la leur [19,89].

## 3-2- Le gluconate de zinc : un traitement systémique disponible sans ordonnance

Le zinc intervient comme cofacteur de métallo-enzymes impliquées dans de nombreux processus cellulaires. Il constitue un oligo-élément indispensable à l'organisme humain [104].

### 3-2-1-Mécanismes d'action

Les mécanismes d'action du zinc dans l'acné ne sont encore que partiellement connus. Ils sont de trois types : anti-inflammatoire, anti-androgène et antibactérien.

L'action anti-inflammatoire du zinc relève de mécanismes mal connus tels que :

- inhibition *in vitro* et *in vivo* du chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles ;
- inhibition *in vitro* de la production de cytokines inflammatoires : TNF- $\alpha$  et IL-6 ;
- inhibition *in vitro* de l'expression de certaines intégrines exprimées dans l'épiderme lorsqu'il est soumis à une inflammation (ICAM 1, LFA) ;
- inhibition des TLR-2 (*Toll Like Receptor-2*);
- élimination des radicaux libres par stimulation d'une enzyme anti-oxydante zinc-dépendante : la super oxyde dismutase.

L'action anti-androgène relève, quant à elle, de l'inhibition de l'expression et de l'activité de la 5- $\alpha$ -réductase de type I.

Enfin, l'action anti-bactérienne repose sur l'inhibition de la prolifération de *Propionibacterium acnes* [19,21,104,105].

### 3-2-2- Formes galéniques et spécialités

Le gluconate de zinc est disponible sous forme de gélules contenant 15 mg de zinc élément (tableau 17) [50].

DCI	Spécialités	Formes galéniques	Composition
Gluconate de zinc	Rubozinc® Effizinc®	gélules	15mg de zinc élément

Tableau 17 : Formes galéniques du gluconate de zinc

#### Remarques :

- L'efficacité du zinc a été évaluée *via* 12 études cliniques randomisées à des doses variant entre 30 et 60 mg/j de zinc élément (sulfate et gluconate). Ces études permettent ainsi de situer le pourcentage de diminution des lésions inflammatoires par les sels de zinc dans une fourchette variant entre 33% et 83% à 2 mois, avec une moyenne se situant aux alentours de 50%. En conclusion, la cible du zinc dans l'acné est représentée par les lésions inflammatoires de l'acné minime à modérée [105].
- La supériorité de la minocycline a été démontrée lors d'un essai randomisé en double aveugle mené chez des sujets ayant une acné inflammatoire. En effet, le pourcentage de succès clinique (le succès étant défini comme une réduction d'au moins 2/3 des lésions à 3 mois) était de 31,2% dans le groupe traité par gluconate de zinc (30 mg de zinc élément) contre 61,4% dans le groupe traité par minocycline (100 mg/j) et l'efficacité de la minocycline était supérieure à celle du gluconate de zinc de 9% à 1 mois et de 17% à 3 mois [24,104].

### **3-2-3 - Posologies, modalités d'utilisation, effets indésirables, interactions médicamenteuses, précautions d'emploi, contre-indications**

#### **3-2-3-1- Posologie**

Lors d'un traitement par gluconate de zinc, une amélioration est généralement constatée après 2 mois de traitement mais le résultat ne devient net qu'après 6 mois. La posologie recommandée est de 200 mg par jour, soit 2 gélules, en 1 prise pendant 3 mois puis de 100 mg par jour, la durée de traitement étant non limitée [19,50,98,104,105].

#### **3-2-3-2-Modalités d'utilisation**

Les gélules de gluconate de zinc doivent être avalées à distance d'un repas (le matin à jeun, le soir au coucher...) pour éviter une diminution de son absorption par le bol alimentaire.

Par ailleurs, les phytates alimentaires contenus dans les téguments des céréales, des légumineuses et des graines oléagineuses et présents en grande quantité dans certains aliments tels que les germes de soja, les grains de maïs et le pain complet doivent être éliminés des repas suivant la prise de zinc au risque de diminuer fortement son absorption [19,50,65,98,104,105].

### **3-2-3-3- Effets indésirables**

A la dose de 200 mg/j, le gluconate de zinc induit essentiellement (dans 20% des cas) des effets indésirables mineurs à type de nausées, vomissements, gastralgies et diarrhées. Ces effets secondaires sont souvent transitoires et nécessitent, parfois, une prise pendant le repas et, rarement, l'arrêt du traitement [21,104,105].

### **3-2-3-4- Interactions médicamenteuses**

L'association du gluconate de zinc avec les cyclines, du calcium, du fer ou des pansements gastriques est à éviter. En effet, ces associations peuvent entraîner une chélation du zinc dans la lumière intestinale et par suite une réduction de son absorption digestive. Par ailleurs, l'association du gluconate de zinc avec des fluoroquinolones doit également être évitée puisqu'elle diminue l'absorption digestive de ces antibiotiques. En pratique, lorsqu'une de ces associations médicamenteuses est nécessaire, le gluconate de zinc doit donc être administré à 2 heures de distance des autres médicaments [65,104].

### **3-2-3-5- Précautions d'emploi**

Bien qu'aucune malformation n'ait été décrite pendant la grossesse chez des femmes traitées par du zinc, il est, néanmoins, préférable, par mesure de précaution, de ne pas utiliser le gluconate de zinc au cours du 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse en raison de données expérimentales imprécises ne permettant pas de conclure à l'absence de toxicité du zinc sur les fonctions de reproduction. Son utilisation est donc envisageable à partir du 2<sup>ème</sup> trimestre de grossesse, mais la posologie tiendra compte des autres apports éventuels de zinc (suppléments poly-vitaminés et oligo-éléments) [19,105].

#### Remarques :

- Les études chez l'animal ne montrent pas de tératogénicité (études faites avec le sulfate de zinc) sauf à des doses très élevées (100 à 200 mg/kg/j). Ont été observés des petits poids de naissance, des anémies et des alopecies [104].

Puisque le gluconate de zinc ne semble pas passer dans le lait maternel, son utilisation chez la femme allaitante est également envisageable. Toutefois, la posologie tiendra compte des autres apports éventuels de zinc [19,104].

### **3-2-3-6- Contre-indications**

Le gluconate de zinc ne présente aucune contre-indication et est indiqué dans le traitement de l'acné inflammatoire minime à modérée, en cas de contre-indications (cf soleil, grossesse), d'efficacité insuffisante ou de mauvaise tolérance des autres traitements généraux [19,50].

# **PARTIE D : LA DERMOCOSMETOLOGIE ET L'ACNE**

# 1- Les actifs contenus dans les produits d'hygiène ou de soin

## 1-1- Les actifs matifiants

Ces actifs, en absorbant le sébum ou en modifiant optiquement la surface cutanée, diminuent l'aspect luisant de la peau acnéique pendant plusieurs heures. Ils n'ont donc aucun rôle « traitant », mais ils permettent une amélioration de la qualité de vie du patient.

Ce sont soit des absorbeurs de sébum comme le kaolin, la bentonite, le talc ou la silice soit des modificateurs optiques de surface comme les microsphères de carboxyméthyl-cystéine ou de copolymère de méthacrylate [53,106].

## 1-2- Les actifs séborégulateurs

Ces actifs, en modifiant sur le plan physico-chimique la couche cornée, diminuent la sécrétion de sébum à la surface de la peau du sujet acnéique et réduisent ainsi son aspect luisant. Cependant, leur mécanisme d'action n'est pas totalement élucidé et leur efficacité réelle n'a pas été correctement étudiée.

Ce sont :

- les sels de cuivre ;
- les sels de zinc (pidolate et gluconate de zinc) qui possèdent également une action anti-inflammatoire ;
- l'extrait de *Sabal serrulata* qui renferme des tanins astringents et serait en mesure d'inhiber la 5- $\alpha$ -réductase de type I ;
- l'extrait de *Cucurbita pepo*, composé également de tanins astringents ;
- l'extrait sucré de la sève de frêne (xylitol + mannitol + rhamnose + fructooligosaccharides) ;
- la vitamine B6 (un régime carencé en vitamine B6 peut induire une sécrétion accrue de sébum);
- le Lipacide C8G® (capryloyl glycine) [19,52,53,106,107].

### 1-3- Les actifs antibactériens

Ils luttent contre la prolifération excessive de *Propionibacterium acnes* à la surface de la peau du sujet acnéique mais peuvent être irritants. Ce sont le triclosan (figure 33), le bromure de cétrimonium ou CTAB (figure 34), la piroctone olamine (figure 35) et le glycacil, agent antibactérien et antifongique (figure 36) [19,53,107]

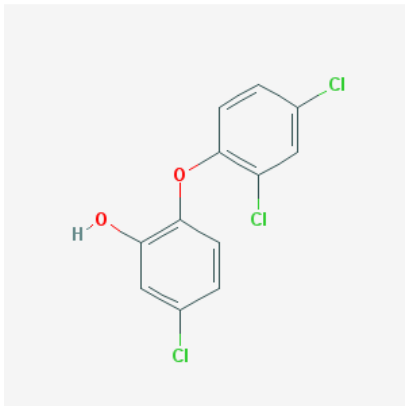


Figure 33 : Structure chimique du triclosan

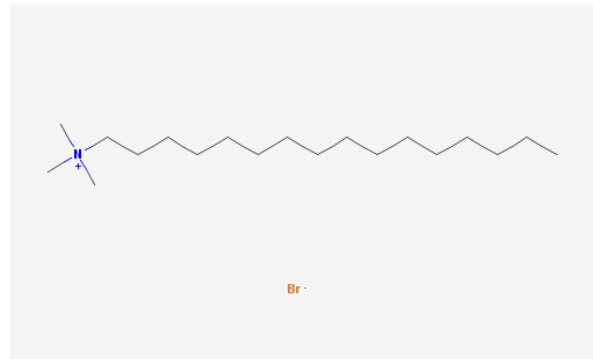


Figure 34 : Structure chimique du bromure de cétrimonium

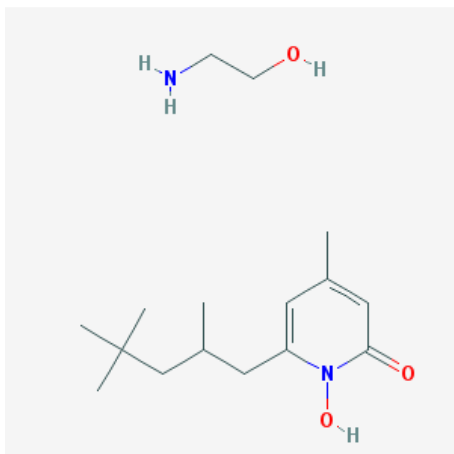


Figure 35 : Structure chimique de la piroctone olamine

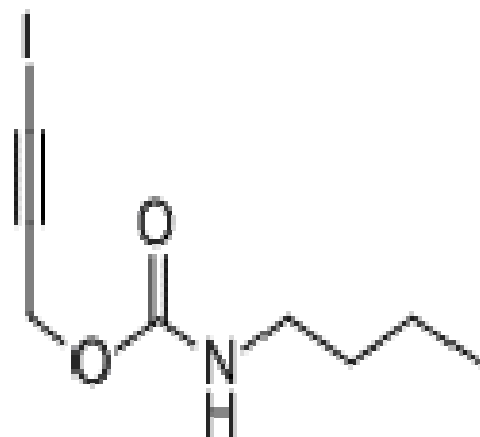


Figure 36 : Structure chimique du glycacil

## **1-4- Les actifs kératorégulateurs et kératolytiques**

Les agents kératorégulateurs sont représentés par les Alpha Hydroxy Acides (AHA) ainsi que par les dérivés de la vitamine A tels que le rétinaldéhyde et l'acide linoléique modifié.

Les kératolytiques sont représentés par l'acide glycolique à 5%, l'acide salicylique et le Lipo Hydroxy Acide (LHA).

### **1-4-1- Les Alpha Hydroxy Acides (AHA)**

Les AHA sont utilisés dans les cosmétiques depuis le début des années 90. Ce sont des acides organiques, naturellement présents dans les fruits d'où leur nom d'acides de fruits. On distingue l'acide glycolique (extrait du sucre de canne), l'acide lactique (un peu dans la tomate mais surtout dans le lait), l'acide malique (extrait des groseilles ou des pommes), l'acide tartrique (extrait du raisin), l'acide citrique (extrait du citron et des autres agrumes) et l'acide mandélique (extrait de l'amande amère). Leurs propriétés cosmétiques dépendent de leur concentration. En effet, pour une concentration inférieure à 2%, ils ont une action hydratante. Pour une concentration comprise entre 2 et 5%, par leur action sur les liaisons ioniques des cornéocytes, les AHA affaiblissent les forces de cohésion des couches inférieures du *Stratum corneum*, augmentent la desquamation et favorisent le renouvellement cellulaire. A cette concentration, ils ont donc une action kératorégulatrice mais aussi une action anti-inflammatoire discrète. Enfin, pour une concentration comprise entre 5% et 15% (leur concentration sera toujours inférieure à 15% en cosmétologie), les AHA ont une action kératolytique.

