

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 25 juin 2014
Par M. PESET Fabrice**

Acné et délivrance de l'isotrétinoïne à l'officine

Membres du jury :

Président : Mr Gressier Bernard, professeur de pharmacologie, laboratoire de pharmacologie, praticien hospitalier

Assesseur(s) : Mr Kpakpaga Nicolas KAMBIA, professeur de pharmacologie

Membre(s) extérieur(s) : Mlle Violaine PATOU, docteur en pharmacie



Université Lille 2
Droit et Santé

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE
CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64



Université Lille 2
Droit et Santé

Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice- présidents :	Professeur Alain DUROCHER
	Professeur Régis BORDET
	Professeur Patrick PELAYO
	Professeur Frédéric LOBEZ
	Professeur Monique CAPRON
	Professeur Salem KACET
	Madame Stéphanie DAMAREY
	Monsieur Pierre RAVAUX
	Monsieur Larbi AIT-HENNANI
	Monsieur Edouard DANJOU
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Luc DUBREUIL
Vice-Doyen, 1 ^{er} assesseur :	Professeur Damien CUNY
Assesseurs :	Mme Nadine ROGER
	Professeur Philippe CHAVATTE
Chef des services administratifs :	Monsieur André GENY

Liste des Professeurs des Universités :

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BAILLEUL	François	Pharmacognosie
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mlle	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3

M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mlle	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	BRUNET	Claude	Pharmacologie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
M.	BEGHYN	Terence	Chimie Thérapeutique 3
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARATO	Pascal	Chimie Thérapeutique 2
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mlle	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mlle	CHARTON	Julie	Chimie Organique
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique

Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mlle	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Melle	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mlle	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mlle	LEONHARD	Julie	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	LORIN-LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MOUTON	Nicolas	Physique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Melle	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
Mme	THUILLIER	Pascale	Hématologie
Mme	VANHOUTTE	Geneviève	Biochimie
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Maitres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNON	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ABADIE	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	FIEVET	Pierre	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Remerciements

A Monsieur Bernard GRESSIER,
Professeur de pharmacologie
Praticien hospitalier

Merci d'avoir accepté d'être le président de cette thèse. Veuillez trouver ici le témoignage de mon plus profond respect et de ma plus vive reconnaissance.

A Monsieur Kpakpaga Nicolas KAMBIA,
Professeur de pharmacologie

Je vous remercie d'avoir accepté d'encadrer la réalisation de cette thèse. Veuillez trouver ici le témoignage de ma sincère gratitude et de ma profonde reconnaissance.

A Mademoiselle Violaine PATOU,
Docteur en pharmacie

Merci de me faire l'honneur de siéger dans ce jury, j'ai été ravi de travailler avec toi, trouve ici mes remerciements les plus sincères.

Je désire également dédier cette thèse :

A Cindy, la femme de ma vie, merci pour le soutien que tu m'as apporté, merci pour ta patience (notamment durant les périodes d'examens). Merci d'avoir cru en moi et d'avoir apporté ton réconfort durant les moments de doutes. Cette thèse marque le commencement d'une nouvelle vie. Enfin, merci d'avoir fait de moi un homme et père comblé. Je t'aime mon amour. Je vous souhaite une longue vie de bonheur.

A Gabin, mon rayon de soleil, ma plus grande fierté. Papa aura désormais tout son temps libre pour toi. Je suis fier d'être le papa d'un si beau garçon que toi, je ne pouvais rêver mieux. Je t'aime fiston.

A mes parents, vous m'avez toujours soutenu et encouragé tout au long de mes études, vous m'avez permis d'étudier tout en ayant un certain confort et sans jamais manquer de rien. Merci d'avoir toujours été présents pour moi, dans les bons moments comme dans les moments plus difficiles. Grâce à vous j'exerce le métier que j'ai toujours voulu faire. Cet ouvrage est l'aboutissement de vos efforts et de vos sacrifices. Merci pour votre soutien, je tenais à vous dire que je suis fier de vous.

A Stéphanie, ma sœur, je te souhaite du bonheur dans tout ce que tu entreprends, tant dans ta vie personnelle que professionnelle. Je t'aime ma grande sœur.

A mes beaux parents, merci d'être là pour nous, pour votre disponibilité et votre gentillesse. Merci également de m'avoir accueilli dans votre famille comme vous l'avez fait, je vous en suis infiniment reconnaissant.

A Pascal, mon beau-frère, pour m'avoir aidé à mettre en page ce travail.

A mes deux mamies, grosses pensées pour vous.

A tout mes amis, Abitbol, Coco, Fribird, Gotch, Gwen, Jay, Laurent, Max, Seb, Tristan, Tata. Merci d'avoir toujours été là pour moi, merci pour tout ces moments inoubliables qui resteront gravés. Sachez que je serais toujours là pour vous, je vous aime.

A la pharmacie Dehouck, merci de m'avoir formé, j'ai passé de très bons moments avec cette superbe équipe.

A Mme Bottazini ainsi qu'à l'ensemble de l'équipe officinale. Travailler à vos côtés contribue à m'épanouir professionnellement.

Sommaire

INTRODUCTION.....	11
1. L'ACNE.....	12
A. PHYSIOPATHOLOGIE	12
a. <i>Hyperséborrhée</i>	12
b. <i>Hyperkératinisation</i>	14
c. <i>Colonisation bactérienne</i>	14
B. MANIFESTATIONS DE L'ACNE	15
a. <i>Hyperséborrhée</i>	15
b. <i>Lésions rétentionnelles</i>	15
I. Comédons ouverts.....	16
II. Comédons fermés	16
c. <i>Lésions inflammatoires</i>	17
d. <i>Kystes</i>	18
e. <i>Lésions séquellaires</i>	19
C. FORMES CLINIQUES	19
a. <i>Acné néonatale</i>	19
b. <i>Acné infantile</i>	20
c. <i>Acné et soleil</i>	21
d. <i>Acné iatrogène</i>	21
e. <i>Acné excoriée</i>	22
f. <i>Acné et grossesse</i>	22
g. <i>Acné liée au caryotype XYY</i>	22
h. <i>Acné associée à l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)</i>	22
i. <i>Acné nodulaire (anciennement appelé acné nodulo-kystique)</i> ..	22
j. <i>Acné conglobata</i>	23
k. <i>Acné fulminans</i>	23
D. TRAITEMENTS.....	24
a. <i>Traitements locaux</i>	25
I. Les rétinoïdes topiques	26
II. Le peroxyde de benzoyle	29
III. Les antibiotiques topiques.....	31
IV. L'acide azélaïque	33
b. <i>Traitements per os</i>	34

I. Les antibiotiques per os.....	34
II. Les traitements hormonaux	36
III. Gluconate de zinc	37
c. <i>Cosmétologie</i>	37
d. <i>Homéopathie</i>	38
e. <i>Phytothérapie</i>	39
f. <i>Compléments alimentaires</i>	40
g. <i>Aromathérapie</i>	40
2. L'ISOTRETINOÏNE : UNE MOLECULE CONTREVERSEE	41
A. PLACE DE L'ISOTRETINOÏNE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE	41
a. <i>Médicaments concernés</i>	41
b. <i>Propriétés pharmacologiques</i>	41
c. <i>Données cliniques</i>	44
I. Indication thérapeutique.....	44
II. Posologie et mode d'administration.....	44
III. Contre-indication.....	46
d. <i>Effets indésirables</i>	47
I. Sécheresse cutanéomuqueuse.....	47
II. Ostéoligamentaire	49
III. Musculaire.....	49
B. L'ISOTRETINOÏNE, UNE MOLECULE SOUS SURVEILLANCE	
RENFORCEE : POUR QUI ? POURQUOI ?	49
a. <i>Surveillance biologique</i>	49
I. Dosage des triglycérides	49
II. Dosage du cholestérol	51
III. Dosage des enzymes hépatiques.....	52
IV. Dosage de la β -HCG (hormone gonadotrophique chorionique)	53
b. <i>Térogénécité</i>	53
c. <i>Isotrétinoïne et syndrome dépressif : où en est-on ?</i>	55
I. Rôle de la pharmacovigilance dans l'évolution du RCP.....	55
II. Effets psychosociaux de l'acné	59
III. Implication de l'isotrétinoïne dans la survenue d'un syndrome dépressif	60
IV. Evaluation et suivi psychologique des patients	62
d. <i>Conditions de prescription et de délivrance</i>	63
I. Introduction.....	63

II. Conditions de prescription	64
III. Conditions de délivrance	65
<i>e. Rôle du pharmacien d'officine</i>	66
I. Mise en place d'une procédure qualité d'aide à la délivrance	66
II. Le pharmacien : garant de la sécurité des patients	67
CONCLUSION.....	70
BIBLIOGRAPHIE	72
ANNEXES.....	80

INTRODUCTION [1] [2] [3]

L'acné se définit comme étant une dermatose chronique du follicule pilosébacé qui survient principalement à l'adolescence. L'âge de survenue de l'acné est de 11 ans chez la jeune fille, il est de 12 ans chez les garçons.

Il s'agit d'un véritable problème de santé publique dans la mesure où 90% des adolescents sont affectés par l'acné, mais seulement 20 à 30% d'entre eux nécessitent le recours à un avis médical.

Une étude transversale réalisée en novembre 1996 chez 913 adolescents français âgés de 11 à 18 ans a montré une prévalence globale de l'acné de 72% (diagnostic posé par 21 dermatologues).

Cette étude a permis de décrire de nombreux paramètres à savoir :

- L'acné survient plus précocement chez les filles
- Les lésions rétentionnelles touchent 72 % des sujets avec des lésions plus sévères et plus nombreuses chez les garçons
- Les lésions inflammatoires superficielles sont plus nombreuses chez les garçons
- La prévalence des cicatrices augmente avec l'âge et est plus importante chez les garçons.
- Le visage est préférentiellement atteint (95%), le dos et le cou moins.
- Les localisations multiples sont observées chez 3% des garçons et 1,9% des filles.

L'acné est source d'interrogations multiples dans une officine, c'est pourquoi j'ai trouvé intéressant de développer cette pathologie et plus particulièrement une molécule qui fait beaucoup parler ; l'isotrétinoïne.

Dans ce travail, nous verrons dans un premier temps l'acné dans sa globalité à savoir sa physiopathologie ainsi que ses traitements.

Puis nous nous attarderons sur l'isotrétinoïne, plus précisément sur son danger tératogène et son « éventuel » implication dans la survenue de dépression.

Le but de cette thèse est de faire connaître un peu plus cette dermatose chronique, mais aussi que les personnes la lisant puissent se faire une idée sur la balance bénéfice/risque de l'isotrétinoïne.

1. L'ACNE

A. Physiopathologie

a. Hyperséborrhée [4] [5] [6]

→ Il s'agit d'une production excessive de sébum par la glande sébacée.

Le sébum est constitué de 60 à 70% de triglycérides, de 20 à 25% de cires (esters d'alcool d'acides gras) et de 15% de squalènes. Il est sécrété par la glande sébacée qui est une glande à sécrétion holocrine. Le produit de sécrétion est constitué de cellules sébacées qui vont rejoindre le canal pilo-sébacé en fin de maturation. Puis, ce sébum remonte le long du poil jusqu'à la surface de la peau.

Le sébum ainsi que les lipides de l'épiderme vont former le film hydrolipidique qui protège la peau des agressions extérieures ; le film hydrolipidique étant formé de lipides et d'eau provenant des sécrétions des glandes sudorales.

Ainsi, le sébum protège la peau du dessèchement et des microbes en lui assurant une certaine imperméabilité.

Un excès de sébum est un facteur de risque pouvant entraîner l'acné ; un manque de sébum cause un dessèchement de la peau.

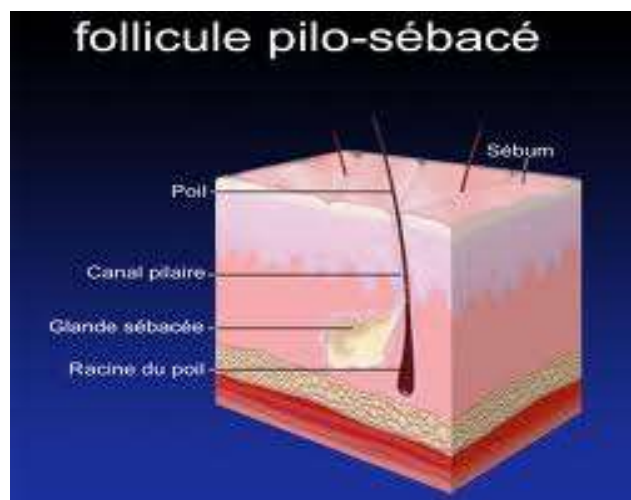


Figure 1 : Schéma du follicule pilo-sébacée [7]

Certains facteurs vont augmenter cette sécrétion excessive de sébum qui est sous contrôle hormonal.

Parmi eux, on retrouve les androgènes tels que la testostérone, la delta-4 androstenedione et dehydroépiandrosterone (DHE4) qui constituent les précurseurs de la testostérone.

La DHE4 est aussi bien produite chez l'homme que chez la femme par les surrénales.

Cette DHE4 est transformée en delta-4 androstenedione (qui est produite de manière importante chez la femme) qui est à son tour converti en testostérone.

Ainsi, chez la femme, on a deux sources de testostérone par les surrénales et les ovaires tandis que chez l'homme, on a la production par les surrénales et par la synthèse testiculaire.

Sous l'action de la 5 alpha réductase, la testostérone est transformée en dihydrotestostérone (DHT) qui représente la fraction libre de la testostérone. La DHT se fixe sur un récepteur cytosolique spécifique de la glande sébacée activant ainsi les gènes qui interviennent dans la production du sébum.

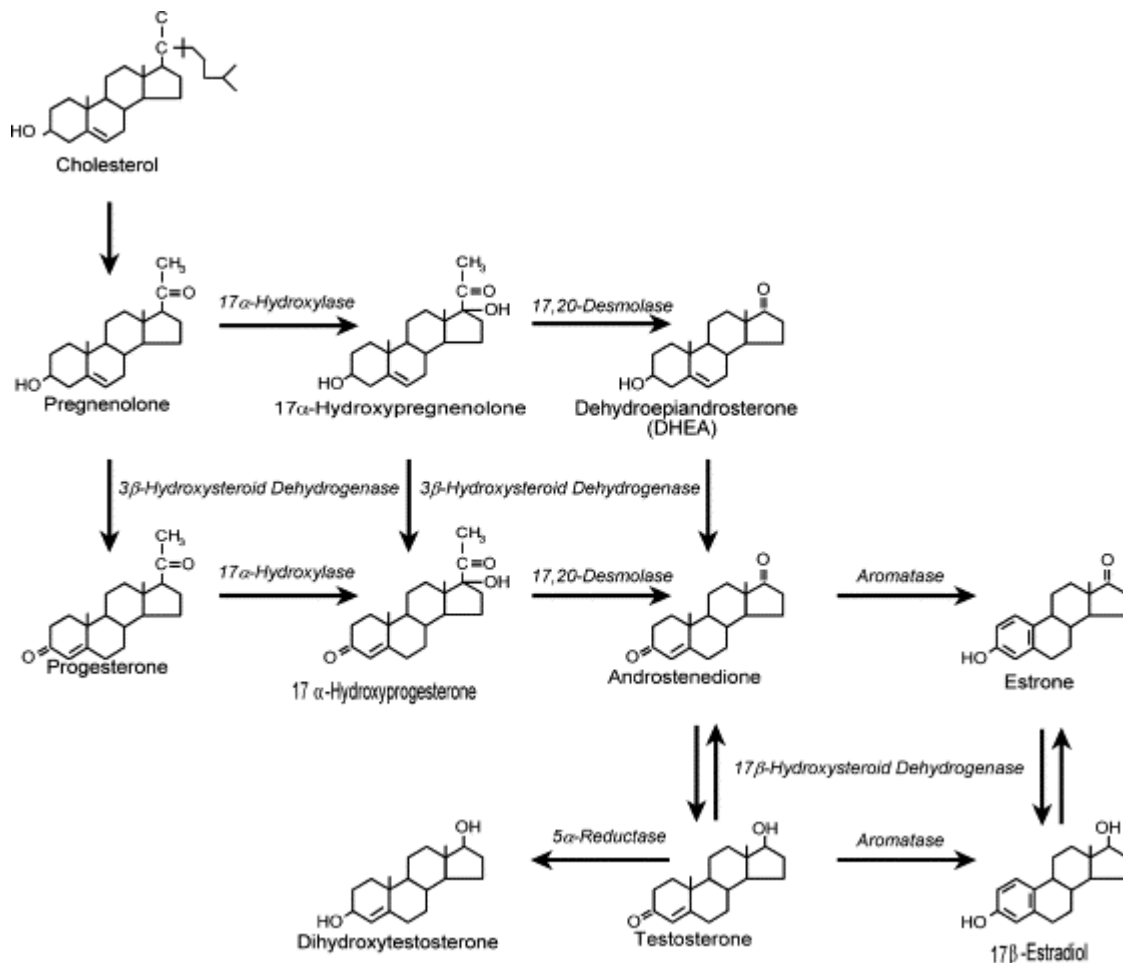


Figure 2 : Conversion du cholestérol en testostérone [8]

La glande sébacée possède les systèmes enzymatiques (3 β -hydroxysteroid dehydrogenase, 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase, 5 α reductase) lui permettant de transformer les précurseurs de la testostérone en DHT.

Pour expliquer cette hyperséborrhée, il a été démontré que chez le patient acnéique, il y avait une augmentation de la quantité et de l'activité des enzymes de la glande sébacée, une augmentation du nombre de récepteur à la DHT ainsi qu'une élévation de la sensibilité des récepteurs où se fixe la DHT.

Les facteurs génétiques constituent également un facteur favorable à l'hyperséborrhée. En effet, des études de biologie moléculaire ont montré que le récepteur nucléaire des androgènes de la glande sébacée comporte plusieurs sites fonctionnels qui aboutissent à l'activation et la transcription de ces gènes. C'est le chromosome X qui porte ce gène, ainsi l'expression de celui-ci varierait selon l'âge du patient et interviendrait dans une éventuelle transmission génétique de l'acné.

D'autres facteurs, quant à eux, vont inhiber cette sécrétion excessive de sébum, à savoir les oestrogènes et la progestérone.

D'une part, les oestrogènes vont augmenter la TeBG (Testostérone Binding Globuline), protéine qui transporte la testostérone donc on aura une diminution du taux de testostérone libre et donc de sa forme active. De plus, les oestrogènes diminuent la synthèse d'androgène grâce à leur rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire.

D'autre part, la progestérone avec son affinité plus importante pour la 5 α réductase va diminuer la transformation de testostérone en DHT et ainsi diminuer la production de sébum.

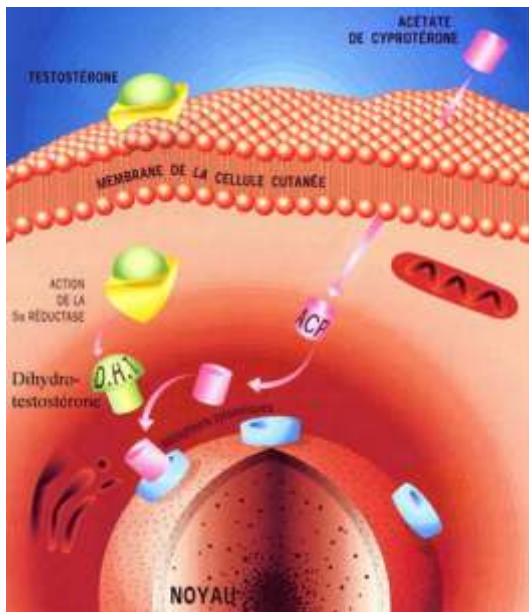


Figure 3 : Action de l'acétate de cyprotérone [9]

b. Hyperkératinisation [10]

On entend par kératinisation le processus par lequel les cellules épidermiques vivantes de la couche granuleuse se transforment en cellules squameuses mortes. Chez le patient acnéique, ce processus est anormalement élevé au niveau de la portion infundibulaire du follicule pilo-sébacé.

En effet, on constate une prolifération excessive de kératinocytes qui vont s'agglomérer pour former des lamelles cornées provoquant l'obstruction infundibulaire. Cette dernière va ainsi empêcher l'évacuation du sébum qui est sécrétée en quantité importante. De plus, on a une augmentation de l'adhésion des cellules cornées produites entre elles.

Ces deux phénomènes vont être à l'origine de deux types de lésions à savoir le comédon fermé et le comédon ouvert.

c. Colonisation bactérienne [11][12]

La flore du follicule pilo-sébacé est constituée de bactéries aérobies telles que *Staphylococcus epidermidis*. Ce microorganisme est un cocci à gram positif. La flore comporte également des bactéries anaérobies comme *Propionobacterie acnes*, *Corynebactérie* à gram positif qui va coloniser 75% des comédons.

P. acnes est responsable du développement des lésions inflammatoires par différents processus.

D'une part, elle produit des lipases hydrolysant les triglycérides du sébum en acides gras. Ces derniers possèdent une activité pro-inflammatoire et chimiotactique.

D'autre part, *P. acnes* est capable d'activer la voie classique du complément induisant la production de facteurs chimiotactiques pour les polynucléaires.

Ensuite, elle libère des facteurs chimiotactiques de bas poids moléculaires qui diffusent à travers la paroi du follicule pilo-sébacée et attirent les polynucléaires neutrophiles, produisant des protéines favorisant le développement de la réaction inflammatoire.

Enfin, elle active la libération de protéases et hyaluronases qui dégradent la paroi du follicule. Lorsque cette dernière cède et que la réaction inflammatoire se déclenche, le comédon devient papule, pustule, nodule voire kyste.

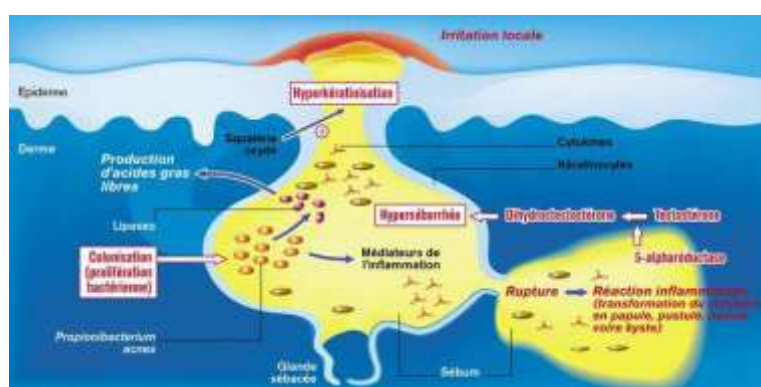


Figure 4 : Schéma résumant les causes de l'acné [13]

B. Manifestations de l'acné [14]

a. Hyperséborrhée

L'hyperséborrhée est très souvent la première manifestation de l'acné. Celle-ci se caractérise par un aspect brillant de la peau qui prédomine sur le visage dans la zone médio-faciale comprenant le front, la pointe du nez ainsi que les joues. Elle s'accompagne généralement d'une séborrhée du cuir chevelu.

b. Lésions rétentionnelles [15]

Ce sont les premières lésions qui apparaissent dans l'acné. L'hyperséborrhée associée à l'hyperkératinisation infundibulaire est à l'origine de ces lésions. Ainsi, la prolifération excessive des kératinocytes couplée à l'augmentation de leurs adhésions vont provoquer l'obstruction du canal excréteur du follicule pilo-sébacé. La conséquence étant que l'excès de sébum ne peut plus être évacué à la surface, des lésions rétentionnelles vont ainsi se former. Parmi ces lésions, on va retrouver les comédons fermés et les comédons ouverts.

I. Comédons ouverts

Le comédon ouvert plus communément appelé point noir correspond à un bouton constitué de sébum et de kératinocytes obstruant l'orifice infundibulaire. Sa taille variant de 1 à 3 mm de diamètre, ce type de lésion est la plus caractéristique de l'acné localisée le plus souvent dans les zones séborrhéiques du visage.

Son extrémité possède cette coloration noire suite à l'oxydation des kératinocytes ainsi qu'à la présence de mélanine (pigment de couleur brun foncé) provenant de l'épithélium infundibulaire.



Figure 5 : Points noirs [16]

II. Comédons fermés

Le comédon fermé ou en encore point blanc ou microkyste est une petite papule blanchâtre de 2 à 3 mm résultant de l'accumulation au sein du follicule pilo-sébacé de sébum, de kératine et de colonies bactériennes.

La couleur blanche s'explique par le fait que le comédon fermé possède une ouverture microscopique à la surface de la peau. Comme l'air ne peut pas atteindre le follicule, il n'y a pas d'oxydation expliquant ainsi cette coloration.

Ce type de comédon se caractérise par un léger relief et entraîne l'apparition de boutons qui peuvent s'infecter.



Figure 6 : Points blancs [17]

Ces lésions sont le précurseur du processus inflammatoire car la paroi peut se rompre aboutissant ainsi à la constitution de papule ou de pustule. Ce sont de véritables « bombes à retardement de l'acné ».

c. Lésions inflammatoires [18]

L'acteur central de cette étape est *P. acnes*, bactérie anaérobie à gram + appartenant à la flore commensale cutanée. Cette bactérie prolifère dans les lésions rétentionnelles et produit des substances inflammatoires qui diffusent au travers de la paroi du follicule pilo-sébacée, entraînant ainsi un afflux de polynucléaires neutrophiles. Ces derniers vont détruire la paroi du follicule pour diffuser l'inflammation dans les couches sous-jacentes.

On distingue les lésions inflammatoires superficielles (papules et pustules) et profondes (nodules).

❖ Les papules

Les papules sont des lésions inflammatoires de diamètre inférieur à 5mm. Elles sont caractérisées par des élevures rouges, fermes, pouvant être douloureuses.

Les papules peuvent apparaître *de novo* ou être la conséquence de l'inflammation d'une lésion rétentionnelle (en particulier un microkyste) après manipulation.

Ce type de lésion exprime l'infection de la glande sébacée par la bactérie *P.acnes*.

A ce stade, l'infection du follicule pilo-sébacée est superficielle ; néanmoins, elle peut évoluer vers le stade de pustule. L'autre évolution étant la résorption spontanée ou iatrogène.



Figure 7 : Papules [19]

❖ Les pustules

Une pustule correspond habituellement à une papule au sommet de laquelle apparaît un contenu purulent blanc-jaunâtre.

La pustule peut être excoriée par le grattage, formant de petites érosions à vif provoquant l'apparition de cicatrices.

La survenue d'emblée de pustule sans microkyste ni papule doit faire suspecter une surinfection type folliculite à *Staphylocoque dorée*, à *Candida albicans* ou à gram négatif.



Figure 8 : Pustules [20]

❖ Les nodules

Le nodule correspond au stade évolutif qui suit la pustule, avec progression de l'infection vers le derme et l'hypoderme.

Les nodules sont des tuméfactions inflammatoires, profondes, douloureuses à la palpation et fluctuantes, de diamètre supérieure à 5mm et s'observant dans l'acné grave.

Plusieurs évolutions sont envisageables pour ces nodules ; soit elles s'ouvrent vers l'extérieur formant ainsi des fistules (cicatrices déprimées ou au contraire hypertrophiques et chéloïdes), soit elles se rompent dans le derme laissant apparaître des abcès qui se vidant en sinus de drainage allongée et fluctuant le plus souvent localisé dans les sinus nasogénien.



Figure 9 : Nodules [21]

d. Kystes [22]

Le kyste se caractérise par des masses arrondies, molles et mobiles de la couleur de la peau ou légèrement jaunâtres. Le kyste est un comédon encapsulé, autrement dit il est entouré d'une coque fibreuse qui ne permet plus le drainage de la glande

sébacée vers l'extérieur. Ils peuvent s'enflammer et se surinfecter brutalement. La pratique d'une exérèse chirurgicale est nécessaire pour éviter toute récurrence.

e. Lésions séquellaires [23][24]

❖ Marques temporaires

Les marques temporaires s'estompent de façon progressive après quelques mois, en moyenne de 3 à 12 mois.

On distingue les taches rouges et les taches brunes. Les taches rouges concernent essentiellement les marques résultant de la présence de papules et pustules.

Les taches brunes, quant à elles, sont retrouvées chez les patients à peau mate.

❖ Cicatrices définitives

Des marques définitives peuvent s'installer et persister. Néanmoins, des traitements adaptés peuvent atténuer ces lésions. Les séquelles de l'acné se traduisent par l'apparition de cicatrices définitives, on en distingue 3 à savoir :

- Les cicatrices atrophiques qui sont les plus fréquentes et qui se caractérisent par une dépression de la surface cutanée résultant de la perte de substance reposant sur un socle scléreux. Elles ne régressent pas spontanément.
- Les cicatrices hypertrophiques simples, en relief qui régressent spontanément en 12-18 mois. Les chéloïdes sont secondaires à une production excessive de tissu fibreux, ne vont pas disparaître spontanément et se reforment même après exérèse chirurgicale.
- Les macules érythémateuses ou pigmentées correspondant à la cicatrisation des lésions inflammatoires superficielles. Elles disparaissent en quelques semaines sans laisser de trace. Les macules pigmentées sont retrouvées chez les sujets à peaux mates ou colorées ; elles régressent lentement.

C. Formes cliniques

a. Acné néonatale [25][26]

L'acné néonatale est fréquente dans la mesure où elle touche 20% des nouveau-nés. Elle apparaît lors du premier mois de la vie et se caractérise par la présence de lésions pustuleuses et de comédons fermés. Ces lésions sont localisées au niveau du visage en particulier sur les joues, le front, le menton.

Les causes de ce type d'acné restent inconnues mais quelques hypothèses ont été soumises.

Les lésions pourraient survenir de l'activité androgénique physiologique de la zone réticulée surrénalienne chez l'enfant jusque l'âge d'un an.

De plus, in utéro, le fœtus est soumis à l'affluence des hormones maternelles. Dès la naissance, le nourrisson va subir un sevrage en hormones maternelles induisant la sécrétion d'androgènes surrénaliens et gonadiques ; ce qui expliquerait cette acné.

A noter également que des études ont montré que le débit sébacé du nouveau-né serait quasi équivalent à celui d'un enfant en phase pubertaire, mais ce phénomène ne dure que quelques jours.

Ensuite, le rôle aggravant des androgènes testiculaires pourrait expliquer la prédominance masculine dans ce type d'acné. En effet, 70 à 80% des nouveau-nés touchés sont de sexe masculin.

Enfin, la réaction inflammatoire constatée serait due à une levure saprophyte qui colonise le follicule pilo-sébacé : la levure *Malasszeria furfur*.

Les manifestations de l'acné néonatale étant heureusement éphémères et leurs disparitions étant rapides expliquent le fait que l'utilisation thérapeutique n'est pas nécessaire. De plus, cette utilisation est discutable à cause du pouvoir irritant des produits pour une pathologie d'évolution bénigne.



Figure 10 : Acné néonatale [27]

b. Acné infantile [28]

Il est nécessaire de distinguer l'acné infantile de l'acné néonatale. Dans ce type d'acné, on a une apparition entre l'âge de 6 à 13 mois avec une évolution pouvant aller jusque 5 ans.

En ce qui concerne les lésions, elles sont le plus souvent inflammatoires. La présence de comédons est faible et l'apparition d'une acné nodulo-kystique est très rare.

L'acné infantile serait secondaire à une hypersensibilité des récepteurs aux androgènes et à une production hormonale importante. En somme, les causes de ce type d'acné seraient similaires à celles de l'acné néonatale.

La présence concomitante de l'acné et de signes tels qu'une pilosité importante, une avance staturale, un développement précoce des organes génitaux peut faire penser à d'éventuelles pathologies sous-jacentes. Il convient donc de rechercher une tumeur ovarienne, surrénalienne ou à une hyperplasie congénitale surrénalienne.



Figure 11 : Acné infantile [27]

c. Acné et soleil [29]

L'acné et le soleil ne font pas bon ménage. En effet, ce dernier est un faux ami dans la mesure où il va améliorer les lésions notamment celles observées au niveau du dos. Les UVB vont provoquer un épaississement de la couche cornée et favorisent la rétention des cellules dans le follicule pilo-sébacé. Ainsi, en période automnale, on observe une incrustation plus profonde des comédons et microkystes qui vont ressurgir à la fin de l'exposition solaire. ; c'est ce qu'on appelle l'effet rebond dans lequel le risque d'enkystement est réel.

De plus, la plupart des médicaments luttant contre l'acné sont photosensibilisants expliquant ainsi que l'exposition au soleil est à proscrire.

d. Acné iatrogène

Dans ce type d'acné, deux possibilités sont possibles. Soit, l'acné est entretenue par la prise de médicaments, soit les lésions sont induites par cette prise.

Dans le dernier cas, on constate des lésions monomorphes, le plus souvent inflammatoires.