Ces actifs ne sont pas toujours bien tolérés, notamment par les peaux fragiles ou sensibles, en raison du pH acide qu'ils génèrent pour le produit. Dans ce cas, afin d'éviter toute irritation locale ou sensation de sécheresse cutanée, ils doivent être utilisés à raison d'une seule fois par jour sur peau propre et sèche [46,52,53,63,106,107,108].

### **1-4-2- Les dérivés de la vitamine A**

Le rétinaldéhyde, précurseur de la vitamine A, et l'acide linoléique modifié, actif résultant de la combinaison au rétinol, ont une action kératorégulatrice en modulant la différenciation et la prolifération des kératinocytes. Par ailleurs, tout comme les AHA, ces actifs ne sont pas toujours bien tolérés et exposent le patient à un risque d'irritation ou de tiraillements. Les conseils d'utilisation des AHA sont donc valables pour ces deux substances [106,107].

### **1-4-3- Les Béta Hydroxy Acides (BHA)**

Ils sont représentés par l'acide salicylique et son dérivé lipophile, le Lipo Hydroxy Acide (LHA). Ces actifs ont une action kératolytique en favorisant la lyse du bouchon cornéocytaire [53,63,106].

#### Remarques :

- Selon le laboratoire La Roche Posay, le LHA serait deux fois mieux toléré qu'un AHA et 7 fois plus efficace que l'acide salicylique [33].

### **1-5- Les actifs « anti-inflammatoires »**

Ils permettraient de réduire les lésions inflammatoires responsables des cicatrices. Ce sont le *Gingko biloba*, l'extrait de *Laminaria ochroleuca*, l'énoxolone ou acide 18-β-glycyrrhétinique (anti-inflammatoire stéroïdien local extrait de la réglisse), les sels de zinc (pidolate et gluconate de zinc), le niacinamide ou nicotinamide ou vitamine PP ou vitamine B3 ainsi que l'Effectiose® (molécule brevetée par le laboratoire Avène® constituée d'un rhamnose sur lequel est greffée une chaîne à 11 carbones) [53,106,107].

#### Remarques :

- Le niacinamide est un actif hydrophile dont l'effet serait comparable à celui de la clindamycine topique [19].
- L'Effectiose® est un actif lipophile qui serait capable de diminuer l'interleukine 1α de 34% selon le laboratoire Avène [109].

### **1-6- Les actifs apaisants**

Ils permettent d'améliorer le confort cutané en diminuant l'agressivité des autres actifs et en calmant les sensations d'irritation et de tiraillement. Ce sont notamment les eaux thermales (La Roche Posay et Avène, par exemple), l'α-bisabolol (actif contenu dans l'huile essentielle de *Chamomilla recutita*) et l'allantoïne [53,106,107].

### **1-7- Les actifs hydratants et relipidants**

Ce sont d'une part la glycérine et le propylène glycol et, d'autre part les huiles de coco, de carthame, de jojoba, ainsi que divers céramides. Ils permettent d'hydrater les couches supérieures de l'épiderme et de renforcer la fonction barrière de la peau [33,53,106,109].

## 2- Les principaux produits d'hygiène

### 2-1- Définition

Les produits d'hygiène doivent débarrasser la surface de la peau de l'excès de sébum, des bactéries, de la sueur et des salissures tout en respectant le film hydrolipidique de surface et le pH cutané physiologique, qui se situe entre 5,4 et 5,9. Les produits de toilette doux, peu détergents et de pH acide, doivent donc être préférés aux produits antiseptiques (produits de pH acide dont le principe actif ne pénètre pas au fond des follicules), détergents ou dégraissants, alcoolisés et parfumés afin d'éviter une hyper-réactivité de la peau avec xérose et sensation de tiraillement ainsi qu'une séborrhée réactionnelle. Il existe cependant très peu de données publiées concernant l'effet positif ou négatif des produits d'hygiène sur l'acné. Toutefois, une étude récente randomisée, en simple aveugle, montre que le nettoyage quotidien du visage avec un nettoyant doux sans agent anti-acnéique ne permet pas de diminuer le nombre de lésions non inflammatoires à la différence du nettoyage biquotidien ou pluriquotidien. Elle montre également que l'augmentation du nombre de toilettes au-delà de 2 par jour ne permet pas de gagner en efficacité, mais n'est pas néfaste non plus [19,24,46,53,106].

### 2-2- Les savons

Ce sont des tensioactifs anioniques obtenus par saponification d'un corps gras d'origine animale (suif) ou végétale (huile d'olive, de palme ou de coprah) en milieu alcalin (soude, triéthanolamine ou potasse) auxquels sont ajoutés des additifs tels que les colorants, les parfums, la glycérine...

Les savons surgras sont enrichis en agent surgraissant tels que l'huile d'amande douce, l'huile d'olive ou l'alcool cétylique.

Au contact de l'eau, les savons libèrent la base qui leur a donné naissance et ne respectent donc pas le pH cutané. Ils sont trop détergents et mal tolérés. Leur utilisation est donc déconseillée sur peau acnéique [19,106].

#### Remarques :

- Le savon de Marseille a une réputation surfaite auprès des patients acnéiques. Il est trop irritant et desséchant et ne peut être utilisé que de manière occasionnelle sur des peaux très grasses, très épaisses et non irritées [19,53,106].

## **2-3- Les pains dermatologiques ou « savons sans savon » ou syndets**

Syndet signifie « Synthetics Detergents ». Ce ne sont pas des savons au sens chimique du terme. En effet, ils résultent de l'association de plusieurs tensioactifs synthétiques dont principalement des détergents anioniques doux et des acides faibles servant à ajuster le pH. Ils peuvent être enrichis en agents tels que des agents surgraissants et des agents apaisants. En raison de leur pH proche de celui de la peau, les syndets permettent une toilette douce tout en étant mieux tolérés que les savons. Ils peuvent donc être conseillés aux sujets à peau irritée ou fragile telle que celle des patients sous traitement anti-acnéique. Ils ont l'inconvénient d'être plus onéreux que les savons et de mousser moins bien, ce qui peut rebuter certains patients qui ne peuvent ainsi en apprécier l'effet nettoyant. Ils sont commercialisés le plus souvent sous forme de pain mais on en trouve également sous forme liquide (tableau 18). Cette dernière forme galénique est de plus en plus répandue sur le marché car particulièrement appréciées des adolescents qui préfèrent souvent les produits de toilette liquides utilisables sous la douche. Ils s'utilisent sur une peau mouillée et se rincent à l'eau claire ou, idéalement, avec une eau thermale. La peau doit être séchée immédiatement. Pour certains spécialistes, ces syndets sont parfois source d'exacerbation de l'acné et d'irritations cutanées [19,33,46,106,110].




Cleanance gel nettoyant® Avène : produit d'hygiène des peaux grasses à imperfections		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- base lavante douce sans savon</li> <li>- eau thermale d'Avène 56%</li> <li>- gluconate de zinc</li> <li>- extrait de <i>Cucurbita pepo</i></li> <li>- CTAB</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- apaisante, anti-irritante</li> <li>- séborégulateur et anti-inflammatoire</li> <li>- séborégulateur</li> <li>- antibactérien</li> </ul>	
Clean-Ac crème lavante® Avène® : produit d'hygiène des peaux grasses sous soins desséchants		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- base lavante douce sans savon</li> <li>- eau thermale d'Avène 47%</li> <li>- gluconate de zinc</li> <li>- complexe nutritif 4,5%</li> <li>- glycérine 3%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- apaisante, anti-irritante</li> <li>- séborégulateur et anti-inflammatoire</li> <li>- relipidant</li> <li>- hydratante</li> </ul>	
Effaclar gel moussant purifiant® La Roche-Posay® : produit d'hygiène des peaux grasses à imperfections		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- base lavante douce sans savon avec agents nettoyants en nombre limité</li> <li>- eau thermale de La Roche Posay</li> <li>- pidolate de zinc</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- apaisante, anti-irritante</li> <li>- séborégulateur et anti-inflammatoire</li> </ul>	

Tableau 18 : Exemple de syndets pouvant être utilisés comme produit d'hygiène des peaux grasses à imperfections ou sous soins desséchants

## **2-4- Les laits de toilette**

Ce sont des émulsions L/H (lipophile dans hydrophile) avec plus ou moins d'eau, qui permettent de réaliser une toilette très douce ainsi qu'un bon démaquillage. Ces laits doivent être formulés avec des corps gras non comédogènes pour permettre leur utilisation sur une peau acnéique. Ils respectent le pH cutané, sont bien tolérés et peuvent donc être conseillés aux sujets à peau fragile et sensible telle que celle des patients sous traitement anti-acnéique. Ils s'utilisent sur peau sèche et doivent être appliqués du bout des doigts par petits mouvements circulaires sur l'ensemble du visage et du cou. Ils doivent ensuite être rincés, puisque c'est à ce moment de la toilette que le sébum et les salissures sont évacués, à l'aide d'un tonique ou idéalement à l'eau (claire ou thermale) puisque les toniques peuvent être irritants [19,106].

## **2-5- Les solutions micellaires**

Une micelle est une particule colloïdale en suspension dans un milieu. Elle est formée par l'assemblage particulier de tensioactifs, molécule présentant une extrémité hydrophile et une autre extrémité hydrophobe.

Les solutions micellaires (tableau 19) sont donc des microémulsions stables constituées de micelles, dont les molécules "lavantes" emprisonnent les particules grasses (sébum, impuretés, résidus de cosmétiques...) afin de permettre un nettoyage en douceur. Elles respectent le pH cutané, sont bien tolérées et peuvent donc être conseillées aux sujets à peau fragile et sensible telle que celle des patients sous traitement anti-acnéique. En revanche, elles ont l'inconvénient d'être très onéreuses et de démaquiller moins bien que les laits démaquillants. Elles s'utilisent sur peau sèche, nécessitent l'utilisation successive de plusieurs cotons imbibés de solution jusqu'à ce que le dernier soit net et ne requièrent pas de rinçage [43,53].



Effaclar eau micellaire purifiante® La Roche-Posay® : produit d'hygiène des peaux grasses à imperfections		
- eau thermale de La Roche Posay - pidolate de zinc	- apaisante, anti-irritante  - séborégulateur et anti-inflammatoire	
Sébiüm H2O solution micellaire® Bioderma®: produit d'hygiène des peaux grasses à imperfections		
- l'extrait sucré de la sève de frêne (xylitol + mannitol + rhamnose + fructooligosaccharides) - <i>Ginkgo biloba</i> - gluconate de zinc	- séborégulateur  - anti-inflammatoire  - séborégulateur et anti-inflammatoire	

Tableau 19 : Exemples de solutions micellaires pouvant être utilisées comme produit d'hygiène des peaux grasses à imperfections

## 2-6- Les lotions

Ce sont des préparations liquides obtenues par dissolution ou dispersion d'ingrédients actifs dans de l'eau pure ou alcoolisée. Celles qui sont indiquées pour les peaux acnéiques sont astringentes, présentent diverses propriétés selon les substances actives qu'elles renferment et ne contiennent pas d'alcool ou très peu. Elles s'apparent à des produits d'hygiène ou de soin et s'utilisent, à l'aide d'un coton, sur peau propre et sèche. Elles ne requièrent pas de rinçage et procurent généralement une sensation de fraîcheur agréable sur la peau [33,110].

Effaclar lotion astringente micro-exfoliante® du laboratoire La Roche-Posay® est un exemple de ce type de produit. Elle est formulée à base d'eau thermale de La Roche Posay (apaisante, anti-irritante), de LHA ou Lipo Hydroxy Acide (kératolytique), d'acide salicylique (kératolytique) et de glycérine (hydratante).



Remarques :

- La présence d'alcool dans cette lotion contre-indique son utilisation sur une peau acnéique présentant des papules, elle peut donc être associée à Effaclar M® ou Effaclar K®, mais pas à Effaclar duo®.

### **3- Les principaux produits de soin**

Comme nous venons de le voir précédemment, le traitement dermocosmétologique débute quotidiennement par le nettoyage de la peau puisque celui-ci permet de la préparer à l'application de produits de soin ou de traitements anti-acnéiques topiques.