Les comédons et microkystes sont rares, voire inexistantes. Néanmoins, la gravité peut être telle qu'un tableau d'acné fulminans peut s'observer.

L'acné iatrogène est la conséquence de la prise des médicaments suivants :

- ❖ Les androgènes chez la femme
- ❖ Les contraceptifs oraux avec la présence de progestatifs androgéniques
- ❖ Les corticoïdes locaux et généraux qui sont des faux-amis car ils provoquent la disparition des lésions dans un premier temps. Mais la personne devient cortico-dépendante et à l'arrêt du traitement, on observe un rebond.
- ❖ Les tuberculostatiques à savoir l'isoniazide, la rifampicine et l'éthionamide
- ❖ Les vitamines B1, B6 et B12
- ❖ Les anti-épileptiques débo-inducteurs : les barbituriques, l'hydantoïne, la triméthadione, le dantrolène
- ❖ Les halogènes tels que les bromures, iodures
- ❖ Les sels de lithium et certains antidépresseurs
- ❖ Les immunosuppresseurs comme la ciclosporine et l'azathioprine
- ❖ La quinine et quinidine

La liste n'est pas exhaustive et la mise en évidence du médicament dans l'apparition d'une acné iatrogène est confirmée par la régression progressive des lésions à l'arrêt du médicament.

e. Acné excoriée

Il s'agit ici d'une acné manipulée engendrant des plaies et des cicatrices que l'on retrouve souvent chez les adolescents et adultes, en particulier chez les jeunes femmes. L'acné est entretenue par une manipulation continue des lésions. Lors de la prise en charge thérapeutique, il ne faut pas sous-estimer le terrain psychologique qui est souvent fragile chez ce type de patient. On parle même de dysmorphophobie, autrement dit c'est une pathologie dont les symptômes se résument en une très mauvaise image physique de soi. A noter l'entretien de cette acné par un abus intempestif de cosmétiques.

Il est nécessaire d'insister sur les risques cicatriciels et de faire prendre conscience au patient du caractère auto-entreteneur de ses lésions.

f. Acné et grossesse [30]

Le bouleversement hormonal subit lors d'une grossesse peut provoquer une brusque poussée d'acné au début. Les zones particulièrement touchées sont le visage, la poitrine et le dos. Le problème chez ce type de patiente résulte du fait que les contre-indications sont nombreuses avec les médicaments contre l'acné comme l'isotrétinoïne, les cyclines. On préconise ainsi le respect des règles d'hygiène stricte ainsi que la prise de zinc régulant le flux de sébum. Néanmoins, chez d'autres femmes enceintes, on note une amélioration considérable de l'acné durant la même période.

g. Acné liée au caryotype XYY

Dans ce type de caryotype, on observe une prévalence élevée donnant un phénotype mâle de grande taille, à visage grossier avec une acné type conglobata apparaissant sur un terrain fortement séborrhéique. On peut rapprocher de ces acnés, celles qui sont dues à une androgénothérapie massive prescrite pour bloquer une croissance excessive en taille.

h. Acné associée à l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)

Il s'agit de lésions d'acné associées à des signes de séborrhée intense avec une présence en grande quantité de *Malassezia furfur*. On peut observer une évolution sévère s'aggravant avec la progression de l'infection virale. Généralement, la prescription d'emblée d'isotrétinoïne est nécessaire.

i. Acné nodulaire (anciennement appelé acné nodulo-kystique) [31][32]

Ce type d'acné représente la forme la plus fréquente des acnés sévères. L'acné nodulaire est caractérisée par la présence de lésions de la face, du cou et du tronc pouvant aller jusqu'aux fesses voir la racine des membres. Dans ce cas, les comédons multi-poraux vont coexister avec des lésions rétentionnelles (points noirs et blancs) et inflammatoires (papule, pustule, nodule).

Ces derniers peuvent s'abcéder laissant place à des cicatrices déprimées (avec parfois des brides cutanées en pont) inesthétiques et définitives.

Des atteintes rhumatologiques peuvent faire leurs apparitions quelques mois voire quelques années après le début des lésions cutanées au niveau des articulations sacro-iliaques ou rachidiennes.

j. Acné conglobata [33]

C'est une forme d'acné grave, relativement fréquente que l'on localise principalement au niveau du visage, du cou et du dos. On peut la définir comme étant une variante de l'acné nodulaire caractérisée par la présence de nodules, d'abcès, de fistules qui évoluent selon un mode chronique.

Bien entendu, on retrouve les lésions élémentaires de l'acné à savoir les comédons, les microkystes, les papules et pustules.

Les nodules peuvent s'abcéder, se fistuliser pour laisser place à des cicatrices possédant des brides en pont.

Ces lésions peuvent être associées à une atteinte ostéoarticulaire, avec une arthrite sternoclaviculaire ou encore une spondyloarthropathie.



Figure 12: Acné conglobata [27]

k. Acné fulminans [34][35]

L'acné fulminans est une forme d'acné conglobata aigue fébrile et ulcérente touchant principalement adolescents et jeunes adultes du sexe masculin. Son apparition peut survenir brutalement ou être secondaire à un traitement sous isotrétinoïne.

Les lésions acnéiques deviennent nodulaires, douloureuses et peuvent s'ulcérer secondairement avec la présence d'un liquide jaunâtre mêlé de sang.

On retrouve également des symptômes généraux associés avec la présence d'une fièvre brutale pouvant atteindre 39°C-40°C, une importante altération de l'état général ainsi qu'un amaigrissement.

On parle ici d'une véritable pathologie systémique dans la mesure où d'autres organes que la peau sont touchés. Effectivement, il n'est pas rare de voir de atteintes

ostéoarticulaires avec myalgies, rachialgies, arthralgie inflammatoires des grosses articulations voire arthrites.

Enfin, on peut observer une hyperleucocytose à polynucléaire neutrophile.



Figure 13 : Acné fulminans [27]

D. Traitements [4][36][37]

De nombreux moyens thérapeutiques sont mis à disposition pour lutter contre l'acné ; ainsi leurs utilisations logiques et raisonnées doivent permettre de résoudre pratiquement toute les situations.

Il est donc nécessaire au préalable, de réaliser le bon diagnostic pour traiter au mieux cette pathologie.

Le traitement est donc défini selon la gravité de l'acné du patient et selon une évaluation des bénéfices et des risques encourus lors de la prise des médicaments. Au-delà des moyens thérapeutiques médicamenteux, un accompagnement cosmétique adapté sera à mettre en place en parallèle.



Figure 14 : Schéma résumant les traitements de l'acné [36]

a. Traitements locaux [38]

Concernant les principes généraux des traitements topiques de l'acné, on peut dire qu'ils trouvent leurs indications dans l'acné légère ou modérée en première intention mais également dans l'acné inflammatoire superficielle. Ils peuvent également être associés au traitement *per os* pour traiter l'acné modérée ou grave.

Il faut être patient avec ce type de traitement car il est efficace qu'au bout de 4 à 6 semaines, et il faut le poursuivre au moins pendant 6 mois.

Les traitements locaux de l'acné regroupent les rétinoïdes topiques, le peroxyde de benzoyle, les antibiotiques topiques ainsi que l'acide azélaïque.

I. Les rétinoïdes topiques

Ils représentent un des piliers de la thérapeutique dermatologique par voie topique. Les rétinoïdes topiques sont des dérivés de la vitamine A encore appelé rétinol. Parmi ces rétinoïdes, on y trouve la trétinoïne, l'isotrétinoïne ainsi que l'adapalène.

i. La trétinoïne ou vitamine A acide

Mécanisme d'action

Les trétinoïnes sont des kératolytiques qui ont à la fois une action préventive sur la formation de micro-comédons, mais aussi une action curative en éliminant les micro-comédons, les comédons et kystes existants.

En effet, la trétinoïne augmente le turn-over des cellules épithéliales au niveau du canal infundibulaire du follicule, ainsi la couche cornée devient moins cohérente et s'élimine avec le sébum.

Une fois le follicule sébacé débarrassé du bouchon corné qui l'obstruait, il constitue un milieu moins favorable à la pullulation des P. acnes favorisant donc l'action des autres traitements topiques tels que le peroxyde de benzoyle ou encore les antibiotiques locaux.

La trétinoïne favorise la pénétration des agents chimiotactiques libérés par P. acnes au sein du sac folliculaire, ce qui a pour conséquence d'augmenter l'inflammation. Cela accélère l'évolution des papulo-pustules dans un premier temps pour ensuite favoriser leurs éliminations dans un second temps empêchant ainsi leurs transformations en nodules profonds.

Indication

La trétinoïne trouve son indication dans l'acné mineure à modérée à prédominance rétentionnelle.

On peut également l'utiliser en seconde intention dans les formes étendues d'acné à prédominance inflammatoire papulo-pustuleuse. En effet, leur action comédolytique permettra d'améliorer l'efficacité des antibiotiques.

Enfin, il est possible de les associer à d'autres traitements locaux tels que le peroxyde de benzoyle ou per os comme le traitement hormonal.

Formes galéniques et posologie

On les retrouve sous forme de gels, crèmes ou encore lotions à différentes concentrations : 0,025%, 0,05% et 0,1%.

On commencera par la concentration la plus faible et celle-ci va différer selon l'épaisseur de la peau. Ainsi, on utilisera des concentrations fortes sur le dos et des concentrations plus faibles au niveau du visage en évitant bien entendu le pourtour des yeux et de la bouche.

En ce qui concerne la posologie, la recommandation est de 1 application par jour le soir.

Effets indésirables

- Les phénomènes irritatifs locaux tels que la rougeur, la desquamation, l'érythème.

Pour éviter cet effet indésirable, il convient de choisir le dosage efficace le plus faible et prescrire une application tous les 2 voire tous les 3 jours. La tolérance sera vérifiée après une quinzaine de jours et la fréquence des applications sera adaptée.

- La photosensibilisation, d'où l'application journalière se faisant le soir. L'exposition au soleil est à proscrire et un écran solaire total est conseillé.
- Les troubles de pigmentation transitoire résultant de troubles post-inflammatoires
- Les réactions allergiques rares

Contre-indications

Lors du premier trimestre de grossesse, la trétinoïne est déconseillée. Après l'application topique, l'absorption systémique est très faible car elle est de 2%. De plus, une vaste étude cas-témoin a démontré l'absence d'augmentation des risques de malformation fœtale durant l'exposition pendant le premier trimestre. D'après le compe-rendu, le niveau de risque tératogène est *« extrêmement faible, voire inexistant, il n'est pas nécessaire de conseiller une contraception systématique. En cas d'exposition en début de grossesse, il serait abusif de préconiser une interruption de grossesse. »*

Conseils aux patients

L'application se fait le soir au coucher, après une toilette effectuée à l'aide de produits non irritants, sur une peau sèche.

Le produit ne sera pas appliqué sur les muqueuses (lèvre, narine, yeux).

Il faut bien se laver les mains après l'application.

Eviter tout produit cosmétique alcoolisé et/ou parfumé sur la zone traitée.

Eviter de s'exposer au soleil. Le cas contraire, il faut utiliser une crème à haut niveau de photoprotection.

Il est conseillé d'utiliser le matin un émollient non comédogène pour améliorer la tolérance.

Effectuer une augmentation progressive de la fréquence des applications pour favoriser la tolérance de la peau ; ainsi on conseille de débiter par deux applications par semaine durant sept jours, puis trois applications par semaine pendant quinze jours pour terminer par une application quotidienne.

Spécialités

- ❖ EFFEDERM 0,05% crème
- ❖ EFFEDERM 0,05% solution pour application cutanée
- ❖ KETREL 0,05% crème
- ❖ LOCACID 0,05% crème
- ❖ LOCACID 0,1% solution pour application cutanée
- ❖ RETACNYL 0,025% crème
- ❖ RETACNYL 0,05% crème
- ❖ RETIN A 0,05% crème
- ❖ ERYLIK gel pour application cutanée (association de trétinoïne et d'érythromycine)

ii. L'isotrétinoïne ou acide 13 cis-rétinoïque

L'isotrétinoïne va se transformer en trétinoïne au niveau cellulaire pour exercer son action. Ce rétinoïde de synthèse possède les mêmes indications, effets indésirables et contre-indications que la trétinoïne.

L'isotrétinoïne topique se présente sous forme de gel dosé à 0,05%.

Spécialités

- ❖ ROACCUTANE 0,05% gel pour application cutanée
- ❖ ANTIBIOTREX gel pour application cutanée (association d'isotrétinoïne et d'érythromycine)

iii. L'adapalène

L'adapalène est un acide naphthoïque dérivé de la trétinoïne. Il possède la même efficacité que la trétinoïne mais sa tolérance est meilleure.

On retrouve les mêmes indications, effets indésirables et contre-indications que la trétinoïne.

Les formes galéniques pour ce rétinoïde sont les crèmes et gels avec des concentrations de 0,1%.

Spécialités

- ❖ ADAPALENE 0,1% crème
- ❖ ADAPALENE 0,1% gel
- ❖ DIFFERINE 0,1% crème
- ❖ DIFFERINE 0,1% gel pour application cutanée
- ❖ EPIDUO gel (association d'adapalène et de peroxyde de benzoyle)

II. Le peroxyde de benzoyle

Mécanisme d'action

Le peroxyde de benzoyle possède une activité principalement antibactérienne grâce à son efficacité sur *P. acnes*. En diminuant sa colonisation bactérienne, le peroxyde de benzoyle entraîne une diminution des acides gras libres ayant une action irritante comédogène sur l'infundibulum pilo-sébacée.

Son action anti-inflammatoire s'explique par le fait que le peroxyde de benzoyle est un agent oxydant qui induit une réduction des radicaux libres d'oxygène. Ceci a pour conséquence d'oxyder les ponts disulfures de la kératine et donc de lyser les bouchons cornés, expliquant ainsi l'action exfoliante.

Le peroxyde de benzoyle est donc bactéricide grâce à son effet anti-inflammatoire, kératolytique et anti-séborrhéique faible.

Indication

Le peroxyde de benzoyle trouve son indication dans l'acné à prédominance inflammatoire papulo-pustuleuse légère à modérée.

Il est également recommandé de l'associer avec une antibiothérapie générale dans le cadre des formes étendues d'acné à prédominance inflammatoire papulo-pustuleuse pour augmenter l'efficacité du traitement sur les lésions inflammatoires.

Son utilisation présente l'avantage de ne pas exposer aux risques de résistance par rapport aux antibiotiques topiques.

Formes galéniques et posologie

On retrouve le peroxyde de benzoyle sous forme de lotions, gels à différents dosages à savoir 2,5%, 4%, 5% et 10%.

On débute par les concentrations les plus faibles et on a une concentration qui diffère selon l'épaisseur de la peau ; ainsi on utilise les dosages de 2,5% et 5% pour le visage et 5% et 10% pour le dos et thorax.

Effets indésirables

- Le principal effet indésirable est l'irritation locale, dont la fréquence est estimée entre 5 et 25%, varie selon la forme galénique utilisée, la concentration en substance active et la fréquence d'utilisation. Cette irritation est caractérisée par une sensation de brûlure, une desquamation ou un érythème.
Cet effet indésirable peut être réduit par l'espacement des applications et par l'utilisation de la plus faible quantité possible.

- Des dermatoses de contact telles qu'un eczéma de contact sont également observées mais leur fréquences de survenue sont faibles ; environ 4 à 5% des cas. Le risque allergique est plus faible que le risque d'irritation.
- Le peroxyde de benzoyle est phototoxique ; ce qui implique une application vespérale du produit accompagnée d'un écran solaire le matin pour prévenir ce risque. Il est préférable d'arrêter l'application de ce produit l'été.
- Il possède une action blanchissante due à sa réduction suivie de la formation d'oxygène libre. On observe ainsi une décoloration des phanères et des textiles, donc il est nécessaire de prévenir le patient.

Contre-indications

Seule l'allergie au peroxyde de benzoyle ou aux autres peroxydes entraîne une contre-indication avec ce produit.

Conseils aux patients

En général, une application quotidienne le soir est suffisante. Elle sera à effectuer sur une peau bien séchée après la toilette en respectant le pourtour de la bouche et des yeux.

L'application thérapeutique doit s'effectuer non seulement sur les lésions mais aussi sur l'ensemble des zones habituellement atteintes afin de prévenir d'autres lésions inflammatoires.

Ne pas associer d'autres traitements locaux simultanément car ils seront dégradés par le peroxyde. On peut cependant les alterner un jour sur deux.

Un lavage des mains est nécessaire après usage.

L'exposition solaire est déconseillée donc un écran solaire d'indice élevé doit être associé au traitement durant les périodes ensoleillées.

Spécialités

- ❖ BREVOXYL 4% crème
- ❖ CURASPOT 5% gel
- ❖ CUTACNYL 10% gel pour application cutanée
- ❖ CUTACNYL 2,5% gel pour application cutanée
- ❖ CUTACNYL 5% gel pour application cutanée
- ❖ ECLARAN 10% gel pour application cutanée
- ❖ ECLARAN 5% gel pour application cutanée
- ❖ PANNOGEL 10g gel pour application cutanée
- ❖ PANNOGEL 5g gel pour application cutanée
- ❖ PANOXYL 10% gel pour application cutanée
- ❖ PANOXYL 5% gel pour application cutanée
- ❖ PEROXYDE DE BENZOYLE 2,5% gel
- ❖ PEROXYDE DE BENZOYLE 5% gel
- ❖ EPIDUO gel (association d'adapalène et de peroxyde de benzoyle)

III. Les antibiotiques topiques

Mécanisme d'action

Grâce à leur action bactéricide, mais à un moindre degré vis-à-vis du peroxyde de benzoyle, ils réduisent la population de *P. acnes* en surface mais aussi dans le follicule sébacé leur conférant une activité anti-inflammatoire.

Ils exercent une activité anti-lipasique qui diminuent considérablement le taux d'acides gras pro-inflammatoires. Mais leur activité anti-inflammatoire concerne surtout l'inhibition du chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles.

Ils n'ont pas d'effet comédolytique, c'est pourquoi on les associe aux rétinoïdes.

Avec ce type de traitement, il y a un risque de créer une flore résistante donc on alterne avec le peroxyde de benzoyle.

Indication

Les antibiotiques topiques sont indiqués dans les formes localisées d'acné à prédominance inflammatoire papulo-pustuleuse légères à modérées ; en seconde intention.

On peut les trouver en monothérapie mais également en association avec du peroxyde de benzoyle, des rétinoïdes topiques.

Avec ce type de traitement, on peut rencontrer des problèmes de résistance bactériologique. En effet, l'utilisation des antibiotiques locaux en association aux antibiotiques per os augmente le risque de résistance de *P. acnes* aux antibiotiques soit par sélection de bactéries résistantes préexistantes soit par l'acquisition de mutation.

L'objectif essentiel du traitement étant de réduire la population de *P. acnes* sans provoquer de résistance, des règles de prescription ont été établies à savoir:

- ne pas opter pour une antibiothérapie générale lorsque la voie locale suffit
- ne pas prolonger plus que nécessaire l'antibiothérapie, mais celle-ci doit durer au moins trois mois
- en cas de récurrence, si besoin, reprendre le même antibiotique déjà utilisé
- éviter d'associer deux antibiotiques per os et topique de la même famille ou de familles différentes
- privilégier plutôt les associations antibiotiques et peroxyde de benzoyle

Effets indésirables

- On retrouve des problèmes d'irritations locales telles que sécheresse cutanée, érythème.
- La Clindamycine est à utiliser avec prudence en cas de colite et d'antécédents de colite ; en effet, le risque de résorption cutanée du produit n'est pas exclu. On peut ainsi voir des cas de colite pseudo-membraneuse.

Contre-indications

Mis à part une hypersensibilité connue à ces antibiotiques ; il ne faut pas utiliser la Clindamycine durant la grossesse.

Conseils aux patients

L'administration est quotidienne et se pratique à raison de une à deux fois par jour sur une peau nettoyée soigneusement.

Ne pas appliquer ces produits sur une peau érodée ou excoriée, ni à proximité des muqueuses.

Se laver les mains après l'application du produit.

Spécialités

i. L'érythromycine

Il s'agit d'un macrolide que l'on retrouve sous forme de gel ou de solution hydro alcoolique dosés à 2% et 4%.

On peut les associer à la trétinoïne topique pour l'action comédolytique.

Par contre, l'association concomitante avec le peroxyde de benzoyle n'est pas recommandée car l'érythromycine sera oxydée et inactivée. Néanmoins, on peut les alterner un jour sur deux.

- ❖ ERYACNE 4% solution pour application cutanée
- ❖ ERYFLUID lotion
- ❖ ERYTHROGEL 4% gel pour application cutanée
- ❖ ERYTHROMYCINE BAILLEUL 4% solution pour application cutanée
- ❖ STIMYCINE 2,09% solution pour application cutanée
- ❖ ANTIBIOTREX gel pour application cutanée (association d'érythromycine et d'isotrétinoïne)
- ❖ ERYLIK gel pour application cutanée (association de trétinoïne et d'érythromycine)

ii. La clindamycine

La clindamycine est un lincosanide que l'on retrouve sous forme de gel ou en solution à une concentration de 1%.

Les recommandations d'association avec d'autres molécules sont similaires à celles de l'érythromycine.

- ❖ CLINDAMYCINE 10mg/1ml solution pour application cutanée

- ❖ CLINDAMYCINE SPIRIG 1% solution pour application cutanée
- ❖ DALACINE T TOPIC solution pour application cutanée
- ❖ ZINDACLIN 1% gel

IV. L'acide azélaïque

Mécanisme d'action

L'acide azélaïque est un acide décarboxylique ayant des propriétés dépigmentantes et anti-acnéiques. Il possède un effet anti-inflammatoire lié à la diminution de P.acnes et un effet comédolytique en réduisant la prolifération kératocytaire.

La tolérance est meilleure vis-à-vis des dérivés de la vitamine A et du peroxyde de benzoyle. Néanmoins, l'amélioration de l'acné est plus lente qu'avec ces produits mais elle augmente avec la poursuite du traitement.

Indication

Les produits topiques à base d'acide azélaïque sont utilisés lors d'acné localisée à prédominance inflammatoire papulo-pustuleuse légère à modérée.

Formes galéniques et posologie

L'acide azélaïque se trouve sous forme de gel ou de crème à des dosages de 15% et 20%.

Comme ce produit n'est pas sensibilisant, on peut aussi bien l'utiliser le matin que le soir. La posologie est de 2 applications par jour à savoir le matin et le soir.

Effets indésirables

Les effets indésirables sont généralement transitoires et on observe des irritations locales qui se caractérisent par un érythème, une desquamation, une sensation de brûlure ou encore un prurit.

Contre-indications

L'hypersensibilité à l'acide azélaïque est une contre-indication. Son utilisation durant la grossesse est déconseillée.

Conseils aux patients

En cas d'irritation locale importante et persistante, il faut réduire la posologie à une application par jour ou arrêter tout simplement le traitement.

- ❖ FINACEA 15% gel
- ❖ SKINOREN 20% crème

b. Traitements per os

Les traitements par voie systémique sont prescrits en 2^{ème} intention lorsque les traitements topiques s'avèrent insuffisants. On va associer ces différents traitements pour diminuer les effets indésirables et éviter les résistances bactériennes.

I. Les antibiotiques per os

Ils constituent l'élément essentiel de l'arsenal thérapeutique anti-acnéique. On trouve deux classes d'antibiotiques à savoir les cyclines et les macrolides.

Mécanisme d'action

Ces antibiotiques possèdent un effet anti-inflammatoire :

- indirect en diminuant P. acnes et donc en inhibant les cytokines inflammatoires, les enzymes et les réactions immunologiques produites par ce germe.
- direct en agissant sur certains facteurs de l'inflammation en réduisant la synthèse de la lipase produite par P. acnes et en réduisant la transformation de triglycérides du sébum en acides gras inflammatoires.

Ils ont également une activité bactériostatique par inhibition de la population de P. acnes.

Indication

Les antibiotiques par voie orale sont utilisés dans l'acné inflammatoire papulo-pustuleuse moyenne mais également dans l'acné mixte.

Avec ce traitement, on observe une diminution des lésions inflammatoires de 60% en moyenne en 3mois.

Formes galéniques et posologie

Parmi les cyclines qui sont les antibiotiques les plus utilisés, on retrouve

- Tétracycline à raison de 500mg à 1g par jour
- Doxycycline à raison de 100mg par jour
- Lymécycline à une posologie de 300mg par jour
- Métacycline à une posologie de 300mg

En raison du risque d'accidents, certes rares mais sévères, l'ANSM a réévalué le rapport bénéfice/risque de la minocycline et la Commission d'AMM du 29 septembre

2011 a décidé de la réserver ainsi que ses génériques à la prescription hospitalière, dans les cas où un autre antibiotique ne pouvait être utilisé. (Annexe 1)

L'efficacité de l'antibiotique sera évaluée au bout de trois mois. En présence d'une amélioration, l'antibiotique peut être poursuivi jusqu'à six mois toujours en association avec un traitement local par le peroxyde de benzoyle ou un rétinoïde. Le cas échéant, l'antibiothérapie sera arrêtée et il faudra envisager un autre traitement.

De la famille des macrolides, on retrouve l'utilisation d'érythromycine à raison d'un gramme par jour.

Effets indésirables

En ce qui concerne les cyclines, on retrouve :

- Troubles digestifs peu fréquents tels que diarrhées, vomissements
- Ulcérations oesophagiennes par contact avec la paroi, les cyclines sont très mal tolérées
- Réaction de phototoxicité qui se caractérise par une toxidermie (brûlure)
- Risque d'hépatite cytolytique
- Avec la minocycline, on a des pigmentations cutanées et des muqueuses, des manifestations auto-immunes type lupus induit ou hépatite auto-immune, des réactions d'hypersensibilité regroupant les pneumopathies à éosinophiles, les néphropathies et les hépatites d'hypersensibilité.

ATTENTION, pour ne pas favoriser les résistances, même si elles ne sont pas corrélées à une perte d'efficacité évidente de l'antibiothérapie, il faut prescrire des traitements oraux de durée suffisante, 3 mois au minimum, mais pas trop prolongée, en reprenant le même antibiotique en cas de rechute s'il avait été initialement actif et en préférant l'association au peroxyde de benzoyle à un antibiotique topique qui n'a ni effet synergique ni additif et est donc irrationnelle. Pour limiter ces risques, les règles de prescription des antibiotiques dans l'acné doivent être bien observées.

Contre-indications

Pour les cyclines, on a une contre-indication en cas de grossesse (2^{ème} et 3^{ème} trimestre) ou d'allaitement car les cyclines passent au niveau fœtal et dans le lait. Ils peuvent former un complexe avec du calcium et entraîner des troubles de dentition avec des dents plus fragiles et pouvant être colorées définitivement en jaune.

Les cyclines sont également contre-indiquées chez les enfants de moins de 8 ans à cause du risque de trouble de la dentition.

Enfin, l'association d'isotrétinoïne et des cyclines est formellement contre-indiquée dans la mesure où un risque d'hypertension intracrânienne est possible.

L'alternative à un macrolide peut être intéressante en cas de contre-indication aux cyclines. Certes, les macrolides sont moins efficaces mais ils sont mieux tolérés.

Conseils aux patients

Toujours conseiller la prise des cyclines avec un grand verre d'eau le soir et éviter la position allongée dans l'heure suivante la prise du médicament.

II. Les traitements hormonaux [42]

Les androgènes étant un élément important dans la physiopathologie de l'acné, l'hormonothérapie constitue ainsi un outil thérapeutique très utile dans le traitement de l'acné chez la femme.

En ce qui concerne la contraception de la femme acnéique, il faut privilégier une contraception adéquate, une contraception qui n'aggraverait pas l'acné et qui l'améliorerait. On évitera les progestatifs dérivés de la 19-nortestotérone car ils ont un pouvoir androgénique non négligeable en augmentant la quantité de testostérone libre active ; ils sont agonistes des androgènes au niveau des récepteurs.

Les progestatifs de première et seconde génération seront plus androgéniques à l'inverse des progestatifs de troisième et quatrième génération qui vont avoir une action anti-androgénique.

En France, seule l'association éthynil-estradiol (35µg)/norgestimate (180,215,250 µg) possède l'AMM « contraception orale chez la femme ayant une acné légère à modérée. Elle est commercialisée sous deux noms à savoir Triafémi, Tricilest.

Leurs prescriptions sont soumises aux précautions d'emploi, mise en garde et contre-indication de toute contraception. Seule ombre au tableau, le non-remboursement de ces pilules peut constituer un frein à leurs prescriptions.

Dans les cas sévères, l'acétate de cyprotérone (Androcur), à raison de ¼, ½ ou 1 comprimé par jour 20 jours sur 28, peut être proposé chez la femme en association à un contraceptif oral. L'androcur est un antiandrogène puissant en induisant une diminution de la 5α réductase réduisant ainsi la transformation de testostérone en DHT. Par contre, l'androcur ne possède pas d'AMM contre l'acné.

Il est important d'effectuer un petit aparté sur un médicament qui a fait polémique ces derniers temps à savoir Diane 35.

Diane 35 a obtenu son AMM en 1987 pour le seul traitement de l'acné et a été prescrit à 315 000 femmes jusqu'à fin 2012. Cependant, certains médecins le prescrivaient comme un contraceptif permettant de traiter les troubles dermatologiques grâce à son effet inhibiteur de l'ovulation. Toutefois, Diane 35 n'a jamais possédé l'AMM « contraception » car son effet inhibiteur de l'ovulation n'a jamais été validé par le calcul de l'indice de Pearl. A titre d'information, l'efficacité d'une méthode contraceptive se mesure par l'indice de Pearl, indice théorique égal au pourcentage de grossesses accidentelles sur un an d'utilisation de la méthode.

Or, sur les 25 années de commercialisation de Diane 35, L'ANSM a répertorié 125 cas de thromboses veineuses et 4 décès « imputables à une thrombose veineuse liée au médicament ». L'agence du médicament a donc procédé au retrait de Diane 35 du circuit du médicament qui a été appliqué le 21 mai 2013.

Dès la fin juillet, nouveau rebondissement car la commission européenne impose à la France la remise sur le marché de ce médicament avec un renforcement des

contraintes à savoir des restrictions de prescription et une meilleure information sur les contre-indications.

Dans un courrier datant de janvier 2014 destiné aux professionnels de santé concernés, l'ANSM précise que Diane 35 ainsi que ses génériques sont dorénavant réservés au traitement de seconde intention de l'acné modérée à sévère dans un contexte d'hyperandrogénie ; après échec du traitement standard consistant en un traitement local et/ou antibiotique per os.

[43][44]

(Annexe 2)(Annexe 3)

III. Gluconate de zinc

Il possède un effet anti-inflammatoire modéré en diminuant le chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles. Il favorise également le métabolisme des acides gras libres, inhibe la 5 alpha-réductase, et a un effet bactériostatique sur *Propionibacterium acnes*.

On l'utilise dans les acnés inflammatoires légères à modérées à raison de 30 mg par jour pendant 3 mois puis 15 mg par jour.

Il peut être responsable de troubles digestifs transitoires mais n'est pas phototoxique, il peut donc être utilisé en période estivale.

Pour une absorption optimale, il est conseillé de le prendre à distance des repas, au coucher par exemple.

c. Cosmétologie [45][46]

La cosmétologie va trouver une place prépondérante pour minimiser l'impact de l'acné.

❖ Nettoyage de la peau

D'une part, on débute par le nettoyage de la peau. Avant tout, il est primordial de se laver les mains avant d'effectuer la toilette du visage. Celle-ci doit s'effectuer matin et soir avec les mains ou à l'aide d'un gant de toilette jetable afin d'éviter la multiplication bactérienne.

Pour réaliser cette toilette, on peut utiliser un nettoyant doux n'asséchant pas la peau. Il conviendra d'effectuer un rinçage soigneux avec une eau sans calcaire (spray eau thermale ou eau minérale). Le séchage doit être fait en tapotant délicatement à l'aide d'un linge doux.

En lieu et place d'un nettoyant doux, on peut utiliser une solution micellaire sans rinçage.

Pour parfaire cette toilette du visage, une lotion peut être ensuite appliquée.

❖ Hydratation

D'autre part, il y a la phase HYDRATATION qui doit être réalisée. Même si nous sommes en présence d'une peau grasse, il faut hydrater car en cas d'excès de sébum, la peau est mal nourrie car le sébum est de mauvaise qualité.

Il convient d'utiliser une crème hydratante non comédogène et en présence d'une peau à tendance luisante, un soin hydratant kérato-régulateur matifiant est préférable.

❖ Soin exfoliant et masque

Ensuite, une à deux fois par semaine, il faut nettoyer son visage avec un soin désincrustant et exfoliant. Cela va permettre un nettoyage de la peau en profondeur, une élimination des cellules mortes et on évite ainsi l'obstruction des follicules pileux responsables de l'inflammation et de l'apparition des nouveaux boutons.