Les produits de soin se présentent sous forme de lotion ou d'émulsion L/H, fluide puisque les sujets acnéiques n'apprécient pas les crèmes à texture « grasse » et non comédogène. Les lotions doivent être conseillées préférentiellement aux jeunes hommes acnéiques qui n'aiment pas s'appliquer des crèmes sur le visage tandis que les émulsions L/H seront conseillées aux jeunes filles qui souhaitent utiliser des textures légères sous leur fond de teint [46,53,106].

#### **3-1- Les produits de soin des peaux hyperséborrhéiques**

Après un nettoyage doux du visage, l'application d'une lotion ou d'une émulsion matifiante (tableau 20) permet de diminuer l'aspect luisant du visage pendant la journée et, dans le cas de l'émulsion, de constituer une excellente base de maquillage. Ces produits de soin contiennent principalement des actifs matifiants et séborégulateurs dont la preuve de l'efficacité n'a pas été faite [33,46,106,110].

Cleanance Lotion purifiante matifiante® Avène® : produit de soin des peaux hyperséborrhéiques		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- eau thermale d'Avène 77%</li> <li>- poudres de silices et silicates</li> <li>- extrait de <i>Cucurbita pepo</i></li> <li>- gluconate de zinc</li> <li>- acide salicylique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- apaisante, anti-irritante</li> <li>- matifiantes</li> <li>- séborégulateur</li> <li>- séborégulateur et anti-inflammatoire</li> <li>- kératolytique</li> </ul>	
<p><u>Remarques :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o La présence de poudres de silice et silicates dans ce produit de soin nécessite, avant emploi, une remise en suspension par agitation.</li> </ul>		
Cleanance émulsion séborégulatrice matifiante® Avène® : produit de soin des peaux hyperséborrhéiques		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- eau thermale d'Avène 69%</li> <li>- capsules sébo-absorbantes</li> <li>- extrait de <i>Cucurbita pepo</i></li> <li>+ gluconate de zinc</li> <li>+ vitamine B6</li> <li>- CTAB</li> <li>- glycols</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- apaisante, anti-irritante</li> <li>- matifiantes</li> <li>- action séborégulatrice renforcée</li> <li>- antibactérien</li> <li>- hydratants</li> </ul>	
<p><u>Remarques :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o Cette émulsion existe en deux versions : incolore ou abricotée (effet bonne mine).</li> </ul>		
Effaclar M Hydratant Matifiant Sebo-Régulateur® La Roche-Posay® : produit de soin des peaux hyperséborrhéiques		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- eau thermale de La Roche Posay</li> <li>- microsphères absorbantes</li> <li>- pidolate de zinc</li> <li>- tocophérol ou vitamine E</li> <li>- technologie Ciblage Sébum</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- apaisante, anti-irritante</li> <li>- matifiantes</li> <li>- séborégulateur et anti-inflammatoire</li> <li>- action préventive sur l'oxydation du sébum</li> <li>- action ciblée sur les pores encombrés de sébum afin de les désobstruer</li> </ul>	

Tableau 20 : Exemples de produits cosmétiques pouvant être utilisés comme produit de soin des peaux hyperséborrhéiques

### 3-2- Les produits de soin des peaux présentant une acné rétentionnelle

Chez un patient souffrant d'une acné rétentionnelle, le traitement dermocosmétologique commence par un nettoyage doux du visage et se poursuit par l'application d'une émulsion matifiante ou du traitement le matin et d'une émulsion contenant des agents kératorégulateurs et kératolytiques le soir (tableau 21). Ces actifs sont parfois mal tolérés (sensation de tiraillement), et leur application doit alors être réduite à un jour sur deux [33,110].



Cleanance K soin exfoliant et hydratant® Avène® : produit de soin des peaux ayant une acné rétentionnelle		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- eau thermale d'Avène 53%</li> <li>- extrait de <i>Cucurbita pepo</i></li> <li>+ vitamine B6</li> <li>-AHA + acide salicylique 9%</li> <li>- actifs hydratants 13%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- apaisante, anti-irritante</li> <li>- action séborégulatrice renforcée</li> <li>- kératolytiques</li> </ul>	
<p><u>Remarques :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o En raison de la présence d'Alpha Hydroxy Acides, cette émulsion doit être appliquée sur une peau sèche.</li> </ul>		
Effaclar K soin rénovation peaux grasses anti-récidive®La Roche-Posay® : produit de soin des peaux ayant une acné rétentionnelle		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- eau thermale de La Roche Posay</li> <li>- acide linoléique modifié</li> <li>- Lipo Hydroxy Acide (LHA)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- apaisante, anti-irritante</li> <li>- kératorégulateur</li> <li>- kératolytique</li> </ul>	

Tableau 21 : Exemples de produits cosmétiques pouvant être utilisés comme produit de soin des peaux présentant une acné rétentionnelle

### 3-3- Les produits de soin des peaux présentant une acné polymorphe juvénile éventuellement traitée par un antibiotique local ou oral ou par un traitement hormonal ou par du gluconate de zinc

Chez un patient souffrant d'une acné polymorphe juvénile, le traitement dermocosmétique débute par un nettoyage doux du visage et se poursuit par l'application d'une émulsion matifiante le matin et d'une émulsion contenant des agents kératorégulateurs, kératolytiques et anti-inflammatoires le soir (tableau 22) ou inversement par l'application de cette dernière émulsion le matin et de l'antibiotique topique le soir [33,109,110].

TriAcnéal® Avène : produit de soin des peaux ayant une acné polymorphe juvénile		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- eau thermale d'Avène</li> <li>- rétinaldéhyde 0,1%</li> <li>-acide glycolique 6 %</li> <li>- Effectiose® 0,1%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- apaisante, anti-irritante</li> <li>- kératorégulateur</li> <li>- kératolytique</li> <li>- anti-inflammatoire</li> </ul>	
Effaclar duo soin anti-imperfections correcteur et désincrustant® La Roche-Posay® : produit de soin des peaux ayant une acné polymorphe juvénile		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- eau thermale de La Roche Posay</li> <li>- acide linoléique modifié</li> <li>- Lipo Hydroxy Acide (LHA)</li> <li>- niacinamide</li> <li>- piroctone olamine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- apaisante, anti-irritante</li> <li>- kératorégulateur</li> <li>- kératolytique</li> <li>- anti-inflammatoire</li> <li>- antibactérien</li> </ul>	

Tableau 22 : Exemples de produits cosmétiques pouvant être utilisés comme produit de soin des peaux présentant une acné polymorphe juvénile éventuellement traitée par un antibiotique local ou oral ou par un traitement hormonal ou par du gluconate de zinc

### **3-4- Les produits de soin des peaux présentant une acné polymorphe juvénile traitée par un rétinoïde topique ou du peroxyde de benzoyle ou de l'isotrétinoïne orale**

Comme nous l'avons vu précédemment, les rétinoïdes locaux entraînent, surtout en début de traitement, un érythème cuisant, une desquamation ainsi qu'une sécheresse cutanée. Le peroxyde de benzoyle, en général mieux toléré, peut, quant à lui, provoquer un érythème cuisant et des démangeaisons. Ces différents traitements topiques sont à appliquer le soir puisque les rétinoïdes locaux (hormis l'adapalène) sont photodégradables et le peroxyde de benzoyle photosensibilisant. Le matin est donc le bon moment pour appliquer une crème hydratante (tableau 23) qui vise à réduire ces effets indésirables et ainsi, peut-être, favoriser, l'observance du traitement.

L'isotrétinoïne *per os*, par son action sébosuppressive, est particulièrement desséchante, les crèmes hydratantes doivent être appliquées matin et soir.

Chez un patient souffrant d'une acné polymorphe juvénile traitée par un de ces médicaments, le traitement dermocosmétologique débute donc par un nettoyage particulièrement doux du visage (cf Clean Ac crème lavante<sup>®</sup>) et se poursuit par l'application d'une crème hydratante et apaisante, comportant une phase grasse importante, le matin et/ou le soir [33,46,106,109,110,111].

<p>Clean Ac crème hydratante et apaisante® Avène® : produit de soin des peaux ayant une acné polymorphe juvénile traitée par un rétinoïde local ou du peroxyde de benzoyle ou de l'isotrétinoïne orale</p>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- eau thermale d'Avène 61%</li> <li>- gluconate de zinc</li> <li>- complexe nutritif à base d'huiles de coco, carthame, jojoba 22%</li> <li>- glycols 8%</li> <li>- α- bisabolol</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- apaisante, anti-irritante</li> <li>- anti-inflammatoire et séborégulateur</li> <li>- relipidant</li> <li>- hydratants</li> <li>- apaisant</li> </ul>	
<p>Effaclar H hydratant compensateur apaisant® La Roche-Posay® : produit de soin des peaux ayant une acné polymorphe juvénile traitée par un rétinoïde local ou du peroxyde de benzoyle ou de l'isotrétinoïne orale</p>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- eau thermale de La Roche-Posay</li> <li>- acide linoléique + squalane</li> <li>- céramide 5</li> <li>- α- bisabolol</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- apaisante, anti-irritante</li> <li>- relipidant</li> <li>- relipidant</li> <li>- apaisant</li> </ul>	

Tableau 23 : Exemples de produits cosmétiques pouvant être utilisés comme produit de soin des peaux présentant une acné polymorphe juvénile traitée par un rétinoïde topique ou du peroxyde de benzoyle ou de l'isotrétinoïne orale

## 4- Les principaux produits complémentaires

### 4-1- Les soins localisés

Ce sont des produits qui associent dans leur formule des agents matifiants (kaolin...), séborégulateurs (extrait de *Cucurbita pepo*, vitamine B6...), antibactériens (CTAB, piroctone olamine, glycylyl ...), kératolytiques (acide salicylique, Lipo Hydroxy Acide), anti-inflammatoires (niacinamide) et apaisants (eau thermale de La Roche-Posay...) (tableau 24). Ils s'appliquent directement sur les zones à traiter, plusieurs fois par jour et permettent d'assécher et de résorber plus rapidement les imperfections, tout en limitant l'apparition de marques résiduelles [33,53,110,111].



Cleanance soin localisé® Avène®		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- kaolin</li> <li>- extrait de <i>Cucurbita pepo</i></li> <li>+ vitamine B6</li> <li>- CTAB</li> <li>- acide salicylique 2%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- matifiant</li> <li>- action séborégulatrice renforcée</li> <li>- antibactérien</li> <li>- kératolytique</li> </ul>	
Effaclar AI correcteur ciblé des éruptions cutanées® La Roche-Posay®		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- glycylyl</li> <li>- piroctone olamine</li> <li>- Lipo Hydroxy Acide (LHA)</li> <li>- acide salicylique</li> <li>- niacinamide</li> <li>- eau thermale de la Roche Posay</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- antibactérien</li> <li>- antibactérien</li> <li>- kératolytique</li> <li>- kératolytique</li> <li>- anti-inflammatoire</li> <li>- apaisante, anti-irritante</li> </ul>	
<p><u>Remarques :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o L'association Effaclar duo® et Effaclar AI® présente peu d'intérêt étant donné que les actifs utilisés dans chacun de ces soins sont quasi identiques.</li> </ul>		

Tableau 24 : Exemples de soins localisés

Les produits d'hygiène, de soin et de soin localisé du laboratoire Avène® ou du laboratoire La Roche-Posay® sont classés au sein des deux algorithmes suivants (figures 37 et 38).