Le soin exfoliant favorise l'action des soins traitants.

Le fait de réaliser un masque après le gommage va permettre d'absorber l'excès de sébum, de matifier la peau et éclaircir le teint.

Il est nécessaire d'utiliser une crème hydratante non comédogène.

❖ Maquillage

En matière de maquillage, il faut utiliser des produits non comédogènes. Afin d'améliorer l'aspect de la peau, il faut appliquer le maquillage après le soin matifiant afin de lisser la peau et donner un grain plus fin, plus régulier, plus net avec des pores plus resserrés et donc moins visibles.

Il est important de ne pas oublier de se démaquiller le soir afin de laisser la peau respirer évitant ainsi l'obstruction des pores.

❖ Rasage

Se raser plutôt le matin au lever avant le petit déjeuner afin d'éviter les saignements (la vascularisation de la peau augmente au moment de la digestion). Avant le rasage, il convient d'utiliser un produit nettoyant doux et non agressif pour la peau afin d'éliminer les impuretés, d'hydrater le poil et de faciliter ainsi le passage de la lame. Ensuite, une mousse à raser antibactérienne et antiseptique sont à conseiller afin d'éviter la prolifération bactérienne. Le rasage doit se faire dans le sens du poil et non pas l'inverse et il conviendra de rincer à l'eau froide pour obtenir un effet vasoconstricteur. Une eau thermale est conseillée pour apaiser la peau (surtout pas de produit avec du parfum). Enfin, un soin hydratant et apaisant sera conseillé. Il est important également de réaliser une fois par semaine un gommage afin d'éviter les poils incarnés à l'origine d'inflammation.

Veillez trouver une liste de produits cosmétiques le plus souvent retrouvés au sein des pharmacies (liste non exhaustive) [47][48][49][50][51][52]

Annexe 4

d. Homéopathie [53][54]

L'acné peut fort bien répondre à un traitement homéopathique bien mené pour peu que l'on respecte quelques règles d'hygiène élémentaires.

Ainsi, selon le degré de sévérité de l'acné, certaines souches seront à conseiller.

Lorsqu'il s'agit de microkystes, de point noirs, il faut conseiller le Selenium metallicum (peau grasse accompagnée de point noir) ainsi que Ledum palustre à raison de 3 à 5 granules matin et soir en 7CH.

En présence de papules ou de pustules, il sera judicieux de donner de l'Eugenia jambosa (microkyste au niveau du visage, poitrine et épaule), du kalium bromatum (acné excoriée, indurée et douloureuse), du calcarea phosphorica le tout en 7CH à raison de 3 à 5 granules matin et soir.

Enfin, au stade cicatriciel, on privilégiera les souches d'antimonium tartaricum, de silicea et d'arnica montana en 7CH en restant sur une posologie de 3 à 5 granules matin et soir.

e. Phytothérapie [55][56]

De plus, la phytothérapie peut constituer une mesure complémentaire de choix afin de traiter l'acné.

La plante de premier choix est la racine de Bardane qui possède une action antimicrobienne, antifongique, anti-prurigineuse et immunomodulatrice (régulant ainsi la sécrétion de sébum). Cette plante permet de drainer l'organisme des toxines pouvant entraîner l'apparition de boutons. On peut conseiller une administration per os à raison d'une gélule dosée à 350 mg trois fois par jour ou une application locale à l'aide d'un coton tige sur le bouton afin de favoriser sa disparition.

On peut également conseiller la pensée sauvage (1 gélule trois fois par jour) avec un effet dépuratif et draineur cutané ainsi que l'ortie dioïque à raison d'une gélule 250 mg trois fois par jour.



Figure 15 : Racines de Bardane [57]

f. Compléments alimentaires [58][59]

Les compléments alimentaires peuvent constituer une autre alternative de traitement. On retrouve ainsi le zinc pouvant diminuer le chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles lui conférant une légère action anti-inflammatoire. Le zinc a une action inhibitrice sur la 5 α réductase diminuant ainsi la synthèse de testostérone libre et donc réduisant la production de sébum. La posologie est de 30 mg par jour pendant 3 mois.

On retrouve également la levure de bière riche en protéines, en oligoéléments et en vitamine B permettant de soulager les problèmes de peau grasse en régulant le sébum, en purifiant les pores et en rééquilibrant l'hydratation de la peau. On préconise 2 gélules 400 mg matin et soir pendant trois mois afin de réduire les problèmes de peau grasse.

g. Aromathérapie [60][61]

Enfin, l'aromathérapie peut également constituer une solution autre que médicamenteuse dans la lutte contre l'acné.

On retient principalement l'huile essentielle de Tea Tree riche en terpinène-4-ol à propriété antibactérienne à large spectre, antifongique, antivirale et immunomodulante. Elle s'utilise à raison d'une goutte pure sur chaque bouton le soir au coucher. Ne jamais l'utiliser avant une exposition au soleil à cause du risque de photosensibilisation.

On peut également proposer de l'huile essentielle de thym à propriétés bactéricides, anti-inflammatoires et apaisantes ou encore l'huile essentielle de géranium à propriétés astringentes et cicatrisantes.

Pour lutter contre la peau grasse, 1 goutte de géranium associée à 4 gouttes d'huile végétale de noisette (riche en vitamines A, E) deux fois par jour peut être proposé ; en effet, cette huile a pour vertu de pénétrer sans laisser de sensation de gras et régule les fonctions sébacées.

A noter que l'utilisation d'huile essentielle est formellement contre-indiquée chez la femme enceinte.



Figure 16 : Tea Tree [62]

2. L'ISOTRETINOÏNE : UNE MOLECULE CONTREVERSEE

A. Place de l'isotrétinoïne dans la stratégie thérapeutique

L'isotrétinoïne orale a véritablement révolutionné le traitement des acnés sévères. La grande efficacité de cette molécule a pour contrepartie de nombreux effets secondaires et sa prescription est très encadrée par les autorités de santé. En effet, en raison de l'effet tératogène de l'isotrétinoïne, les contraintes de prescription et de surveillance sont très strictes chez la femme en âge de procréer.

a. Médicaments concernés [63] (Annexe 5)

L'isotrétinoïne est commercialisée en France sous 4 spécialités, à savoir :

- **Curacné® (Laboratoire Pierre Fabre)**
- **Procuta® (laboratoire Expanscience)**
- **Contracné® (laboratoire Bailleul-Biorga)**
- **Isotretinoïne Téva® (laboratoire Téva)**

A noter l'arrêt de commercialisation de la spécialité Roaccutane depuis septembre 2008.

b. Propriétés pharmacologiques

I. Propriétés pharmacodynamiques [64][65][66]

Le mécanisme d'action de cette molécule est pluri-factorielle dans la mesure où elle intervient dans toutes les étapes du processus de l'acné. Néanmoins, on retiendra deux actions majeures à savoir un effet sébo-atrophiant et sébosuppresseur.

Dans un premier temps, l'isotrétinoïne possède un rôle sur la glande sébacée car elle provoque une atrophie de ces glandes pouvant aller jusqu'à 90% du volume initial couplée à une réduction de la sécrétion sébacée dose-dépendante. A l'arrêt du traitement, cet effet est réversible avec une certaine rémanence, prouvant ainsi le bénéfice prolongé de l'isotrétinoïne.

Dans un second temps, cette molécule réduit considérablement l'intensité du portage cutané en *Propionobacterium acnes*.

Ensuite, on observe une action sur la kératinisation qui s'explique par la réduction de la cohésion intercornéocytaire au sein du follicule pilo-sébacée ; on a ainsi un effet anticomédogène.

Puis, on a une action anti-inflammatoire par inhibition de la libération d'acide arachidonique par les macrophages. De plus, on a une inhibition de la synthèse couplée à une stimulation de la dégradation de certains leucotriènes.

II. Propriétés pharmacocinétiques [37][67]

La pharmacocinétique est l'étude du devenir des médicaments dans l'organisme; la détermination des paramètres pharmacocinétiques d'un médicament apporte les informations qui permettent de choisir les voies d'administration et d'adapter les

posologies pour son utilisation future. Elle comprend quatre phases à savoir l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination des médicaments.

i. Absorption

L'isotrétinoïne est résorbée par voie digestive (tractus gastro-intestinal). On remarque la présence d'un pic plasmatique voisin de 250 ng/ml 2 à 3 heures après une prise de 80 mg. La possibilité de survenue d'un second pic plasmatique est possible et proviendrait de l'existence d'un cycle entéro-hépatique.

Sa biodisponibilité (se définit comme étant la fraction de la dose de médicament administré qui atteint la circulation générale et la vitesse à laquelle elle l'atteint) absolue n'a pas été mesurée car le médicament n'est pas disponible pour la voie intraveineuse chez l'homme. Cependant, on chiffre la biodisponibilité de la molécule aux environs de 25%, celle-ci augmente au cours d'un repas gras.

ii. Distribution

Chez l'humain, l'isotrétinoïne est liée à 99,9 % aux protéines plasmatiques, presque exclusivement à l'albumine. Il existe une grande variabilité des taux plasmatiques selon les individus.

iii. Métabolisme

Le principal métabolite retrouvé dans le sang et dans les urines est la 4-oxo-isotrétinoïne. On a retrouvé également de la trétinoïne et de la 4-oxo-trétinoïne. Après administration per os de 80mg d'isotrétinoïne, les concentrations plasmatiques maximales de la 4-oxo-isotrétinoïne ont été observées entre 6 et 20 heures. Après 6 heures, la concentration sanguine du principal métabolite était plus élevée que celle de l'isotrétinoïne suggérant ainsi que l'isotrétinoïne et son principal métabolite sont excrétés dans la bile puis réabsorbés.

iv. Élimination

L'élimination de l'isotrétinoïne se fait principalement par voie biliaire (cycle entérohépatique). On a également une élimination par voie urinaire et rénale. On estime la demi-vie entre 13 et 22 heures. La $t_{1/2}$ correspond au temps nécessaire pour passer d'une concentration plasmatique à sa moitié, quel que soit le niveau de cette concentration. La demi-vie est un paramètre pharmacocinétique important pour déterminer la fréquence d'administration d'un médicament. Elle n'est cependant pas une valeur absolue ; comme elle est directement liée aux processus de biotransformation et d'élimination des médicaments, tout facteur qui influence ces processus (ex. : âge et état de santé) fait également varier la demi-vie.

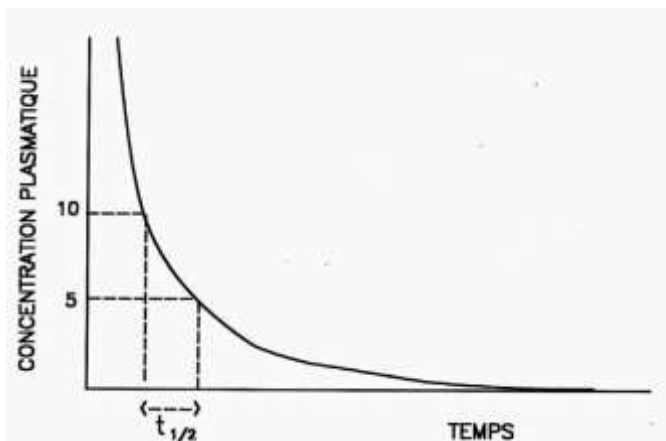


Figure 17 : Demi-vie d'un médicament [68]

III. Données de sécurité préclinique [69]

i. Toxicité aiguë

La toxicité aiguë d'une dose orale d'isotrétinoïne a été déterminée chez plusieurs espèces animales. La DL50 est d'environ 2 000 mg/kg chez le lapin, 3 000 mg/kg chez la souris et plus de 4 000 mg/kg chez le rat.

L'étude de la mortalité après une administration unique d'un produit permet de déterminer la dose létale 50, ou DL 50, qui est la dose qui tue 50% des animaux traités dans un temps déterminé, par exemple huit jours. L'étude est faite sur des lots d'animaux, souris, rats... que l'on traite avec différentes doses du produit étudié, administré dans des conditions bien déterminées. On note la mortalité mais aussi toutes les modifications comportementales ou autres qui apparaissent.

ii. Toxicité chronique

Certains effets néfastes peuvent prendre plusieurs semaines ou de nombreuses années avant d'être diagnostiqués et éventuellement se révéler irréversibles. L'évaluation de la toxicité aiguë ne permet pas de prédire ce type de toxicité d'une substance. Des études destinées à évaluer la toxicité chronique doivent donc être effectuées. Celles-ci durent plusieurs mois ou années et supposent l'administration de plus d'une dose à des intervalles variant selon la méthode employée.

Les effets de l'administration prolongée d'isotrétinoïne à des rats pendant plus de deux ans (aux posologies de 2, 8 et 32 mg/kg/jour) consistaient en une chute partielle de poils et une augmentation des triglycérides plasmatiques dans le groupe traité à forte posologie. Le spectre des effets secondaires de l'isotrétinoïne chez les rongeurs ressemble étroitement à celui de la vitamine A, mais sans les calcifications massives observées avec la vitamine A chez le rat. Les altérations hépatocytaires observées avec la vitamine A n'ont pas été observées avec l'isotrétinoïne.

Tous les effets secondaires évocateurs d'hypervitaminose A ont été spontanément réversibles après interruption de l'isotrétinoïne. Même l'altération de l'état général observée chez certains animaux a largement régressé en 1 à 2 semaines.

iii. Tératogénécité

Comme d'autres dérivés de la vitamine A, l'isotrétinoïne a montré chez l'animal des propriétés tératogènes et embryotoxiques. Nous nous attarderons dans la dernière partie sur l'aspect tératogène de l'isotrétinoïne.

iv. Fertilité

Après administration du produit testé au mâle et/ou à la femelle, les modifications de l'activité sexuelle peuvent être décelées en étudiant le déroulement et la fréquence des accouplements et la modification de la fertilité en comptant la fréquence des gestations. Une étude des spermatozoïdes peut également être entreprise.

Aux doses thérapeutiques, l'isotrétinoïne n'affecte pas le nombre, ni la mobilité ni la morphologie des spermatozoïdes; la prise d'isotrétinoïne par un homme n'affecte pas le développement embryonnaire.

v. Mutagénécité

Le risque mutagène d'un médicament consiste en l'altération du génome, c'est-à-dire de l'acide désoxyribonucléique ou DNA. Une mutation consiste en un changement dans une séquence des nucléotides d'une partie du génome. La mutation peut être silencieuse, c'est-à-dire sans conséquence ou accompagnée de conséquences. Si la mutation touche le génome des cellules germinales, la mutation est transmissible aux générations suivantes.

L'isotrétinoïne n'a pas montré chez l'animal d'effets mutagènes *in vitro* ni d'effets carcinogènes *in vivo*.

c. Données cliniques [37]

I. Indication thérapeutique

L'isotrétinoïne per os est réservé au traitement des acnés nodulokystiques ou conglobata ainsi qu'aux acnés ayant résisté à un traitement classique d'au moins trois mois (traitement antibiotique en association à des traitements locaux).

L'isotrétinoïne est sans effet bénéfique sur les kystes constitués.

II. Posologie et mode d'administration [70]

L'administration de l'isotrétinoïne se fait per os, au cours d'un repas en une administration quotidienne. La posologie doit être comprise entre 0,5 et 1 mg/kg/j en fonction de la sévérité des lésions, de la topographie (1 mg/kg/j) en cas d'atteinte du tronc) et de la tolérance.

Cette posologie quotidienne peut être obtenue progressivement afin de permettre une adaptation progressive à la survenue des effets indésirables cutanéomuqueux inéluctables.

Des posologies plus faibles de l'ordre de 0,1 à 0,5 mg/kg/j peuvent être efficaces dans des formes d'intensité moyenne, mais exposent à des récives plus fréquentes.

La dose totale cumulative optimale par cure est de 120 à 150 mg/kg.

La durée de la cure est fonction de la dose cumulée optimale. Par exemple, à la posologie de 1 mg/kg/j, la durée de la cure est de l'ordre de 4 mois. A une posologie plus faible, le traitement doit être poursuivi jusqu'à ce que la dose cumulative d'isotrétinoïne soit atteinte.

Au fur et à mesure du traitement, on constate chez le patient une amélioration qui va évoluer au fil du temps. Dans un premier temps, on observe une réduction de l'hyperséborrhée dès la 1^{ère} semaine, puis dans un second temps, une exacerbation transitoire des lésions inflammatoires et pustuleuse à la 2^{ème} semaine. Ensuite, il y a

une régression des lésions inflammatoires du visage à la 4^{ème} semaine. Enfin, c'est une régression des lésions inflammatoires du tronc qui est visible entre la 6^{ème} et la 8^{ème} semaine.

Une amélioration de 50% est obtenue en moyenne après deux mois au niveau de la face, il faudra compter 3 mois de traitement pour avoir cette amélioration au niveau du tronc.

Des difficultés thérapeutiques peuvent apparaître dès le début du traitement du fait que des aggravations paradoxales peuvent survenir en début de traitement prenant l'aspect d'acné fulminans.

De nombreuses études ont été publiées afin de trouver la posologie d'isotrétinoïne permettant un résultat optimal sur les lésions.

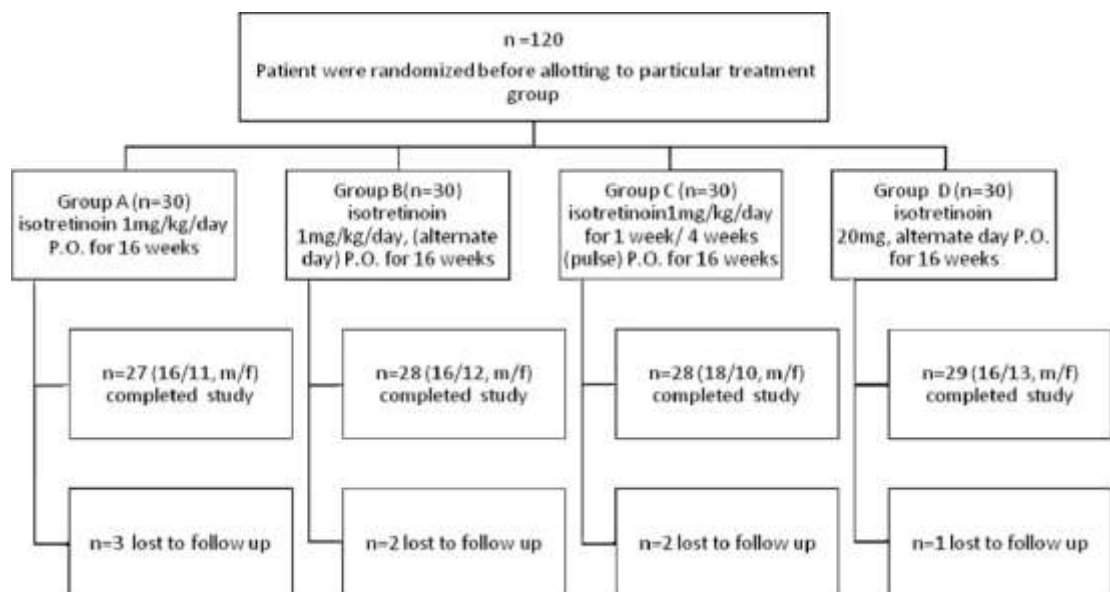
- Une étude publiée le 17 mai 2011 a voulu évaluer l'efficacité et la tolérance de l'administration intermittente d'isotrétinoïne. Ainsi, trois groupes de patients ont été étudiés :

	Nombre de patients	Posologie d'isotrétinoïne	Durée totale de l'administration du médicament
Groupe A	16	0,5-0,7 mg/kg/jour	24 semaines
Groupe B	17	0,25-0,4 mg/kg/jour	24 semaines
Groupe C	16	0,5-0,7 mg/kg/jour une semaine sur 4	6 semaines

Il en a découlé, de cette étude, que les effets indésirables étaient plus importants dans le groupe A, puis dans le B. Par contre, un an après la fin du traitement, deux patients sur 16 ont rechuté dans le groupe A, trois des 17 patients en rechute dans le groupe B , et neuf des 16 patients ont rechuté dans le groupe C.

Ainsi l'étude suggère que, lorsque l'on considère la tolérance, l'efficacité et la satisfaction des patients, le traitement à faible dose à administration quotidienne est le plus approprié pour les patients souffrant d'acné modérée. [71]

- Une étude publiée le 21 octobre 2011 a voulu comparer l'efficacité et la tolérance de l'isotrétinoïne sous différents dosages et différents modalités d'administration. 4 groupes ont ainsi été établis de la manière suivante :



Après l'administration d'isotrétinoïne, l'étude a encore duré huit semaines afin d'observer une éventuelle rechute.

Les meilleurs résultats sur l'acné sévère ont été observés dans le groupe A. Concernant l'acné légère, les résultats sont en moyenne similaires quelque soit le groupe. Les meilleurs résultats sur l'acné modérée ont été observés au sein des groupes A, B, D. Enfin, la gravité et la fréquence des effets secondaires ont été observés dans le groupe A.

Ainsi, l'utilisation d'isotrétinoïne pourrait être considérée pour traiter l'acné légère et modérée.

Une posologie quotidienne de 1mg/kg/j est toutefois préférable pour lutter l'acné sévère. [72]

III. Contre-indication

- Contre-indication en association avec les tétracyclines en raison du risque d'hypertension intracrânienne bénigne
- Femme en âge de procréer et sans contraception efficace
- Grossesse et allaitement
- Insuffisance hépatique
- Insuffisance rénale sévère
- Hyperlipidémie
- Hypersensibilité au produit
- Hypervitaminose A

d. Effets indésirables

I. Sécheresse cutanéomuqueuse

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

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

Figure 18 : Pourcentage de sujets présentant des effets cutanéomuqueux

On peut ainsi noter l'apparition dès la deuxième semaine des signes cutanéomuqueux d'imprégnation rétinienne, avec un maximum se situant entre les semaines 8 et 12, suivi d'une diminution relative du pourcentage de sujets atteints en fin de traitement. La chéilite et la sécheresse cutanée persistent plus des ¾ de la durée du traitement. [73]

Muqueuse oculaire

La sécheresse oculaire est l'un des premiers signes ressentis et va toucher 30% des patients. L'action atrophiante de l'isotrétinoïne sur les glandes sébacées lacrymales est à l'origine d'une diminution de la composante lipidique des larmes et conduit à une évaporation plus rapide de la phase aqueuse du film lacrymal.

Au niveau des symptômes, on peut retrouver une conjonctivite avec une sensation de corps étranger, une rougeur oculaire, un clignement fréquent, une photophobie, un larmolement, une sécheresse oculaire isolée, une complication en blépharoconjonctivite.

Pour pallier cet effet indésirable, des mesures préventives et curatives sont nécessaires.

Concernant la prévention, il est souhaitable de retirer de manière régulière les lentilles surtout en cas d'irritation (ne pas dépasser 4h de port de lentilles par jour). En cas de conjonctivite, l'arrêt temporaire est impératif. Il est recommandé d'instiller fréquemment des collyres lubrifiants sans conservateur (unidoses), sinon ce dernier pourrait provoquer une inflammation chronique. Il est conseillé de porter des lentilles souples le plus souvent mieux supportées que les lentilles dures ; le mieux étant le port de lunettes durant le traitement.

Concernant le traitement, il consiste en l'instillation de larmes artificielles ou de gels hydrophiles plusieurs fois par jour. On conseille des produits avec une durée d'action prolongée afin de réduire le nombre de prise à 3 par jour.

Muqueuse nasale

La sécheresse nasale est moins fréquente que la chéilite dans la mesure où elle touche 15 à 50% des patients sous isotrétinoïne. Cet effet est dose dépendant et apparaît surtout pour des patients traités à fortes doses; de plus, il favorise la colonisation bactérienne par *Staphylococcus aureus*.

On peut également retrouver une irritation, une inflammation vestibulaire ou encore des épistaxis.

En prévention, on peut appliquer de manière répétitive de la vaseline officinale ou des émollients permettant de contrôler la sécheresse nasale.

D'un point de vue curatif, il faut effectuer une application pluriquotidienne d'émollients antiseptiques et envisager une diminution de la posologie d'isotrétinoïne si cela est insuffisant.

Dans les formes sévères, un prélèvement bactériologique est justifié afin de rechercher *Staphylococcus aureus* qu'il conviendra de traiter par une crème antibiotique ou une cure d'érythromycine per os.

Muqueuse buccale

La chéilite est présente dans 95% des cas et témoigne de l'imprégnation générale en isotrétinoïne de l'organisme. Cet effet indésirable est variable et on peut observer une simple desquamation labiale jusqu'à une chéilite inflammatoire, érosive et fissuraire. Dans les formes sévères, une affection par *Staphylococcus aureus* est possible avec un érythème intense douloureux.

Dans 30% des cas, on peut observer une sécheresse buccale due à une modification de la composition salivaire couplée à une diminution du volume salivaire.

En prévention, il conviendra d'appliquer dès le début du traitement un stick labial composé de corps gras et d'agents actifs anti-inflammatoires, hydratants et cicatrisants afin de rendre aux lèvres leurs souplesses et élasticités.

Au niveau curatif, la chéilite desquamative sera traitée par l'application régulière d'un stick labial ou d'un onguent gras tel que de la vaseline.

La survenue d'une chéilite inflammatoire peut nécessiter l'application d'un corticoïde de grade 3 couplé à un antiseptique.

Enfin, dans les chéilites très sévères, on peut effectuer un prélèvement bactériologique pour rechercher un éventuel *Staphylococcus aureus* qu'il conviendra de traiter par une crème antibiotique ou une cure d'érythromycine.

Sécheresse cutanée

L'isotrétinoïne est une molécule provoquant une sécheresse, ainsi on peut retrouver chez les patients :

- Une xérose cutanée chez 20-30% des patients, associé à un prurit, un érythème provoquant une fragilité cutanée. En prévention, il est conseillé d'utiliser un savon, un gel surgras ou encore un pain dermatologique mieux tolérés car moins irritants. L'application de laits hydratants et d'émollients est fortement conseillée.
- Une dermite faciale qui se caractérise par un érythème avec une desquamation du visage. Si l'utilisation de pommades hydratantes est insuffisante, le patient se fera prescrire un dermo-corticoïde de grade 4 type hydrocortisone 1% durant quelques jours.
- Une dermite eczématiforme

II. Ostéoligamentaire

L'hypervitaminose A (rappelons que l'isotrétinoïne est un dérivé de la vitamine A) va entraîner une soudure prématurée des cartilages de conjugaison, des calcifications ligamentaires, une hyperostose périostée ainsi qu'une ostéoporose. Ces effets indésirables ont une fréquence et une intensité variant selon de la posologie utilisée et de la durée de traitement.

Ainsi chez l'adolescent, il conviendra de surveiller de façon régulière l'évolution de la croissance et du développement osseux.

III. Musculaire

On peut observer des cas de myalgies couplés à des élévations des enzymes musculaire (créatine phosphokinase) au cours d'un effort musculaire intense. Ceci est réversible à l'arrêt du traitement.

Ce phénomène est cependant rare comme le démontre cet article publié en 2008. Un total de 89 patients a été traité par isotrétinoïne (0,6-0,8 mg/kg/j) pour l'acné modérée ou sévère dans un service de dermatologie. Cette étude a été réalisée jusqu'à obtention de la dose cumulative de 120 mg/kg. On a surveillé différents taux dont celui de la créatine phosphokinase.

A la fin de l'étude, 5 patients avaient un taux sérique de CPK trop élevés et seulement un patient souffrait de myalgies, les 4 autres ne ressentant aucun symptôme musculaire. [74]

B. L'ISOTRETINOINE, UNE MOLECULE SOUS SURVEILLANCE RENFORCEE : POUR QUI ? POURQUOI ?

a. Surveillance biologique

I. Dosage des triglycérides [75]

La norme biologique concernant les triglycérides est comprise entre 0,40 à 1,70 mmol/L ou 0,35 à 1,50 g/L.

Les lipides sanguins doivent être contrôlés à jeun avant et un mois après le début du traitement, et par la suite tous les trois mois sauf si une surveillance plus rapprochée est indiquée.

Le dosage doit être réalisé après 12 heure de jeun et à distance d'une affection aïgue.

L'aspect du sérum sera analysé et il sera latescent en cas d'une hypertriglycéridémie importante.

Des valeurs supérieures aux taux normaux de triglycérides ont été observées dans 10%-20% des cas. Les augmentations décelées sont généralement modérées et régressent après une diminution de la posologie.

Devant l'apparition d'une hypertriglycéridémie chez un patient traité par isotrétinoïne, l'attitude du dermatologue n'est pas uniquement basée sur la valeur du taux plasmatique, elle prendra en compte la présence de facteurs favorisants (obésité, alcoolisme, diabète) et la nature des risques cliniques comme la possibilité d'apparition d'une pancréatite si le taux de triglycéride est supérieur à 10g/L (avec la présence de douleurs abdominales représentant un signe d'appel important).

Si l'hypertriglycémie est supérieure ou égale à 4 g/L, l'arrêt de l'isotrétinoïne est indispensable et une consultation spécialisée en urgence est nécessaire.

Par contre, si l'hypertriglycémie est inférieure à 4 g/L, les mesures hygiéno-diététiques doivent être instaurées à savoir :

- Une activité physique soutenue (au minimum 30 minutes de marche rapide par jour)
- Un régime sans alcool, sans hydrates de carbone à index glycémique élevé, riche en graisses mono et poly-insaturées.

La réduction posologique de l'isotrétinoïne est nécessaire si l'hypertriglycémie est supérieure à 2N, ce qui correspond entre 3 et 4 g/L.

Si, après un mois de mesure diététique, l'hypertriglycémie persiste, il faut se résoudre à consulter un avis spécialisé avant d'instaurer un hypolipémiant adapté.

Une hypertriglycémie sévère augmente le risque de pancréatite aiguë surtout si le taux dépasse 10 g/L. Il s'agit de la cause de pancréatite la plus fréquemment retrouvée après l'origine alcoolique ou lithiasique.

Avant la phase de pancréatite, les patients peuvent ressentir dans les jours précédents des troubles digestifs type nausées et vomissements ainsi que des douleurs épigastriques.

Des douleurs abdominales intenses et permanentes à début rapide sont également observées.

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

	N sujets	Triglycéridémie mg/dl (moyenne +/-SD)
Etat basal	300	96,3 (43,2)
Semaine 2	282	149,5 (96,2)
Semaine 4	284	155,7 (96,5)
Semaine 8	75	214 (170,1)
Semaine 12	71	206 (129,7)
Semaine 16	57	168,9 (92,24)
Semaine 20	273	164,5 (91)

[73]

II. Dosage du cholestérol [75][76][77]

Tableau 1 : Facteurs de risque cardiovasculaire devant être pris en compte pour le choix de l'objectif thérapeutique selon les valeurs de LDL-cholestérol.

Facteurs de risque	
• Age	- homme de 50 ans ou plus - femme de 60 ans ou plus
• Antécédents familiaux de maladie coronaire précoce	- infarctus du myocarde ou mort subite avant 55 ans chez le père ou chez un parent du 1 ^{er} degré de sexe masculin ; - infarctus du myocarde ou mort subite avant 65 ans chez la mère ou chez un parent du 1 ^{er} degré de sexe féminin.
• Tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans	
• Hypertension artérielle permanente traitée ou non	(se reporter aux recommandations spécifiques)
• Diabète de type 2 traité ou non	(se reporter aux recommandations spécifiques)
• HDL-cholestérol < 0,40 g/l (1,0 mmol/l) quel que soit le sexe	
Facteur protecteur	
• HDL-cholestérol ≥ 0,60 g/l (1,5 mmol/l)	: soustraire alors "un risque" au score de niveau de risque
<i>Exemple : une femme de 60 ans ayant une concentration de HDL-cholestérol égale à 0,70 g/l (1,8 mmol/l), est considérée comme sans facteur de risque.</i>	

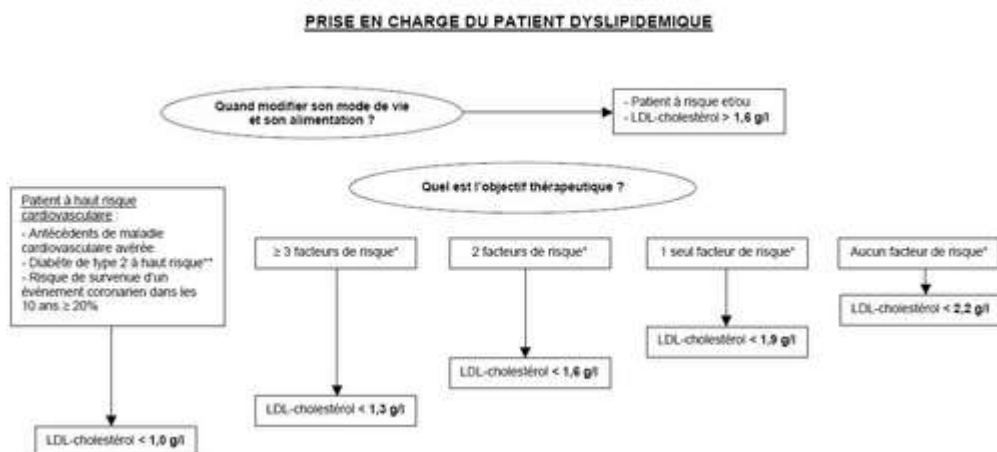


Figure 19 : Valeurs normales du cholestérol [78]

A titre de rappel, le cholestérol plasmatique est majoritairement transporté par les LDL (lipoprotéines de basse densité, low density lipoprotein) et les HDL (lipoprotéine de haute densité, high density lipoprotein). Les LDL transportent le cholestérol du foie vers les tissus périphériques notamment les artères où ils se déposent pour former la plaque d'athérome, d'où le terme de mauvais cholestérol lorsque celui-ci est transporté par ces lipoprotéines.