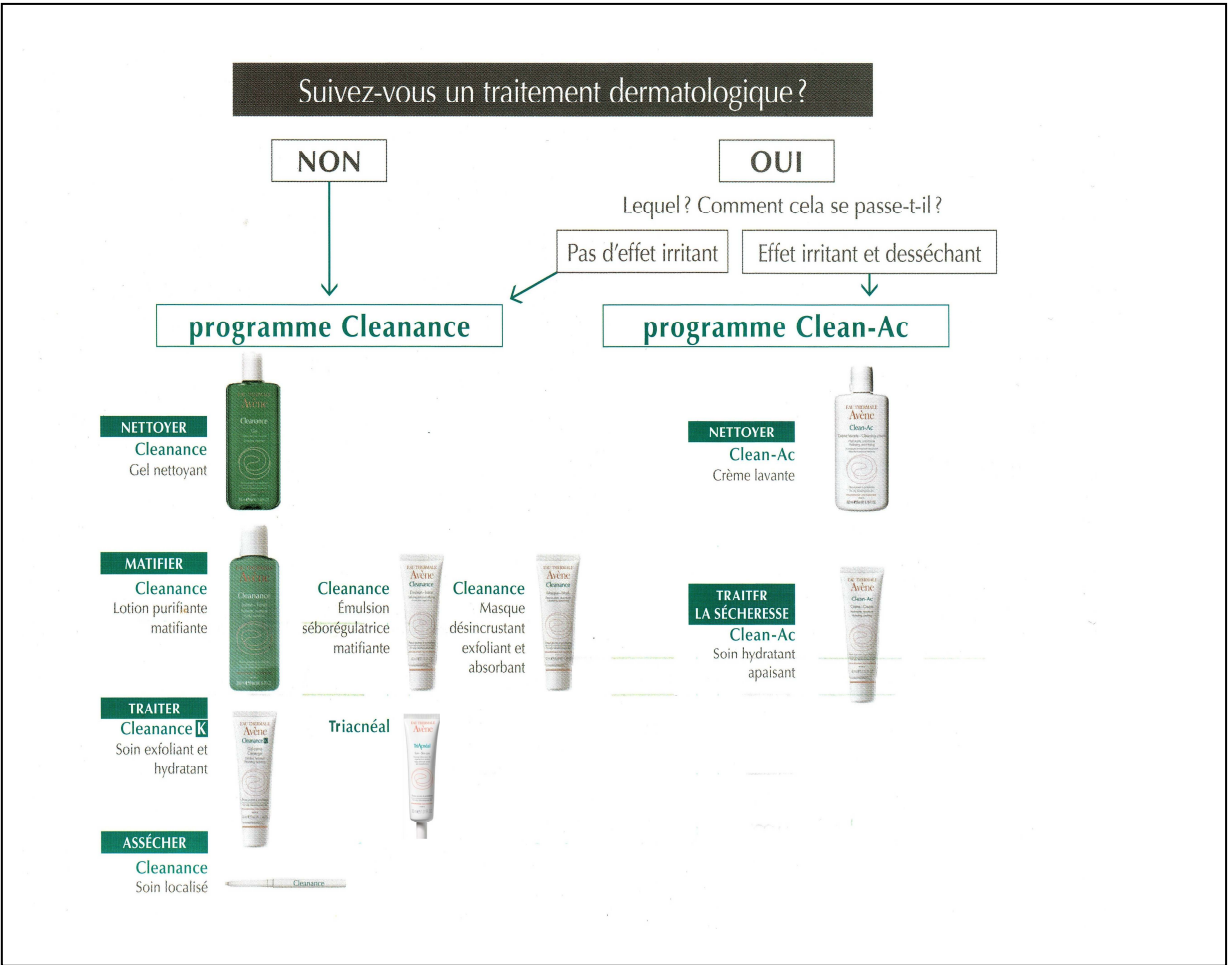


Figure 37 : Algorithme dermocosmétique réalisé par le laboratoire Avène [110]

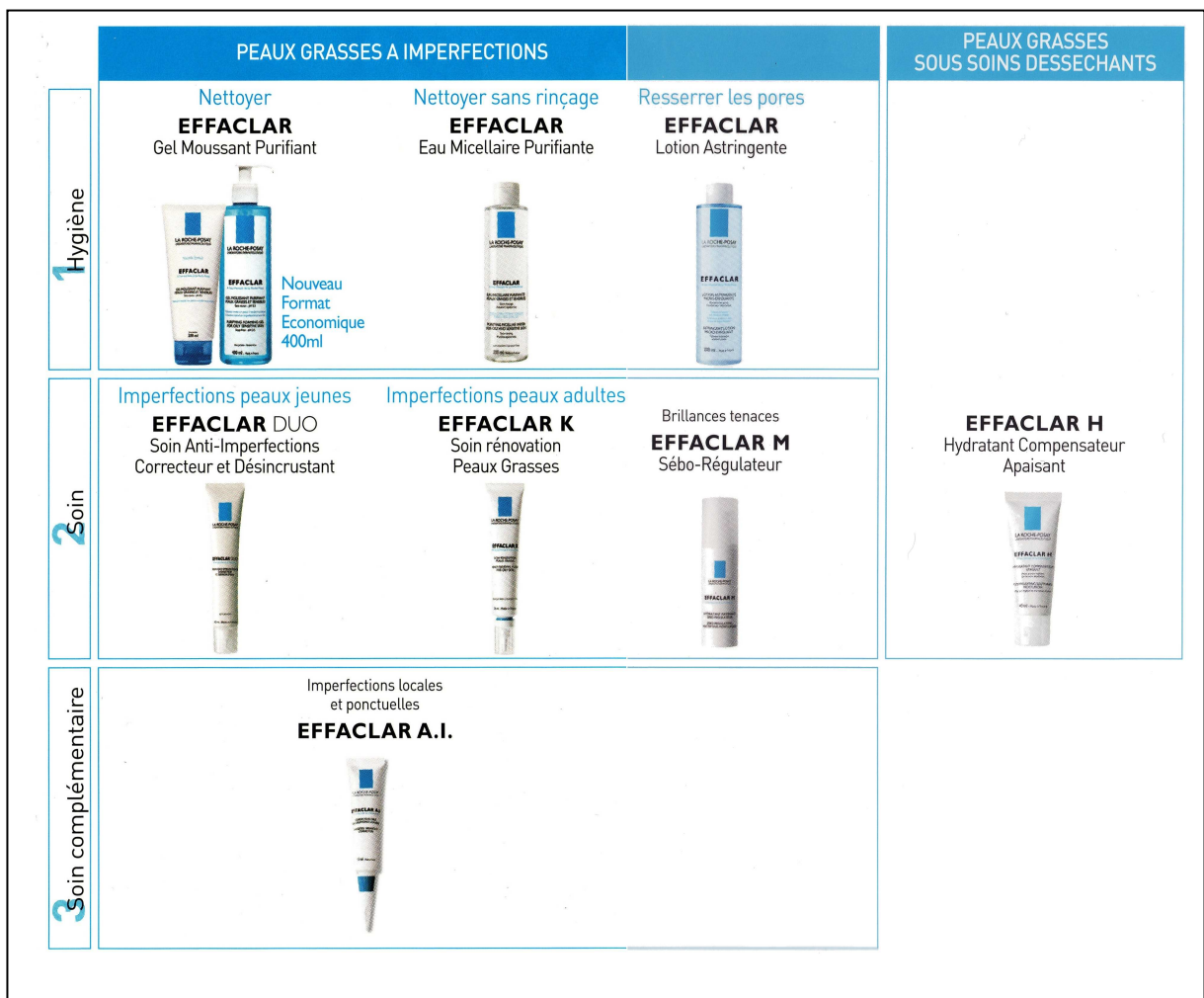


Figure 38 : Algorithme dermocosmétique réalisé par le laboratoire La Roche-Posay [111]

## 4-2- Le maquillage médical correcteur

Il vient compléter le traitement dermatologique et fait partie de la prise en charge globale du patient acnéique. Il permet de masquer un grand nombre de lésions ou de cicatrices et aide ainsi le patient à renouer avec une image satisfaisante de lui-même et à lever un éventuel blocage relationnel. En effet, plusieurs études ont démontré que son utilisation n'aggrave pas l'acné et améliore la qualité de vie des patients acnéiques. En aucun cas, une demande de maquillage médical correcteur ne doit donc être considérée comme futile, même si les lésions engendrées par l'acné sont minimales [53,106,112].

Un maquillage médical correcteur réussi est un maquillage qui ne se voit pas, qui est léger et harmonieux. Il ne doit pas être couvrant pour ne pas augmenter les reliefs et ne doit pas donner un effet de masque pour ne pas attirer l'œil et poser la question de l'imperfection que l'on a voulu cacher... [93,112].

Le maquillage médical correcteur se décompose en trois grandes étapes successives et s'applique uniquement sur une peau propre, sèche et sur laquelle une base a été préalablement appliquée puisque celle-ci fera écran entre la peau et le maquillage, assurant un meilleur fondu des produits et favorise, en gommant les aspérités, l'uniformité du maquillage [112,113].

### 4-2-1-Première étape : neutraliser les imperfections

Le cercle chromatique (figure 39) sert de base de travail à cette première étape.

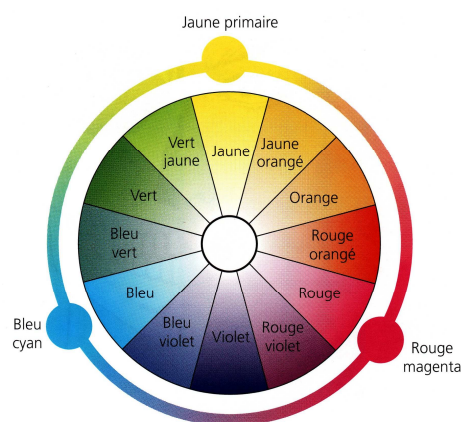


Figure 39 : Cercle chromatique [112]

Ce cercle répond à un certain nombre de règles :

- Règle n°1 : dans la nature, il existe trois couleurs de base, dites fondamentales, qu'il est impossible de reproduire par quelque mélange que ce soit mais qui permettent d'obtenir toutes les autres couleurs par mélange. Ces trois couleurs sont le bleu cyan, le jaune et le rouge magenta.
- Règle n°2 : si on mélange deux couleurs de base, on obtient une nouvelle couleur qui sera diamétralement opposée à la troisième couleur de base et que nous appellerons son complément (figure 40). Par exemple, le mélange du bleu et du jaune donne le vert qui est la couleur complémentaire du rouge.

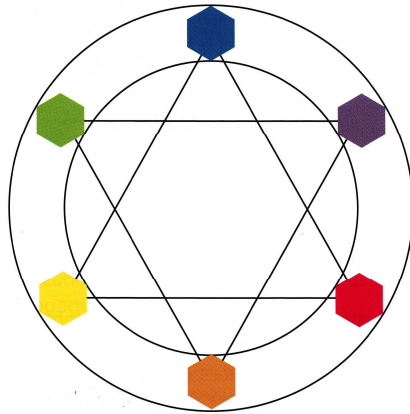


Figure 40 : Couleurs secondaires [112]

- Règle n°3 : deux couleurs complémentaires placées à côté l'une de l'autre se mettent mutuellement en valeur. Deux couleurs complémentaires superposées ou mélangées se neutralisent : on obtient un ton dit rompu, c'est-à-dire éteint. On peut ainsi dissimuler une rougeur à l'aide d'une base correctrice verte.

Le principe de neutralisation par superposition de deux couleurs appelé principe de correction par la couleur découle donc de ce cercle chromatique. Il consiste à appliquer en très petite quantité un stick correcteur vert (Couvance stick correcteur vert® - Avène) préalablement chauffé entre les mains ou un pinceau correcteur vert (Toleriane pinceau correcteur vert® - La Roche-Posay) sur la papule ou la papulo-pustule et à tapoter du bout des doigts, jusqu'à obtention d'une teinte grise.

Cela permet ainsi de neutraliser les imperfections les plus intenses tout en utilisant moins de fond de teint et en évitant ainsi l'effet masque [112,114].

Remarques :

- o Sur une peau dorée, on neutralise une lésion rouge par du jaune afin d'éviter l'aspect blafard que le vert peut donner [113].

#### **4-2-2- Deuxième étape : corriger et unifier**

Afin d'unifier le teint, on applique ensuite un fond de teint préalablement choisi en fonction de sa teinte et de sa consistance. La détermination de la teinte se fait sur l'éminence thénar (figure 41), la couleur des mains étant similaire à celle du visage.



Figure 41 : Choix de la teinte du fond de teint sur l'éminence thénar [112]

La détermination de la consistance se fait en fonction de la nature des imperfections. Ainsi, pour des imperfections légères à modérées, le fond de teint choisi sera-t-il de consistance fluide (Couvrance fond de teint correcteur fluide® - Avène ou Unifiance fluide mat® - La Roche Posay) alors que pour des imperfections sévères et intenses le fond de teint choisi sera de consistance compacte (Couvrance crème de teint compact texture oil free® - Avène ou Toleriane teint minéral® - La Roche-Posay). En effet, les fonds de teint fluides sont des émulsions à base de silicone, comme la cyclométhicone ou la diméthicone, qui ne laissent pas de film gras sur la peau. Ils contiennent entre 14 et 25% de pigments et permettent donc un maquillage léger, très naturel. Les fonds de teint compact se composent de cires et de silicones et renferment entre 30 et 45% de pigments.

Ils ont donc un pouvoir couvrant intense et imposent, au démaquillage, une application plus appuyée de lait nettoyant [106,112,114,115].