En revanche, le cholestérol transporté par les HDL constitue le « bon cholestérol » dans la mesure où ces lipoprotéines sont capables d'extraire le cholestérol des artères et de le transporter vers le foie pour y être catabolisé.

Des valeurs supérieures aux taux normaux de cholestérol sont observées dans 10 à 20% des cas. Ces augmentations sont en général modérées et régressent après diminution de la posologie accompagnée d'un régime alimentaire adapté.

On retrouve chez certains patients une élévation significative du low density lipoprotein cholestérol (athérogène) et une diminution du high density lipoprotein cholestérol. En effet, les rétinoïdes modifient le métabolisme des lipoprotéines.

Il faut donc s'assurer de la normalité du bilan lipidique avant traitement, puis une à deux semaines après l'initiation du traitement, ensuite régulièrement pendant toute la durée du traitement.

La surveillance doit être d'autant plus rapprochée que des facteurs de risque existent à savoir l'obésité, l'énolisme, le diabète, le tabagisme, les contraceptifs oestroprogestatifs.

III. Dosage des enzymes hépatiques [79]

Limites supérieures de référence	Hommes	Femmes
Se Alanine aminotransferase (ALAT, TGP)	<45 UI/L	<34 UI/L
Se Aspartate aminotransferase (ASAT, TGO)	<35 UI/L	<35 UI/L
Se Gamma glutamyltransférase (GGT)	<55 UI/L	<38 UI/L

Figure 20 : Normes des enzymes hépatiques [80]

On observe dans 5 à 10% des cas une élévation des transaminases modérée et réversible à l'arrêt du traitement ou lors de la diminution des posologies. S'il y a persistance de cette élévation malgré une baisse de la posologie, il faut arrêter le traitement.

Des hépatites sévères, certaines avec une évolution cirrhogène, peuvent cependant s'observer, très rarement.

Il convient de s'assurer de la normalité du bilan hépatique avant le traitement, puis tous les 15 jours durant les deux premiers mois, puis régulièrement pendant toute la durée du traitement.

En cas d'anomalie, l'arrêt du traitement s'impose.

Des anomalies du bilan hépatique sont une contre-indication au traitement par rétinoïde et il convient d'être prudent sur certains terrains tels que l'obésité, la polymédication;

Des atteintes hépatiques iatrogènes peuvent survenir durant le traitement, on peut ainsi distinguer les atteintes hépatiques aiguës des atteintes chroniques.

L'atteinte hépatique aiguë se traduit par une apparition rapide des anomalies, durant moins de trois mois.

Si on arrête la cause autrement dit si on stoppe la prise du médicament, les paramètres se normalisent.

Par contre, si on tarde, l'atteinte devient chronique avec des anomalies de plus de 3 mois.

En cas d'hépatite aiguë médicamenteuse, la symptomatologie est diverse et on retrouve :

- Température avoisinant les 38°C, 38,5°C
- Ictère
- Manifestations cutanées telles que prurit
- Asthénie importante
- Troubles digestifs à savoir nausées, vomissements, anorexie, selles décolorés, urines foncées

Si l'arrêt du médicament est immédiat, les anomalies sont réversibles.

Par contre, si l'arrêt est tardif, cela peut se transformer en une hépatite fulminante (avec une destruction massive et complète du foie en quelques jours avec comme

unique solution la greffe du foie), une encéphalopathie hépatique, une hépatite chronique ou une cirrhose.

IV. Dosage de la β -HCG (hormone gonadotrophique chorionique) [81]

Les résultats peuvent varier selon les techniques utilisées.

Un résultat donnant un taux inférieur à 5 UI/L exclut le risque de grossesse.

1 ^{ère} semaine de grossesse	Entre 15 et 1000 UI/L
2 ^{ème} semaine de grossesse	Entre 45 et 1600 UI/L
3 ^{ème} semaine de grossesse	Entre 400 et 1600 UI/L
De la 4 ^{ème} à la 5 ^{ème} semaine de grossesse	Entre 1500 et 23000 UI/L
Second mois de grossesse	Entre 34000 et 210000 UI/L
3 ^{ème} mois de grossesse	Entre 20000 et 200000 UI/L
Second trimestre de grossesse	Entre 10000 et 30000 UI/L
Troisième trimestre de grossesse	Entre 5000 et 14000 UI/L

Figure 21 : Valeurs des β -hCG en fonction de l'évolution de la grossesse [82]

La patiente doit subir un test de grossesse dont les résultats sont négatifs (dosage de la β -hCG urinaire ou sérique) avant l'instauration du traitement par l'isotrétinoïne. Le premier test de grossesse doit être effectué lors de l'évaluation initiale, quand le médecin détermine que la patiente est admissible au traitement par isotrétinoïne. Le second test de grossesse, ayant un seuil de sensibilité d'au moins 25 mUI/mL, doit être négatif et être effectué dans un laboratoire autorisé dans les 7 jours précédant le début du traitement. La patiente doit attendre le deuxième ou le troisième jour de son prochain cycle menstruel normal avant de commencer à prendre l'isotrétinoïne. **Le test de grossesse doit être répété tous les mois** durant le traitement par l'isotrétinoïne et un mois après la fin du traitement. Les dates et les résultats des tests de grossesse doivent être consignés.

b. Tératogénécité [83][84][85]

L'administration de médicament au cours d'une grossesse doit faire l'objet d'une très grande vigilance ; en effet, un médicament inoffensif pour la mère peut avoir des conséquences désastreuses pour le bébé. En effet, sur le plan pharmacocinétique, toutes les étapes peuvent être modifiées :

- ❖ Absorption : L'absorption intestinale est augmentée au cours de la grossesse par diminution de la motilité gastrique et intestinale, particulièrement marquée pendant le travail, avec augmentation de 30 à 50 % des temps de transit. L'augmentation du temps de transit gastrique a un effet sur la dégradation des médicaments à pH acide ou augmente la solubilité d'autres médicaments. La sécrétion d'acide gastrique diminue de 40 % pendant la grossesse. Le flux sanguin intestinal s'accroît par augmentation du débit cardiaque. La prise concurrente de plusieurs médicaments rend encore plus complexe l'absorption en la renforçant ou en l'inhibant.

- ❖ Distribution : Les médicaments administrés à la mère se distribuent dans son organisme, dans le placenta, dans le fœtus et dans le liquide amniotique. Du côté maternel, il faut considérer :
 - l'augmentation du volume plasmatique présente à partir de la 12^e semaine, atteignant son maximum (jusqu'à 50 %) à la 28-30^e semaine et la diminution relative de la concentration des globules rouges et de l'hémoglobine ;
 - l'augmentation des liquides intra- et extracellulaires, qui entraîne une dilution des médicaments hydrosolubles ;
 - la diminution de l'albuminémie avec augmentation de la fraction libre du médicament et donc de l'efficacité thérapeutique et de la toxicité. Cet effet rend souvent nécessaire une modification des protocoles thérapeutiques au cours de la grossesse.
- ❖ Métabolisme : Le métabolisme des médicaments est peu modifié au cours de la grossesse, que ce soit qualitativement ou quantitativement, et ces modifications sont mal connues. Dans les rares études comparatives, comme par exemple sur le phénobarbital et sur la péthidine, il n'y a pas de différence importante. Le métabolisme hépatique est d'importance fondamentale et dépend du lien du médicament avec les protéines plasmatiques, de la clairance et de la perfusion hépatique. La diminution du lien avec les protéines plasmatiques entraîne une augmentation de la fraction métabolisable du médicament.
- ❖ Elimination : L'excrétion rénale est la plus importante car elle s'accroît dès la 10^e semaine par augmentation du flux plasmatique et de la filtration glomérulaire. Le lien avec les protéines plasmatiques peut avoir des conséquences sur la clairance rénale et entraîner des fuites importantes de médicaments dans les urines

Tout fœtus exposé à l'isotrétinoïne court le risque d'être touché. De nombreux effets graves ont été signalés lors de la prise d'isotrétinoïne lors de la grossesse. Parmi eux, on trouve :

- avortement précoce
- anomalies du système nerveux central telles que hydrocéphalie (accumulation en quantité trop importante du liquide céphalo-rachidien à l'intérieur de la boîte crânienne), hydraencéphalie (absence de développement des hémisphères cérébraux), microcéphalie (taille de la tête est anormalement petite par rapport à la taille du corps), malformations de la fosse postérieure cérébrale, dysfonction des nerfs crâniens, malformation du cervelet
- anomalies cranio faciales telles que anotie (Absence congénitale d'oreilles externes), microtie (hypoplasie sévère des pavillons d'oreilles), oreilles implantées bas, petitesse ou absence du conduit auditif externe, microphthalmie (réduction des dimensions du globe oculaire), dysmorphie faciale, fentes labiopalatines
- anomalies cardiaques telles que des anomalies septales, malformations de la crosse aortique, tétralogie de Fallot)
- anomalies au niveau du thymus telles que l'agénésie du thymus
- anomalies génito-urinaires à type d'hypoplasie rénale ou hydronéphrose [86]

<p>Jour 23 : cyclopie, sirénomélie</p> <p>Jour 26 : anencéphalie</p> <p>Jour 28 : myéloméningocèle</p> <p>Jour 34 : transposition des gros vaisseaux</p> <p>Jour 36 : fente labiale, défauts de réduction des membres</p> <p>6 semaines de grossesse : hernie diaphragmatique, atrésie rectale, défaut de fermeture du septum interventriculaire, syndactylie</p> <p>9 semaines de grossesse : fente palatine</p> <p>10 semaines de grossesse : omphalocèle</p> <p>12 semaines de grossesse : hypospadias.</p>
--

Figure 22 : Date limite d'induction des anomalies [87]

c. Isotrétinoïne et syndrome dépressif : où en-est-on ?

I. Rôle de la pharmacovigilance dans l'évolution du RCP [88]

La pharmacovigilance est la surveillance du risque d'effets indésirables résultant de l'utilisation des médicaments et des produits à usage humain et à finalité sanitaire après leur mise sur le marché (concerne les spécialités pharmaceutiques, y compris : l'homéopathie, les thérapies géniques et cellulaires, les préparations magistrales officinales, les insecticides, les acaricides, et les contraceptifs intra-utérins). Elle s'appuie sur une base réglementaire nationale et européenne.

La pharmacovigilance intervient au stade IV des essais cliniques, donc après obtention de l'AMM délivrée par l'ANSM en France et par l'EMA en Europe.

Elle comprend :

- le recueil, basé sur les notifications spontanées des effets indésirables du médicament par les professionnels de santé et les industriels ;
- l'enregistrement et l'évaluation des informations recueillies ;
- la mise en place d'enquêtes pour vérifier des informations, ou d'études pour analyser les risques ;
- la participation à la mise en place et au suivi des plans de gestion des risques au niveau du Comité Régional de la Pharmacovigilance ;
- l'appréciation du profil de sécurité d'emploi du médicament, en fonction des données recueillies (lors d'enquêtes complémentaires pour vérifier l'imputabilité de telle ou telle molécule) ;
- la prise de mesures correctives et la communication vers les professionnels de santé et le public ;
- la participation à la politique de santé publique de lutte contre la iatrogénèse médicamenteuse.

Un effet indésirable désigne une réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou la modification d'une fonction physiologique, ou résultant d'un mésusage du médicament ou produit.

On va pouvoir classer les effets indésirables ; en fonction du mécanisme de survenue ou en fonction qu'ils soient inattendus ou graves.

En fonction du mécanisme de survenue, on trouve 2 types d'effets indésirables :

- type A, « A » comme attendus : connus d'avance, résultant des effets pharmacologiques des médicaments. Ces effets indésirables peuvent être liés à la dose, peuvent être fréquents ou peu fréquents. Si la gravité de ces effets est faible, ils doivent être mentionnés dans le RCP. Si cette gravité est forte, on arrête le développement avant même la commercialisation.
- « B » comme bizarres : ne dépendent et ne sont pas expliqués par les propriétés pharmacologiques des médicaments. Ces effets indésirables sont non liés à la dose, et ils sont rares voire très rares. Si ces effets indésirables sont de nature très grave : le médicament est donné qu'après analyse positive du rapport bénéfice/risque, bien que le risque existe.

En fonction qu'ils soient inattendus ou graves, on trouve :

- Un effet indésirable est rare quand il peut être létal (c'est-à-dire provoquer la mort d'un individu), quand il est susceptible de mettre en danger la vie du patient, quand il peut entraîner une invalidité ou une incapacité importante ou durable, quand il provoque ou prolonge une hospitalisation, quand il peut provoquer une anomalie ou une malformation congénitale.
Et tout cela aux posologies normales d'utilisation chez l'homme, ou résultant d'un mésusage du médicament.
- Un effet indésirable est inattendu quand la nature, la sévérité et l'évolution des symptômes ne correspondent pas aux mentions figurées dans le RCP.
Et tout cela aux posologies normales d'utilisation chez l'homme, ou résultant d'un mésusage du médicament.

Sous traitement par isotrétinoïne, des cas de suicides ont été signalés créant un véritable vent de panique. Le rôle éventuel de ce médicament dans la survenue de troubles psychiatriques a poussé les dermatologues ainsi que l'ANSM à se poser des questions. L'éventualité de ce risque a conduit à une modification au fil des années du RCP et de la notice patient qui s'est traduit par des mises en garde renforcées et une liste d'effets indésirables complétée. [89]