La pose du fond de teint se réalise ensuite en plusieurs étapes. Tout d'abord, le fond de teint est réchauffé du bout des doigts s'il s'agit d'un fluide (figure 42) ou dans le godet s'il s'agit d'une forme compacte afin de l'amener à la température du corps et de lui donner une meilleure consistance. Ensuite, il est posé sur la peau par petites touches en tapotant du doigt (cas d'un fluide) ou en tamponnant avec une éponge (cas d'une forme compacte) sur les zones où il y a eu une neutralisation préalable et en lissant du centre vers l'extérieur du visage sur les autres zones.

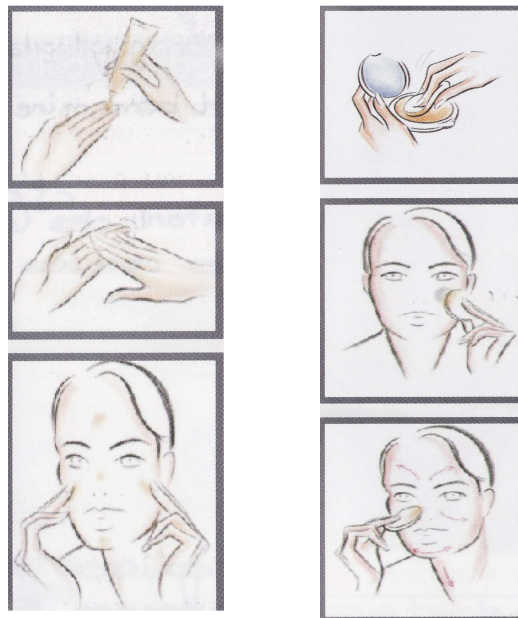


Figure 42 : Méthodes d'application du fond de teint selon qu'il s'agit d'un fluide ou d'une forme compacte [114]

Enfin, il faut prendre soin d'estomper en dégradé vers le bas du cou, les oreilles et la base des cheveux et de terminer en « buvardant » avec un mouchoir en papier [112,114,115].

Remarques :

- Unifiance fluide mat® - La Roche-Posay est un fluide, qui contient des micro-poudres absorbantes et du pidolate de zinc, destiné aux peaux sensibles mixtes à grasses
- Toleriane teint minéral® - La Roche Posay est une forme compacte, qui contient du talc et des micro-éponges, destinée aux peaux sensibles mixtes à grasses [115,116].

### **4-2-3- Troisième étape : fixer et « sublimer »**

Enfin, afin de renforcer la tenue du fond de teint sans pour autant marquer le relief cutané, on termine le maquillage par l'application d'une poudre compacte à base de talc et de silicones telles que les Poudres mosaïques® (laboratoire Avène). On procède alors en trois étapes. Tout d'abord, après avoir mélangé les teintes sur le pinceau, on applique, de l'intérieur vers l'extérieur, de la Poudre mosaïque translucide®, s'il s'agit d'une peau claire, ou de la Poudre mosaïque éclat®, s'il s'agit d'une peau mate ou hâlée, afin de matifier, donner de l'éclat, velouter le teint et fixer le maquillage. Ensuite, on applique, de l'intérieur des pommettes vers l'extérieur, la Poudre mosaïque éclat®, s'il s'agit d'une peau claire, ou de la Poudre mosaïque soleil®, s'il s'agit d'une peau mate ou hâlée afin de donner un aspect bonne mine et de sculpter le relief du visage unifié. Enfin, on termine par une vaporisation d'eau thermale Avène® ou La Roche-Posay® à 20 cm du visage et du cou afin de garantir la bonne tenue du maquillage et d'augmenter l'effet de transparence [93,112,114].

### **4-3- La photoprotection externe**

En cas d'exposition solaire du sujet acnéique, la photoprotection externe est indispensable. En effet, elle permet de limiter la sensibilité accrue au soleil causée par certains traitements anti-acnéiques (rétinoïdes topiques ou isotrétinoïne orale), d'éviter la survenue de réactions de phototoxicité induites par d'autres (peroxyde de benzoyle, doxycycline, limécycline), de limiter le risque de rebond post-estival ou enfin de réduire le risque de pigmentation des cicatrices chez les sujets à peau noire ou mate. Cette photoprotection externe passe par le port de vêtements et l'application de produits de protection solaire [117].

#### **4-3-1- La photoprotection vestimentaire**

Elle est assurée par le port de chapeaux à larges bords, protégeant les oreilles, le nez, le front et complétant la protection procurée par les cheveux, ainsi que par le port de vêtements qui procurent un niveau de protection très variable selon le tissage, le type de fibre, la couleur, l'épaisseur et le degré d'humidité du tissu. Ainsi la serge de coton, la soie et le polyester réfléchissant constituent-ils les tissus les plus protecteurs. Les couleurs foncées, inconfortables en été en raison de leur absorption des rayons infrarouges, constituent quant à elles les couleurs les plus protectrices. Une épaisseur importante est également un gage de

meilleure protection. Enfin, les vêtements secs assurent une meilleure protection que vêtements humides après transpiration ou baignade [117].

## 4-3-2- Les produits de protection solaire

### 4-3-2-1- La composition

Un produit de protection solaire est formulé à l'aide d'ingrédients s'opposant à l'effet du rayonnement solaire sur les cibles vitales des cellules, d'un excipient et éventuellement d'additifs variés. On distingue deux types de molécules actives contre les photons : les filtres et les écrans.

Les filtres sont des substances organiques de synthèse qui agissent comme chromophores en absorbant l'énergie lumineuse selon leur propre spectre d'absorption. Ils se décomposent en filtres à spectre étroit, n'absorbant que dans l'UVB (l'octocrylène, par exemple) ou que dans l'UVA (le butylméthoxy-dibenzoylméthane, l'acide téréphtalydène dibornanone sulfonique ou Mexoryl SX® par exemples) et en filtres à spectre large efficaces aussi bien dans l'UVB que l'UVA (drométrizole trisiloxane ou Mexoryl XL®, anisotriazine ou Tinosorb S®, dibenzotriazole ou Tinosorb M® par exemples) (tableau 25).

	Dénomination Commune Internationale	Maximum d'absorption	Noms commerciaux	Photostabilité
<b>Filtres à spectre étroit</b>				
acrylate	octocrylène	303 nm		Oui
dibenzoylméthane	butylméthoxy- dibenzoylméthane	356 nm	Parsol 1789	Non
phényl - benzotriaoles	acide téréphtalydène dibornanone sulfonique	345 nm	Mexoryl SX	Oui
<b>Filtres à large spectre</b>				
phényl - benzotriazoles	drométrizole trisiloxane	303 et 344 nm	Mexoryl XL	Oui
	dibenzotriazole	306, 348, 378 nm	Tinosorb M	Oui
	anisotriazine	310 et 340 nm	Tinosorb S	Oui

Tableau 25 : Principaux filtres solaires [117]

Les écrans sont, quant à eux, des poudres inertes qui réfléchissent et diffusent les ultraviolets, le visible et l'infrarouge. Elles sont constituées de petites particules de 180 à 250 microns de dioxyde de titane ou d'oxyde de zinc. La réduction, par un facteur 9 à 10, de la taille de ces particules (20 à 50 microns) a permis de limiter leur caractère affichant (effet « masque de Pierrot ») et donc de diminuer leur principal inconvénient et d'augmenter leur efficacité.

Les actifs associés retrouvés sont très variés. Ce sont des ingrédients à visée matifiante (microsphères de silice), séborégulatrice (gluconate de zinc, extrait de *Curcubita pepo*) ou anti-oxydante (pré-tocophéry, un précurseur photostable de la vitamine E, extrait de *Sanna alata*). L'adjonction d'anti-oxydants aux produits de protection solaire relève certes de l'intérêt théorique mais surtout d'arguments marketing sans fondement clinique !

L'excipient conditionne les concentrations maximales en filtres (donc directement l'efficacité du produit), les propriétés d'étalement (élément important car l'épaisseur de la couche de produit sur la peau influence directement son efficacité) et la substantivité (capacité d'adhérence à la couche cornée) dont dépend la rémanence. L'excipient comporte également des conservateurs, des colorants et des parfums qui peuvent être à l'origine d'effets indésirables à type d'allergie, par exemple [117].

#### **4-3-2-2- Les qualités physico-chimiques**

Deux qualités sont essentielles pour assurer l'efficacité d'un produit de protection solaire : la photostabilité et la rémanence.

Un écran est par définition photostable puisqu'il ne se dégrade pas à la lumière. Un filtre est, quant à lui, dit photostable s'il ne se dégrade pas sous l'effet de l'irradiation solaire et si, à la suite de l'absorption photonique, il ne génère pas de photoproduit. Il doit donc procurer un niveau de protection constant dans le temps. La combinaison de filtres ou l'ajout de système photostabilisant permet d'améliorer la photostabilité.

La rémanence correspond à la capacité du produit à conserver son efficacité dans les conditions normales d'utilisation. Elle est évaluée par des tests de résistance à l'eau et à la sudation [117,118].

#### 4-3-2-3- Les coefficients de protection : le *Sun Protection Factor* (ou SPF) et le Facteur de Protection UVA (ou FP-UVA)

Le qualificatif de produit de protection solaire ne peut être revendiqué que si le produit respecte les trois critères suivants :

- un SPF d'au moins 6 ;
- un rapport SPF/FP-UVA inférieur ou égal à 3 ;
- une longueur d'onde critique supérieure ou égale à 370 nm (qui qualifie l'étendue de la protection vers les UVA).

Les produits de protection solaire sont classés en quatre catégories sur la seule base des valeurs du SPF mais avec un respect dans chaque classe des deux autres critères. Ce classement abouti donc au tableau 26 [117].


Catégorie	SPF mesuré	SPF affiché	Ratio SFP/FP-UVA	Longueur d'onde critique
Protection Faible	6 à 14	6 et 10	$\leq 3$ 	$\geq 370$ nm
Protection Moyenne	15 à 29	15, 20 et 25		
Protection Haute	30 à 59	30 et 50		
Protection Très haute	> 60	50 +		

Tableau 26 : Classement des produits de protection solaire en fonction des recommandations européennes [119]

#### 4-3-2-4-L'évaluation de la résistance à l'eau

Un produit est « résistant à l'eau » si après 2 bains de 20 minutes, le SPF mesuré est supérieur ou égal à 50% du SPF initial.

Un produit est « très résistant à l'eau » si après 4 bains de 20 minutes, le SPF mesuré est supérieur ou égal à 50% du SPF initial [120,121].

#### **4-3-2-5- L'efficacité réelle des produits de protection solaire**

Plusieurs facteurs influencent l'efficacité des produits de protection solaire :

- la quantité appliquée a un rôle-clé : le SPF diminue de manière drastique quand la quantité appliquée passe de 2 mg/cm<sup>2</sup> (quantité appliquée pour déterminer *in vivo* le SPF) à 0,5 mg/cm<sup>2</sup>, quantité effectivement appliquée en usage, laissant à l'évidence apparaître la relativité du SPF en usage !

- horaire et fréquence : il est habituellement recommandé de réaliser la première application du produit de protection solaire 15 minutes avant le début de l'exposition, d'en ré-appliquer toutes les 1h30 à 2 heures, de se méfier des nuages, qui laissent passer près de 80% des UV tout en supprimant le « signal d'alarme calorique » par atténuation de l'effet des infrarouges, ainsi que de la réverbération (sable, neige) et de ne pas s'exposer entre 11h et 15h [71,117,122].

#### **4-3-2-6-Utilisation pratique des produits de solaire chez les sujets acnéiques**

**4-3-2-6-1- Les produits de protection solaire pouvant être conseillés chez le patient présentant une hyperséborrhée ou une acné rétentionnelle ou une acné polymorphe juvénile traitée par un antibiotique local ou oral ou par un traitement hormonal ou par du gluconate de zinc**

Les produits de protection solaire des gammes Avène® et La Roche-Posay® pouvant être conseillés chez ce type de patient sont récapitulés dans le tableau 27 [110,118,120,121,122,123].

<b>Cleanance solaire 30® Avène®</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- octocrylène+ technologie MPI- SORB®= <i>Mineral Protector</i></li> <li><i>Ingrédient</i> (TiO<sub>2</sub> et ZnO micronisés) + Tinosorb S® et Tinosorb M®</li> <li>- pré-tocophéryl</li> <li>- eau thermale d'Avène</li> <li>- extrait de <i>Cucurbita pepo</i></li> <li>- gluconate de zinc</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- association d'écrans et de filtres chimiques à spectre étroit et large</li> <li>- anti-oxydant</li> <li>- apaisante, anti-irritante</li> <li>- séborégulateur</li> <li>- séborégulateur et anti-inflammatoire</li> </ul>	
<p>UVA conforme très résistant à l'eau texture ultra-fluide</p>		
<b>Anthelios AC fluide extrême 30® La Roche-Posay®</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- mexoplex® = mexoryl SX+ mexoryl XL+ Tinosorb S</li> <li>- extrait de <i>Sanna alata</i></li> <li>- eau thermale de La Roche - Posay</li> <li>- microsphères de silice</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- association de filtres chimiques sélectifs à spectre étroit et large</li> <li>- anti-oxydant</li> <li>- apaisante, anti-irritante</li> <li>- matifiantes</li> </ul>	
<p>protection UVA- ultra (SFP/FP UVA&lt; 2,5) résistant à l'eau texture ultra-fluide testée sur peaux grasses à tendance acnéique et sans parfum</p>		

Tableau 27 : Produits de protection solaire pouvant être conseillés en l'absence de risque de photosensibilisation ou de sensibilité accrue au soleil

Remarques :

- o Afin d'aider le patient à appliquer en quantité suffisante son produit de protection solaire, les laboratoires Avène® ont développé un tube *airless* particulier. En effet, 7 pressions, issues de ce tube, correspondent à la quantité moyenne à appliquer sur le visage (5 pressions) et le cou (2 pressions) d'un adulte [119].
- o L'association des Mexoryl SX® et XL® à du Tinosorb S® par le laboratoire La Roche-Posay®, plus connue sous la dénomination Mexoplex® permet, à SPF équivalent, d'alléger significativement en filtres les formules des produits de protection solaire (figure 43) [118].

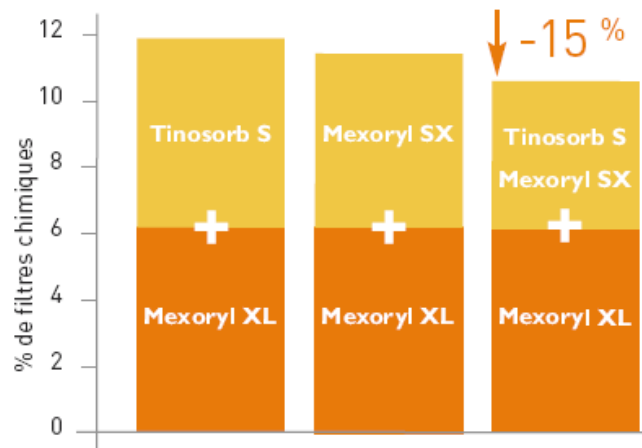


Figure 43 : Intérêt du Mexoplex® en photoprotection topique [118]

Par ailleurs, un stick à lèvres doit, comme chez tout patient, être systématiquement conseillé. Il peut s'agir, par exemple, du stick Avène solaire 30® ou du stick Anthelios 50+® (laboratoire La Roche-Posay). Il doit être appliqué 15 minutes avant l'exposition solaire et ré-appliqué toutes les 1h30 à 2 heures.

**4-3-2-6-2- Les produits de protection solaire pouvant être conseillés chez le patient présentant une acné polymorphe juvénile traitée par un rétinoïde topique ou du peroxyde de benzoyle ou de l'isotrétinoïne orale**

Les produits de protection solaire des gammes Avène® et La Roche-Posay® pouvant être conseillés chez ce type de patient sont récapitulés dans le tableau suivant (tableau 28) [110,119,121,122,123].

<b>Crème Avène solaire 50+ ®Avène®</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- octocrylene+ technologie MPI- SORB®= <i>Mineral Protector Ingrédient</i> (TiO<sub>2</sub> et ZnO micronisés) + Tinosorb S® et Tinosorb M®</li> <li>- pré-tocophéryl</li> <li>- eau thermale d'Avène</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- association d'écrans et de filtres chimiques à spectre étroit et large</li> <li>- anti-oxydant</li> <li>- apaisante, anti-irritante</li> </ul>	
<p>UVA conforme très résistant à l'eau existe en version sans parfum et teintée</p>		
<b>Anthelios XL crème fondante®La Roche-Posay®</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- mexoplex® = mexoryl SX®+ mexoryl XL®+ Tinosorb S®</li> <li>- extrait de <i>Sanna alata</i></li> <li>- eau thermale de la Roche-Posay</li> <li>N.B : 0% octocrylene</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- association de filtre chimique sélectif à spectre étroit et large</li> <li>- anti-oxydant</li> <li>- apaisante, anti-irritante</li> </ul>	
<p>protection UVA- ultra (SFP/FP UVA&lt; 1,5) donc 2 fois plus stricte que le standard européen très résistant à l'eau existe en version sans parfum et teintée</p>		

Tableau 28 : Produits de protection solaire pouvant être conseillés en présence de risque de photosensibilisation ou de sensibilité accrue au soleil chez un sujet acnéique

## CONCLUSION

L'acné polymorphe juvénile touche à des degrés divers 75% des adolescents. Bien que sans retentissement fonctionnel au sens médical du terme, elle est susceptible de provoquer de graves conséquences esthétiques, psychologiques et sociales. Ceci s'explique par la localisation des lésions au visage, qui porte atteinte à l'image de soi, mais aussi par sa survenue durant une période de la vie très dépendante de la perception qu'ont les autres de soi : l'adolescence.

S'ajoutent à ces problèmes, des traitements longs et plus ou moins bien tolérés dont l'efficacité n'est visible qu'à moyen ou long terme. Le conseil du pharmacien d'officine, professionnel de santé de proximité, est alors capital. Il doit prévenir le patient acnéique du temps de latence et des modalités d'utilisation de son traitement ainsi que de la survenue d'éventuels effets indésirables. Il doit également le conseiller sur l'utilisation de produits cosmétiques d'hygiène et/ou de soins en justifiant leur utilisation, et en expliquant la façon de les intégrer dans le schéma thérapeutique médicamenteux puisque le conseil des produits cosmétiques fait partie intégrante de la prise en charge du patient acnéique. En effet, les produits cosmétiques, pallient les effets indésirables des médicaments irritants ou masquent les lésions et améliorent ainsi la qualité de vie du patient acnéique. La cosmétologie est donc une approche capitale dans une pathologie telle que l'acné, où le lien entre les lésions et leur retentissement psychologique n'évolue pas parallèlement.

En conclusion, le pharmacien d'officine doit faire abstraction de son opinion personnelle face au patient acnéique et doit prendre en charge la réalisation pratique de la prescription médicale ou orienter vers un dermatologue lorsque le patient n'a jamais consulté. Ses connaissances de la maladie sur le plan pathogénique, clinique, thérapeutique et dermocosmétique doivent donc être précises afin d'orienter et de conseiller au mieux le patient acnéique.

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1 :</b>	Structure de la peau.	13
<b>Figure 2 :</b>	Structure de l'épiderme	14
<b>Figure 3 :</b>	Processus de kératinisation	15
<b>Figure 4 :</b>	Structure de la glande sudoripare eccrine	20
<b>Figure 5 :</b>	Structure de la glande sudoripare apocrine	22
<b>Figure 6 :</b>	Structure de la glande sébacée	23
<b>Figure 7 :</b>	Les trois types de follicules pilosébacés	24
<b>Figure 8 :</b>	La composition chimique du sébum	25
<b>Figure 9 :</b>	La prévalence de l'acné par tranche d'âge	28
<b>Figure 10 :</b>	La prévalence de l'acné en fonction de l'âge et du sexe	30
<b>Figure 11 :</b>	Les différents récepteurs identifiés sur la glande sébacée	33
<b>Figure 12 :</b>	Mécanisme d'action cellulaire des androgènes au niveau d'une cellule sébacée	35
<b>Figure 13 :</b>	Peau luisante et pores dilatés	42
<b>Figure 14 :</b>	Comédons fermés	43
<b>Figure 15 :</b>	Comédons ouverts	43
<b>Figure 16 :</b>	Papules d'acné	44
<b>Figure 17 :</b>	Pustules d'acné	45
<b>Figure 18 :</b>	Schéma récapitulatif du développement des lésions acnéiques	45

<b>Figure 19 :</b>	Cicatrices en pic à glace	47
<b>Figure 20 :</b>	Cicatrices en « U »	47
<b>Figure 21 :</b>	<i>Rolling scars</i>	48
<b>Figure 22 :</b>	Lésions d'élastolyse folliculaire	48
<b>Figure 23 :</b>	Cicatrices hypertrophiques simples	49
<b>Figure 24 :</b>	Cicatrices hypertrophiques chéloïdes	49
<b>Figure 25 :</b>	Macules érythémateuses	50
<b>Figure 26 :</b>	Macules pigmentées	51
<b>Figure 27 :</b>	Aspect clinique dans le cas d'une acné rétentionnelle	52
<b>Figure 28 :</b>	Acné polymorphe juvénile du front	53
<b>Figure 29 :</b>	Acné conglobata du visage	58
<b>Figure 30 :</b>	Acné fulminante du dos avec lésions nécrotiques	59
<b>Figure 31 :</b>	Grille d'évaluation globale de l'acné proposée par le <i>Global Alliance</i>	66
<b>Figure 32 :</b>	Formulaire d'accord de soins et de contraception pour les patientes	115
<b>Figure 33 :</b>	Structure chimique du triclosan	129
<b>Figure 34 :</b>	Structure chimique du bromure de cétrimonium	129
<b>Figure 35 :</b>	Structure chimique de la piroctone olamine	129
<b>Figure 36 :</b>	Structure chimique du glycacil	130
<b>Figure 37 :</b>	Algorithme dermocosmétique réalisé par le laboratoire Avène	144
<b>Figure 38 :</b>	Algorithme dermocosmétique réalisé par le laboratoire La Roche-Posay	145

<b>Figure 39 :</b>	Cercle chromatique	146
<b>Figure 40 :</b>	Couleurs secondaires	147
<b>Figure 41 :</b>	Choix de la teinte du fond de teint sur l'éminence thénar	148
<b>Figure 42 :</b>	Méthodes d'application du fond de teint qu'il s'agit d'un fluide ou d'une forme compacte	149
<b>Figure 43 :</b>	Intérêt du Mexoplex® en photoprotection topique	156

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau 1 :</b>	Présentation de la grille ECLA (Echelle d'Evaluation Clinique des Lésions d'Acné)	29
<b>Tableau 2 :</b>	Prévalence de l'acné en pourcentages dans une tranche d'âge comprise entre 11 et 18 ans	30
<b>Tableau 3 :</b>	Principaux médicaments incriminés dans la survenue d'une acné	61
<b>Tableau 4 :</b>	Principales affections pouvant prendre un aspect acnéiforme chez l'adolescent	63
<b>Tableau 5 :</b>	Présentation de l'échelle GEA (Groupe d'Etude sur l'Acné)	67
<b>Tableau 6 :</b>	Formes galéniques des rétinoïdes locaux	70
<b>Tableau 7 :</b>	Formes galéniques de peroxyde de benzoyle disponibles uniquement sur ordonnance	74
<b>Tableau 8 :</b>	Formes galéniques d'érythromycine et de clindamycine	78
<b>Tableau 9 :</b>	Formes galéniques d'acide azélaïque	81
<b>Tableau 10 :</b>	Formes galéniques de peroxyde de benzoyle disponibles sans ordonnance	83
<b>Tableau 11 :</b>	Formes galéniques des cyclines orales	86
<b>Tableau 12 :</b>	Formes galéniques d'érythromycine	91
<b>Tableau 13 :</b>	Formes galéniques des contraceptifs estroprogestatifs à activité anti-androgénique	94
<b>Tableau 14 :</b>	Spécialités à base d'isotrétinoïne	101
<b>Tableau 15 :</b>	Conditions de première délivrance d'isotrétinoïne chez une femme en âge de procréer	118

<b>Tableau 16 :</b>	Conditions de renouvellement d'un traitement par isotrétinoïne chez une femme en âge de procréer	119
<b>Tableau 17 :</b>	Formes galéniques du gluconate de zinc	123
<b>Tableau 18 :</b>	Exemple de syndets pouvant être utilisés comme produit d'hygiène des peaux grasses à imperfections ou sous soins desséchants	134
<b>Tableau 19 :</b>	Exemples de solutions micellaires pouvant être utilisées comme produit d'hygiène des peaux grasses à imperfections	136
<b>Tableau 20 :</b>	Exemples de produits cosmétiques pouvant être utilisés comme produit de soin des peaux hyperséborrhéiques	138
<b>Tableau 21 :</b>	Exemples de produits cosmétiques pouvant être utilisés comme produit de soin des peaux présentant une acné rétentionnelle	139
<b>Tableau 22 :</b>	Exemples de produits cosmétiques pouvant être utilisés comme produit de soin des peaux présentant une acné polymorphe juvénile éventuellement traitée par un antibiotique local ou oral ou par un traitement hormonal ou par du gluconate de zinc	140
<b>Tableau 23 :</b>	Exemples de produits cosmétiques pouvant être utilisés comme produit de soin des peaux présentant une acné polymorphe juvénile traitée par un rétinoïde topique ou du peroxyde de benzoyle ou de l'isotrétinoïne orale	142
<b>Tableau 24 :</b>	Exemples de soins localisés	143
<b>Tableau 25 :</b>	Principaux filtres solaires	151
<b>Tableau 26 :</b>	Classement des produits de protection solaire en fonction des recommandations européennes	153
<b>Tableau 27 :</b>	Produits de protection solaire pouvant être conseillés en l'absence de risque de photosensibilisation ou de sensibilité accrue au soleil	155
<b>Tableau 28 :</b>	Produits de protection solaire pouvant être conseillés en présence de risque de photosensibilisation ou de sensibilité accrue au soleil chez un sujet acnéique	157

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1 **Mélessopoulos A., Levacher C.**  
La peau : structure et physiologie  
Tec &Doc Lavoisier ; Editions Médicales internationales, 1998
- 2 **Peyrefitte G.**  
Cahiers d'esthétique cosmétique : 1-Biologie de la peau 3<sup>ème</sup> édition  
Edition Simep, 1997
- 3 **Dréno B.**  
Anatomie et physiologie de la peau et de ses annexes  
Annales de Dermatologie et de Vénéréologie 2009, 136, supplément 6, p 247 à 251
- 4  
<http://www.santea.com/media/images/planchesanatomiques/infectiologie/structur edelapeaulegende>
- 5 **Martini M-C.**  
Introduction à la dermopharmacie et à la cosmétologie 2<sup>ème</sup> édition  
Tec &Doc Lavoisier ; Editions Médicales internationales, 2006
- 6 **Piérard-Franchimont C., Piérard GE.**  
Physiologie de la sécrétion sébacée  
Encyclopédie Médico Chirurgicale, Dermatologie, 1999, 98-020-A-10, p 1 à 6
- 7 **Groupe éditorial**  
Fonction sébacée  
Annales de dermatologie et de vénéréologie 2005, 132, supplément 8, S57-S58
- 8 **Sayag J., Koeppel M-C., Aquilina C.**  
Les cahiers de médecine esthétique n° 4 : acnés  
Editions Marseille Solal 1992 p 9 à 14

- 9 **Lehucher-Ceyrac D., Lefrancq H.**  
Acnés de l'enfant et de l'adolescent  
Médecine Thérapeutique Pédiatrie 2000, Volume n° 3, Numéro 5
- 10 **Michael-Jubeli R., Bleton J., Baillet-Guffroy A.**  
Caractérisation des lipides cutanés de surface par HT-GC/MS  
[http://www.cccta.unige.ch/Docs2/MICHAEL\\_JUBELI\\_SEP09.pdf](http://www.cccta.unige.ch/Docs2/MICHAEL_JUBELI_SEP09.pdf)
- 11 **Groupe éditorial**  
Flore cutanée  
Annales de Dermatologie et de Vénérologie 2005, 132, supplément 8, p 53
- 12 **Daniel F., Dréno B., Poli F., Auffret N., Beylot C., Bodokh I., Chivot M., Humbert P., Meynadier J., Clerson P., Humbert R., Berrou J.-P., Dropsy R.**  
Epidémiologie descriptive de l'acné dans la population scolarisée en France métropolitaine pendant l'automne 1996  
Annales de Dermatologie et de Vénérologie 2000, 127, p 273 à 278
- 13 **Revuz J.**  
Acné juvénile polymorphe et acné de l'adulte  
Annales de Dermatologie et de Vénérologie 2003, 130, supplément : p 113 à 116
- 14 **Collier CN., Harper JC., Cafardi JA., Cantrell WC., Wang W., Foster KW., Elewski BE.**  
The prevalence of acne in adults 20 years and older.  
J Am Acad Dermatol. 2008 ;58, p 56 à 59
- 15 **Dreno B., Alirezai M., Auffret N., Beylot C., Chivot M., Daniel F., Faure M., Lambert D., Poli F., Merial-Kieny C., Nocera T.**  
Corrélation clinique et psychologique dans l'acné : utilisation des grilles ECLA et CADI  
Annales de Dermatologie et de Vénérologie 2007, 134, p 451 à 455
- 16 **Pawin H.**  
Epidémiologie : prévalence, âges, sexe ; Histoire naturelle  
Acné : données nouvelles et prise en charge, Editions Springer, 2010, p 1 à 3

- 17 **Léauté-Labrèze C.**  
L'acné de la naissance à l'adolescence  
Médecine Thérapeutique Pédiatrie 2007, Volume n°10, Numéro 5
- 18 **Dréno B.**  
Mécanismes de formation des lésions d'acné  
Acné : données nouvelles et prise en charge, Editions Springer, 2010, p 5 à 11
- 19 **Midoun Mouaci N.**  
L'acné : de la clinique au traitement 2<sup>ème</sup> édition  
Editions Med'Com, 2008
- 20 **Auffret N.**  
Quoi de neuf en physiopathologie dans l'acné ?  
Annales de Dermatologie et de Vénérologie 2003, 130 :F101-106
- 21 **Dréno B.**  
L'acné  
Encyclopédie Médico Chirurgicale, Dermatologie, 2002, 98-820-A-10 p 1 à 10
- 22 **Dréno B.**  
Physiopathologie de l'acné  
La Presse médicale 2005, tome 34 n°7, p 537 à 539
- 23 **Bouchard P**  
Rappel sur la physiologie des androgènes chez la femme  
<http://www.chups.jussieu.fr/polys/endocrino/poly/POLY.Chp.14.html>
- 24 **Groupe éditorial**  
Recommandations de bonnes pratiques/ Traitement de l'acné par voie locale et générale  
Annales de Dermatologie et de Vénérologie 2008, 135, supplément 2

- 25 **Dréno B.**  
L'acné quoi de neuf ?  
Pierre Fabre Dermatologie 2004, p 8 à 11
- 26 **Zouboulis C., Böhm M.**  
Neuroendocrine regulation of sebocytes: a pathogenetic link between stress and acne.  
<http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=16425791>
- 27 **Smith T., Gilliland K., Clawson G., Thiboutot D.**  
IGF-1 Induces SREBP-1 Expression and Lipogenesis in SEB-1 Sebocytes via Activation of the Phosphoinositide 3-Kinase/Akt Pathway.  
<http://www.regifax.fr/journaux/pdf/1/D010208.pdf>
- 28 **Pelle E., McCarthy J., Seltmann H. et al.**  
Identification of Histamine Receptors and Reduction of Squalene Levels by an Antihistamine in Sebocytes.  
<http://www.regifax.fr/journaux/pdf/1/D010208.pdf>
- 29 **Jarrousse V., Castex-Rizzi N., Khammari A., Charveron M., Dréno B.**  
Modulation of integrins and filaggrin expression by Propionibacterium acnes extracts on keratinocytes.  
Archives of dermatological research 2007,299(9), p 441 à 447
- 30 **Dréno B.**  
L'acné quoi de neuf ?  
Pierre Fabre Dermatologie 2006, p 11
- 31 **Dréno B.**  
L'acné quoi de neuf ?  
Pierre Fabre Dermatologie 2008, p 11
- 32 **CEDEF.**  
Dermatoses faciales : acné  
Annales de Dermatologie et de Vénérologie 2008, 135, supplément : p 188 à 192

- 33 **Groupe éditorial**  
Manuel conseil : Effaclar®2009  
Laboratoire La Roche Posay
- 34 **Revuz J.**  
Examen clinique et lésions élémentaires  
Acné : données nouvelles et prise en charge, Editions Springer, 2010, p 13 à 30
- 35 **Habif T., Campbell J., Chapman M., Dinulos J., Zug K.,Lorette G.**  
Maladies cutanées : diagnostic et traitement  
Elsevier Masson 2008, p 90 à 95.
- 36 **Chivot M., Pawin H., Beylot C., Chosidow O., Dreno B., Faure M., Poli F., Revuz J.**  
Cicatrices d'acné : épidémiologie, physiopathologie, clinique, traitement  
Annales de Dermatologie et de Vénérologie 2006, 133 : p 813 à 824.
- 37 **Le Pillouer-Prost A.**  
Cicatrices d'acné : physiopathologie et classification  
Nouvelles dermatologiques 2008, 27 supplément 4 : p 37 à 39
- 38 **Faure M.**  
Prise en charge de l'acné chez l'adolescent  
Archives de pédiatrie 2007, 14 : p 1152 à 1156
- 39 **CEDEF.**  
Dermatoses faciales : acné  
Annales de Dermatologie et de Vénérologie 2005, 132, supplément 7 :p 178 à 182.
- 40 **Revuz J.**  
Acné juvénile de la face  
Acné : données nouvelles et prise en charge, Editions Springer, 2010, p 35 à 40
- 41 **Poli F.**  
Facteurs de risque et facteurs de sévérité : stress, alimentation, tabac, génétique  
Acné : données nouvelles et prise en charge, Editions Springer, 2010, p 93 à 97

- 42 **Revuz J.**  
L'acné quoi de neuf ?  
Pierre Fabre Dermatologie 2004, p 12 à 13
- 43 **Danby F.W.**  
Acné et nutrition  
Annales de Dermatologie et de Vénérologie 2008, 135 : p 9 à 11
- 44 **Biver-Dalle C., Humbert P.**  
Tabac et peau  
Annales de Dermatologie et de Vénérologie 2010, 137 : p 568 à 572
- 45 **Auffret N.**  
Soleil, UV et radiothérapie  
Acné : données nouvelles et prise en charge, Editions Springer, 2010, p 99 à 104
- 46 **Groupe éditorial**  
Acné : traiter sans médicament  
La Revue Prescrire 2009, novembre, 313 : p 838 à 843
- 47 **Pawin H.**  
Formes cliniques d'acné selon le type lésionnel  
Acné : données nouvelles et prise en charge, Editions Springer, 2010, p 47 à 53
- 48 **Humbert P.**  
Les formes sévères de l'acné  
Annales de Dermatologie et de Vénérologie 2003, 130 : p 117 à 120
- 49 **Clere N.**  
L'acné et ses traitements  
Actualités pharmaceutiques 2008, 477 : p 31 à 33
- 50 **Comité scientifique dirigé par le Pr Charles Caulin**  
Acné  
VIDAL Recos 3ème édition, p 26 à 37

- 51 **Lehucher-Ceyrac D.**  
Séborrhée, acné  
Encyclopédie Médico Chirurgicale, Dermatologie, 2000, 50-220-C-10 p 1 à 5
- 52 **Poli F.**  
Acné : les soins d'hygiène  
Annales de Dermatologie et de Vénérologie 2003, 130 : p 148 à 150
- 53 **Groupe éditorial**  
Conseil : Les peaux à tendance acnéique  
Le Moniteur des Pharmacies - Cahier Formation - Conseil - N° 2693 du 22/09/2007
- 54 **Groupe éditorial**  
La mention « non comédogène » apposée sur les cosmétiques a-t-elle vraiment de la valeur ?  
Le Moniteur des Pharmacies - Questions de comptoir - N° 2834 du 05/06/2010
- 55 **Auffret N.**  
Diagnostics différentiels  
Acné : données nouvelles et prise en charge, Editions Springer, 2010, p 119 à 149
- 56 **Groupe éditorial**  
L'acné chez les adolescents  
La Revue Prescrire 2009, octobre, 312 : p 761 à 763
- 57 **Dréno B.**  
Un algorithme thérapeutique dans l'acné : pourquoi ?  
Annales de Dermatologie et de Vénérologie 2010, 137, supplément 2 : p 66 à 68
- 58 **Dréno B., Beylot C., Chivot M., Faure M., Pawin H., Poli F., Revuz J.**  
Un algorithme de traitement de l'acné  
Annales de Dermatologie et de Vénérologie 2003, 130 : p 151 à 152

- 59 **Dréno B.**  
Méthodes d'évaluation de la sévérité de l'acné  
Acné : données nouvelles et prise en charge, Editions Springer, 2010, p 111 à 113
- 60 **Revuz J.**  
Conduite du traitement  
Acné : données nouvelles et prise en charge, Editions Springer, 2010, p 259 à 272
- 61 **Pawin H.**  
Rétinoïdes topiques  
Acné : données nouvelles et prise en charge, Editions Springer, 2010, p 155 à 160
- 62 **Auffret N.**  
L'acné aujourd'hui : quoi de neuf ?  
La Presse médicale 2000, tome 29 n°19, p 1091 à 1097
- 63 **Chivot M.**  
Les traitements de l'acné légère à modérée  
Annales de Dermatologie et de Vénérologie 2003, 130 : p 132 à 135
- 64 **Crickx B.**  
Faut-il arrêter de traiter les acnéiques l'été ?  
Annales de Dermatologie et de Vénérologie 2005, 132 : p 404 à 406
- 65 **Groupe éditorial**  
Iatrogénie : antiacnéiques 15 cas pratiques  
Le Moniteur des Pharmacies - Cahier Formation - Iatrogénie - N° 2771 du 21/03/2009
- 66 **Groupe éditorial**  
Eviter les rétinoïdes en application cutanée pendant la grossesse  
La Revue Prescrire 2005, février, 258 : p 106 à 108
- 67 **Pawin H.**  
Peroxyde de benzoyle  
Acné : données nouvelles et prise en charge, Editions Springer, 2010, p 163 à 165

- 68 **Chosidow O.**  
L'acné quoi de neuf ?  
Pierre Fabre Dermatologie 2005, p 32
- 69 **Groupe éditorial**  
Adapalène + peroxyde de benzoyle : Epiduo®  
La Revue Prescrire 2008, juillet, 297 : p 489.
- 70 **Dréno B.**  
Antibiotiques locaux dans l'acné  
Acné : données nouvelles et prise en charge, Editions Springer, 2010, p 167 à 170
- 71 **Groupe éditorial**  
L'acné et le soleil  
Le Moniteur des Pharmacies - Cahier II du N° 2533 du 24/04/2004
- 72 **Dréno B.**  
Traitement de l'acné  
La Presse médicale 2005, tome 34 n°7, p 540 à 543
- 73 **Groupe éditorial**  
Brevoxyl® : le peroxyde de benzoyle arrive en OTC  
Le Moniteur des Pharmacies, N° 2824 du 27/03/2010
- 74 **Groupe éditorial**  
Curaspot® : un gel à rincer à visée antiacnéique  
Le Moniteur des Pharmacies, N° 2838/2839 du 03/07/2010
- 75 **Dréno B.**  
Antibiotiques systémiques dans l'acné  
Acné : données nouvelles et prise en charge, Editions Springer, 2010, p 171 à 174

- 76 **Groupe éditorial**  
Le dictionnaire Vidal 2011
- 77 **Faure M., Drapier-Faure E.**  
Les traitements hormonaux  
Annales de Dermatologie et de Vénérologie 2003, 130 : p 142 à 147
- 78 **Faure M.**  
Traitements hormonaux  
Acné : données nouvelles et prise en charge, Editions Springer, 2010, p 193 à 199
- 79 **Faure M., Drapier-Faure E.**  
Acné et contraception hormonale  
Annales de Dermatologie et de Vénérologie 2010, 137 : p 746 à 749
- 80 **Serfaty D.**  
Contraception 3<sup>ème</sup> édition  
Editions Masson, 2007
- 81 **Attia J.**  
Tableau simplifié de contraception hormonale  
<http://www.rmb69.com/documents/Tableaucontraceptionhormonale.pdf?c0abd9cd71704fb083d8d8177ef25bcb=de915079e775188d94b9731b8469200b>
- 82 **Doutre M-S.**  
L'acné quoi de neuf ?  
Pierre Fabre Dermatologie 2008, p 25
- 83 **Groupe éditorial**  
Contraception orale et acné  
La Revue Prescrire 2005, octobre, 265 : p 695.
- 84 **Groupe éditorial**  
Thromboses veineuses sous cyprotérone  
La Revue Prescrire 2003, septembre, 242 : p 590.

- 85 **Groupe éditorial**  
Drospirénone : un risque élevé de thromboses veineuses  
La Revue Prescrire 2010, septembre, 323 : p 673.
- 86 **Berbis P.**  
Rétinoïdes  
Encyclopédie Médico Chirurgicale, Dermatologie, 1998, 938-A-10
- 87 **Berbis P.**  
Traitement des acnés sévères  
Annales de Dermatologie et de Vénérologie 2003, 130 : p 136 à 141
- 88 **Berbis P.**  
Rétinoïdes par voie générale  
Annales de Dermatologie et de Vénérologie 2007, 134 : p 935 à 941
- 89 **Chivot M.**  
Isotrétinoïne  
Acné : données nouvelles et prise en charge, Editions Springer, 2010, p 177 à 192
- 90 **Bettoli V., Sarno O., Zauli S., Borghi A., Minghetti S., Ricci M., Mantovani L., Toni G., Virgili A.**  
Quoi de neuf dans l'acné ? Nouvelles approches thérapeutiques  
Annales de Dermatologie et de Vénérologie 2010, 137 : p S81 à S85
- 91 **Lehucher-Ceyrac D., Sulimovic L.**  
Récidives d'acné et traitement par isotrétinoïne : qu'est-il raisonnable et efficace de faire ?  
Nouvelles dermatologiques 2009, 28, cahier 1 : p 140
- 92 **Groupe éditorial**  
Interactions médicamenteuses 2011 : comprendre et décider  
La Revue Prescrire 2010, décembre, 326 : p 122 à 123.

- 93 **Groupe éditorial**  
Conseil : Les peaux jeunes à problèmes  
Le Moniteur des Pharmacies - Cahier Conseil- N° 2533 du 24/04/2004
- 94 **Mathelier-Fusade P., Amsler E., Leynadier F.**  
Peau intolérante : effet à long terme de l'isotrétinoïne ?  
Annales de Dermatologie et de Vénérologie 2005, 132 : p S77 à S78
- 95 **Marimbert J., Beaulieu J., Wolkenstein P.**  
Isotrétinoïne orale : renforcement du Programme de Prévention des Grossesses et  
rappel sur la survenue éventuelle de troubles psychiatriques  
Lettres aux professionnels de santé 2009, mai, p 1 à 4
- 96 **Wolkenstein P.**  
Isotrétinoïne et dépression : un sujet médiatisé  
Annales de Dermatologie et de Vénérologie 2010, 137 : p S69 à S71
- 97 **Groupe éditorial**  
Isotrétinoïne et lésions intestinales  
La Revue Prescrire 2008, avril, 294 : p 271 à 273
- 98 **Perrot S.**  
Acné juvénile  
Thérapeutique pratique 2010, 20<sup>ème</sup> édition  
Editions Med-Line
- 99 **Groupe éditorial**  
Curacné® : guide du pharmacien  
Pierre Fabre Dermatologie 2009, p 1 à 8
- 100 **Groupe éditorial**  
Guide du pharmacien pour la délivrance de Procuta®  
Laboratoire expanscience 2009, p 1 à 15

- 101 **Marimbert J., Beaulieu J., Wolkenstein P**  
Isotrétinoïne orale et carnet patiente – rappel sur les conditions de prescription et de délivrance pour les patientes en âge de procréer.  
Lettres aux professionnels de santé 2010, mars, p 1 à 2
- 102 **Schmutz J-L.**  
Isotrétinoïne : de nouvelles conditions de prescription  
Les nouvelles dermatologiques 2009 ,septembre
- 103 **Groupe éditorial**  
Isotrétinoïne : trop de grossesses exposées  
La revue Prescrire 2009, février, 304 : p 107
- 104 **Stéphan F., Revuz J.**  
Sels de zinc en dermatologie  
Annales de Dermatologie et de Vénérologie 2004, 131 : p 455 à 460
- 105 **Dréno B.**  
Zinc  
Acné : données nouvelles et prise en charge, Editions Springer, 2010, p 203 à 205
- 106 **Poli F.**  
Cosmétiques et acné  
Acné : données nouvelles et prise en charge, Editions Springer, 2010, p 249 à 256
- 107 **Guerrero D.**  
Approche dermo-cosmétique de l'acné chez le dermatologue  
Annales de Dermatologie et de Vénérologie 2010, 137 : p S76 à S80
- 108 **Martini M-C.**  
Ingrédients actifs en cosmétologie  
Encyclopédie Médico Chirurgicale, Dermatologie, 2006, 50-120-A-10 p 1 à 9

- 109 **Groupe éditorial**  
Manuel conseil : Conseils d'automne 2010  
Laboratoire Avène
- 110 **Groupe éditorial**  
Manuel conseil : Peaux jeunes à problèmes et peaux à tendance acnéique 2009  
Laboratoire Avène
- 111 **Groupe éditorial**  
Manuel conseil : Conseillez Effaclar® une gamme complète pour les peaux grasses à imperfections 2010  
Laboratoire La Roche-Posay
- 112 **Grognard C.**  
Tatouage et maquillage réparateurs  
Editions Arnette, 2008
- 113 **Deshayes Ph.**  
Le maquillage médical pour une meilleure qualité de vie des patients  
Annales de Dermatologie et de Vénérologie 2009, 136 : p S372 à S374
- 114 **Groupe éditorial**  
Manuel conseil : la gamme Couvrance® 2011  
Laboratoire Avène
- 115 **Groupe éditorial**  
Book conseil maquillage 2009  
Laboratoire La Roche-Posay
- 116 **Groupe éditorial**  
Manuel conseil : Toleriane teint minéral® 2011  
Laboratoire La Roche-Posay

- 117 **Lacour JP., Béani JC**  
Photoprotection naturelle, photoprotection externe (topique et vestimentaire)  
Annales de Dermatologie et de Vénérologie 2007, 134 : p S418 à S424
- 118  
[http://www.pressloreal.be/01/la\\_roche\\_posay/1003\\_anthelios/files/pdf/PR\\_LRP\\_Anthelios\\_Fr.pdf](http://www.pressloreal.be/01/la_roche_posay/1003_anthelios/files/pdf/PR_LRP_Anthelios_Fr.pdf)
- 119 **Groupe éditorial**  
Manuel conseil : Conseils d'été 2009  
Laboratoire Avène
- 120 **Groupe éditorial**  
Manuel conseil : Printemps Eté 2010  
Laboratoire Avène
- 121  
[http://www.pressloreal.be/01/la\\_roche\\_posay/110209\\_anthelios/files/pdf/pr\\_lrp\\_anthelios\\_fr.pdf](http://www.pressloreal.be/01/la_roche_posay/110209_anthelios/files/pdf/pr_lrp_anthelios_fr.pdf)
- 122 **Groupe éditorial**  
Manuel conseil : photoprotection innovation 2011  
Laboratoire La Roche-Posay
- 123 **Groupe éditorial**  
Avène : le meilleur de la protection solaire UVB-UVA 2010  
Laboratoire Avène



UNIVERSITE DE NANTES  
FACULTE DE PHARMACIE

Année de la soutenance  
2011

---

Nom - Prénom : RANVIN Céline

Titre de la thèse : Quel est le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge globale de l'acné polymorphe juvénile ?

---

Résumé de la thèse :

L'acné polymorphe juvénile, encore appelée acné vulgaire, est une maladie inflammatoire chronique du follicule pilo-sébacé survenant au moment de la puberté et disparaissant arbitrairement à 25 ans. C'est une pathologie cutanée extrêmement fréquente, affectant les trois quarts des adolescents. Le pharmacien d'officine y est donc fréquemment confronté au comptoir que ce soit dans le cadre de la délivrance d'ordonnances ou lors de demandes spontanées de conseils.

Après de brefs rappels sur la physiologie de la peau, nous présenterons l'épidémiologie et la physiopathologie de l'acné. Puis nous détaillerons les différents traitements médicamenteux topiques et systémiques dont notamment l'isotrétinoïne. Enfin nous expliquerons l'importance de la dermocosmétologie dans la prise en charge globale de l'acné en détaillant les produits d'hygiène, de soin, de soin localisé, de maquillage correcteur et de photoprotection.

---

MOTS CLES : Acné polymorphe juvénile

Médicaments

Dermocosmétologie

---

JURY : Mme Céline COUTEAU, Maître de conférences en Cosmétologie  
Faculté de pharmacie de Nantes

PRESIDENT : Mme Laurence COIFFARD, Professeur en Cosmétologie  
Faculté de pharmacie de Nantes

ASSESEUR : Mme Rosalie Goizet, Pharmacien Nantes

---