DATE	Evolution du Résumé des Caractéristiques du Produit	Evolution de la notice du patient
1989	Rectificatif d'AMM du Roaccutane® avec introduction des troubles neuropsychiques (Vidal 1990) : <u>Ajout dans la rubrique « Effets Indésirables » :</u> "de rares observations de troubles neuropsychiques ont été signalées"	
1997	Rectificatif d'AMM du Roaccutane® avec introduction des tentatives de suicide (Vidal 1998): <u>Modification rubrique « Effets Indésirables »:</u> "de rares observations de troubles neuropsychiques ont été signalées (troubles du comportement, syndrome dépressif, crises convulsives, tentative de suicide)"	
1998	Rectificatif d'AMM du Roaccutane® avec introduction des suicides et de précautions d'emploi (Vidal 1999) : <u>Ajout dans la rubrique « Précautions d'emploi » :</u> "des dépressions, des troubles du comportement et, rarement des tentatives de suicide et des suicides ont été rapportés chez des patients traités par Roaccutane®. Une attention particulière devra être portée aux patients présentant des antécédents de dépression. En cas d'apparition de signes de dépression chez les patients traités par Roaccutane®, l'arrêt immédiat du traitement devra être envisagé et un traitement approprié devra être entrepris" <u>Modification rubrique « Effets Indésirables » :</u> "de rares observations de troubles neuropsychiques ont été signalées (troubles du comportement, syndrome dépressif, crises convulsives, tentative de suicide, suicides)"	<u>Rubrique « Précautions d'emploi » :</u> « en cas d'antécédent de dépression, il est impératif de prévenir votre médecin. En cas d'apparition de signes de dépression pendant le traitement (troubles du sommeil, troubles du comportement,), il est impératif de prévenir votre médecin. Celui-ci pourra évaluer les troubles que vous présentez et ainsi juger de la nécessité de poursuivre le traitement. » <u>Rubrique « Effets Indésirables » :</u> « rares troubles neuro-psychiques : troubles du comportement, syndrome dépressif, convulsions, suicide ou tentative de suicide. »
2004	Rectificatif d'AMM du Roaccutane® et ses génériques, suite à la réévaluation Européenne (Vidal 2005) : <u>Modification rubrique « Mises en garde et précautions d'emploi » :</u> « Des dépressions, des symptômes psychotiques, rarement des tentatives de suicides et des suicides ont été rapportés chez des patients traités par isotrétinoïne (voir rubrique effets indésirables). Une attention particulière doit être portée aux patients présentant des antécédents de dépression et une surveillance des éventuels signes de dépression doit être effectuée chez tous les patients avec recours à un traitement approprié si nécessaire. L'interruption de l'isotrétinoïne peut cependant être insuffisante pour maîtriser les symptômes et un bilan psychiatrique ou psychologique complémentaire peut alors être nécessaire. » <u>Modification rubrique « Effets Indésirables » :</u> Troubles psychiatriques : Rare (> 1/10 000, < 1/1000) Dépression. Très rare (< 1/10 000) Troubles du comportement, manifestations psychotiques, tentatives de suicide, suicide.	<u>Rubrique « Mises en garde et Précautions d'emploi » :</u> « En cas d'antécédents de dépression, vous devez prévenir votre médecin. De rares cas de dépression et de symptômes psychotiques, de très rares cas de tentatives de suicide et de suicides ont été rapportés chez des patients traités par isotrétinoïne. Si vous ressentez des signes de dépression, il est indispensable d'en informer votre médecin. Lui seul pourra évaluer les troubles que vous présentez et décider de l'arrêt du traitement. L'arrêt de XXX n'étant pas toujours suffisant pour faire régresser les symptômes, un avis psychiatrique ou psychologique ultérieur peut être nécessaire. <u>Rubrique « Effets Indésirables graves » :</u> « Effets psychiatriques : Rarement, des patients recevant de l'isotrétinoïne ont ressenti une dégradation de leur humeur. De rares cas de dépression et de très rares cas de suicide, de tentative de suicide, de troubles du

		comportement et de syndromes psychotiques ont été rapportés. Dans la mesure où la dépression, tout comme d'autres affections psychiatriques, peut être chronique et héréditaire, il importe de préciser à votre médecin si vous-même ou un membre de votre famille, souffrez ou avez souffert d'un quelconque trouble mental. Il est essentiel que vous lui signaliez aussi tout signe de dépression apparu sous isotrétinoïne. »
2005-2006	<p>Rectificatif d'AMM du Roaccutane® (Vidal 2006) puis en 2006 pour les génériques, suite à une nouvelle révision de l'information :</p> <p><u>Rubrique « Mises en garde et Précautions d'emploi » :</u></p> <p>« des cas de dépressions, dépression aggravée, d'anxiété, de tendance agressive, de changement d'humeur, de symptômes psychotiques et de très rares cas d'idées suicidaires, de tentatives de suicides et de suicides ont été rapportés chez des patients traités par isotrétinoïne (voir rubrique effets indésirables). Une attention particulière doit être portée aux patients présentant des antécédents de dépression et une surveillance des éventuels signes de dépression doit être effectuée chez tous les patients avec recours à un traitement approprié si nécessaire. L'interruption de l'isotrétinoïne peut cependant être insuffisante pour maîtriser les symptômes et un bilan psychiatrique ou psychologique complémentaire peut alors être nécessaire. »</p> <p><u>Modification rubrique « Effets Indésirables » :</u></p> <p>Troubles psychiatriques :</p> <p>Rare (> 1/10 000, < 1/1000) Dépression, dépression aggravée, tendance agressive, anxiété et changements d'humeur</p> <p>Très rare (< 1/10 000) Troubles du comportement, manifestations psychotiques, tentatives de suicide, suicide.</p>	<p><u>Rubrique « Mises en garde et Précautions d'emploi » :</u></p> <p>« En cas d'antécédents de dépression, vous devez prévenir votre médecin. De rares cas de dépression, d'aggravation de la dépression, d'anxiété, de changement d'humeur, de symptômes psychotiques, et de très rares cas de pensées suicidaires, de tentatives de suicide et de suicides ont été rapportés chez des patients traités par isotrétinoïne. Si vous souffrez d'un quelconque trouble mental, ou si vous ressentez des signes de dépression en prenant XXX, comme une sensation de tristesse sans raison, des crises de larmes, des difficultés de concentration ou un éloignement de la vie sociale ou familiale, il est indispensable d'en informer votre médecin. Lui seul pourra évaluer les troubles que vous présentez et décider de l'arrêt du traitement. L'arrêt de XXX n'étant pas toujours suffisant pour faire régresser les symptômes, un avis psychiatrique ou psychologique ultérieur peut être nécessaire.</p> <p><u>Rubrique « Effets Indésirables graves » :</u></p> <p>« Effets psychiatriques : Rarement, certains patients recevant de l'isotrétinoïne ou peu de temps après l'arrêt de l'isotrétinoïne sont devenus déprimés ou ont ressenti une aggravation de leur dépression, ou ont développé d'autres troubles mentaux importants. Ces troubles se traduisent par des symptômes tels que tristesse, anxiété, changement d'humeur, crises de larmes, irritabilité, perte de plaisir ou d'intérêt dans des activités sociales ou sportives, excès ou perte de sommeil, changements de poids ou d'appétit, baisse de la performance scolaire ou au travail, troubles de concentration. Très rarement, des patients déjà déprimés peuvent ressentir une aggravation de leur dépression. Dans de très rares cas, certains patients recevant de l'isotrétinoïne ont</p>

	<p>eu des pensées d'autodestruction ou ont envisagé de mettre fin à leur vie (idées suicidaires). Certains ont même essayé de se suicider et quelques uns y sont parvenus. On a rapporté que certains de ces patients n'avaient pas semblé déprimés.</p> <p>Dans la mesure où la dépression ou toute autre affection mentale sont des troubles médicaux fréquents et peuvent être provoqués par plusieurs facteurs différents, il est important de signaler à votre médecin si vous avez déjà présenté un trouble mental incluant la dépression, un comportement suicidaire, ou des psychoses.</p> <p>Une psychose signifie une perte de contact avec la réalité, comme entendre des voix ou voir des choses qui n'existent pas. Signalez à votre médecin si vous prenez des médicaments pour un de ces symptômes. Si vous pensez que vous développez un de ces symptômes, vous devrez contacter votre médecin tout de suite. Il vous conseillera peut-être d'arrêter l'isotrétinoïne.</p> <p>Cependant, l'arrêt de l'isotrétinoïne peut ne pas être suffisant pour soulager vos symptômes et vous pourriez avoir besoin d'une aide supplémentaire organisée par votre médecin.</p>
--	---

Figure 23 : Evolution du RCP et de la notice patient de l'isotrétinoïne [89]

II. Effets psychosociaux de l'acné [90]

L'acné que l'on retrouve le plus souvent au niveau du visage, et donc visible, va être à l'origine d'un retentissement négatif sur la vie psychique du patient. L'altération de l'image corporelle (perte de l'image idéale que l'on peut avoir de soi), de l'estime de soi (causée par les railleries) et donc de l'image de soi peut être un facteur aggravant des affects dépressifs « normaux » à l'adolescence.

On retrouvera chez ces patients une diminution de l'estime de soi, un sentiment de colère, de honte, de frustration corrélée à la sévérité de l'acné. Il n'est pas rare de constater une gêne dans les relations avec les autres personnes liée au sentiment d'être jugé, ce qui provoquera une moindre assurance dans la présentation du patient.

Tout cela se caractérise par des situations de retrait et d'écartement, de camouflage (maquillage), de tentative de contrôle par manipulation de lésions. Ces effets néfastes de l'acné sur le comportement du patient montrent que les troubles dépressifs et anxieux sont conjointement décrites à l'acné.

III. Implication de l'isotrétinoïne dans la survenue d'un syndrome dépressif [91]

Avant de développer ce paragraphe, il convient de rappeler la définition de la dépression.

Pour être sûr d'être face à un patient présentant une dépression, il existe des signes caractéristiques :

- Les signes majeurs :

le patient doit en présenter au moins 2 pendant une durée d'au moins 15 jours :

- perte d'intérêt ou de plaisir pour des activités habituellement agréables
- humeur dépressive pendant toute la journée et pas influencée par les circonstances: tristesse permanente
- fatigue, apathie, réduction de l'énergie très importante (pas toujours présent : on peut avoir des patients déprimés mais hyperexcités)

- Les signes mineurs :

le patient doit en présenter au moins 1 pour atteindre 4 symptômes au total (majeurs + mineurs) :

- perte de la confiance en soi ou de l'estime de soi (le patient se sent inutile, se dévalorise)
- sentiments injustifiés de culpabilité excessive ou inappropriée
- pensées de mort, idées suicidaires récurrentes (Pb : beaucoup d'antidépresseurs [ATD] entraînent le passage à l'acte au début du traitement par levée de l'inhibition suicidaire)
- diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer : grosses difficultés de travail, troubles de l'idéation (= le patient a du mal à exprimer ses idées par la parole)
- modification de l'activité psychomotrice (agitation ou ralentissement de l'activité)
- perturbation du sommeil : souvent le patient a des gros problèmes pour s'endormir (2-3h) et même s'il s'endort, il a beaucoup de mal à faire une nuit complète : réveil précoce et problèmes pour se rendormir
- modification de l'appétit et modification pondérale correspondante (souvent perte d'appétit, plus rarement : problèmes de boulimie)

- Autres signes pouvant accompagner la dépression :

- anxiété
- délire, hallucinations : on s'oriente vers les troubles bipolaires (alternance phase de dépression et phase d'excitation = « psychoses maniacodépressives »)

- diminution de la libido

Nous avons vu ci-dessus que l'acné seule, par son impact physique et psychique, peut entraîner des troubles dépressifs. [92] [93]

On peut également noter que l'acné (cf épidémiologie) touche essentiellement les adolescents. Il est important d'évoquer cela ; en effet, dans toute adolescence, il existe un risque de bascule, de menace dépressive lié au travail psychique séparation-individuation, à ce deuil de l'enfance qui marque la rupture d'un corps enfantin et stable à un corps transformé physiquement et sexuellement. Cette rupture explique les variations de l'humeur, les angoisses de séparation, certaines conduites d'opposition (violence) et des conduites addictives (alcool, drogue) pour combler le manque.

A noter, il est primordial de différencier ces affects dépressifs « normaux » à l'adolescence car ils sont passagers et fugaces, des troubles chroniques en particulier des épisodes dépressifs majeurs pourvoyeurs de passage à l'acte suicidaire pourtant élevé (6,5 % des élèves de l'enseignement secondaire ont fait une tentative de suicide et l'incidence des décès par suicide est de 7,6 pour 100 000 habitants parmi les 15–24ans).

Depuis la lancée du traitement de l'acné par l'isotrétinoïne, le rôle de ce dernier dans la survenue de troubles psychiatriques est discuté. Cette discussion est devenue une tempête médiatique lorsque des cas de suicide sont survenus durant la prise d'isotrétinoïne ou suite à cette prise, sans qu'aucun lien de cause à effet ne soit clairement établi.

Dans un article, Jon Anders Halvorsen et al. ont questionné 3775 adolescents. Parmi ceux-ci, 493 ont déclarés la présence d'une acné nécessitant une prise en charge médicamenteuse. 10,9% des sujets ont rapporté des idées suicidaires :

- 9,5% de ceux qui n'avaient pas d'acné ou une légère acné
- 18,6% de ceux qui avaient une acné modérée
- 24,1% de ceux qui avaient une acné substantielle

Les auteurs en ont conclu qu'une augmentation d'idées suicidaire est liée à l'acné, le traitement ne jouant probablement aucun rôle. [94]

Dans un article, Anders Sundström et al. ont réalisé une étude sur une cohorte de 5756 patients âgés de 15 à 49 ans qui avaient été traités par isotrétinoïne. Une augmentation du risque de tentative de suicide était notée jusqu'à six mois après la fin du traitement par isotrétinoïne. Mais ce risque était aussi accentué avant le début du traitement et un risque supplémentaire engendré par l'isotrétinoïne ne pouvait pas être retenu.[95]

Dans un article, Emily Mac Grath et al. ont réalisé une étude prospective sur les effets de l'isotrétinoïne au niveau de la qualité de vie et des symptômes dépressifs. L'étude était de plus petite envergure car elle touchait que 65 cas sous isotrétinoïne, 31 sous antibiotique et 94 témoins pendant 3 mois.

La qualité de vie était nettement améliorée chez les patients sous isotrétinoïne, surtout s'ils avaient des symptômes dépressifs sévères avant le début du traitement. Aucune aggravation dépressive n'a été déclarée. [96]

La plus récente étude, celle d'Azoulay et collaborateurs, est la seule à montrer une augmentation significative des dépressions chez des patients traités par isotrétinoïne orale. Cependant cette étude présente de nombreuses limites méthodologiques qui restreignent la portée des principaux résultats.

On peut ainsi dire que l'adolescence est une période de fragilité psychique au cours de laquelle les troubles psychiques sont transitoires mais très fréquents. L'acné elle-même, par l'altération de l'image corporelle, de la qualité de vie et la blessure narcissique qu'elle induit, est à l'origine de troubles psychiques. Ces derniers peuvent d'ailleurs eux-mêmes favoriser les poussées d'acné. Si des suicides surviennent chez des patients traités par isotrétinoïne pour une acné, ils ne sont pas nécessairement liés au traitement.

IV. Evaluation et suivi psychologique des patients [92][97]

Il est donc primordial de suivre ces patients lors de la mise en place du traitement sous isotrétinoïne, tout au long du traitement et également après celui-ci.

Il est donc important :

- de repérer dans leur intensité et leur répétition ces affects de nature dépressive que sont : l'ennui (manque d'intérêt, fatigue), la morosité (« rien ne sert à rien »), le regard dévalorisant porté sur soi-même (faible estime, indignité, ruminations sur la culpabilité) pour évaluer le risque. Il faut souligner que l'auto-dévalorisation est un symptôme-type de l'état dépressif ; la mesure de l'estime de soi est corrélée à la dépression ;
- de s'inquiéter si les signes apparaissent importants et surtout s'ils sont différents par rapport à l'état antérieur ;
- d'interroger l'adolescent sur d'éventuels sentiments de désespoir ou idées suicidaires.

Afin de prévenir cette dépression, le dermatologue se doit dans une rencontre attentive, empathique, de repérer les signes cliniques en faveur d'un trouble dépressif, de s'enquérir des antécédents et des éventuels conflits familiaux, de rechercher des conduites à risque (notamment des addictions), de donner éventuellement des conseils sur « l'hygiène de vie » (alimentation, sommeil, exercice physique) si celle-ci paraît très perturbée et d'adresser si besoin à des pédopsychiatres ou des psychiatres d'adultes pour évaluer la meilleure approche thérapeutique (psychothérapies et/ou psychotropes).

Le suivi très régulièrement rapproché des patients acnéiques sous isotrétinoïne est une opportunité de repérage des changements de l'humeur. N'oublions pas que l'adolescent ne parlera pas de dépression ou de suicide si on ne le questionne pas

Enfin, pour aider les professionnels de santé, il existe un nouvel outil à savoir ADRS Adolescent Depression Rating Scale.

L'ADRS est un nouvel instrument. Cet outil de mesure de l'intensité dépressive est destiné spécifiquement aux adolescents de 13 à 20 ans. Il a été développé à partir de la singularité des expressions de la dépression chez l'adolescent. Lors d'une

phase qualitative approfondie, des psychiatres d'adolescents et des patients ont été interviewés afin de décrire l'expérience dépressive de l'adolescent. À partir de cette phase, la construction de l'outil, c'est-à-dire la rédaction des items s'est faite avec un groupe de cliniciens experts jusqu'à obtention d'un consensus sur la formulation et les nuances d'intensité. L'ADRS existe dans une version destinée au patient de 10 items en oui/non, et une version destinée au clinicien de 10 items en 6 niveaux d'intensité (0 à 6). À l'issue de l'étude de validation en France, Belgique et Suisse, sur un échantillon de 409 adolescents, nous retiendrons les deux facteurs de l'ADRS, qui explore d'une part un facteur émotionnel à travers l'irritabilité, l'envahissement par le vécu dépressif, la perception de soi, les idées de mort, le sommeil, ainsi que la perception empathique du clinicien, et d'autre part un facteur tourné vers l'investissement du monde extérieur à partir de l'investissement de la scolarité, des activités non scolaires, des relations, et le ralentissement psychique. La validité interne est élevée ($> 0,8$, pour les deux versions), la validité discriminante est également bonne. Cet outil dimensionnel prometteur, facile d'utilisation, est destiné au repérage de l'expérience dépressive et à la mesure d'intensité de la dépression auprès d'adolescents pour lesquels jusqu'ici il n'existait aucun instrument spécifique ;

⇒

L'échelle ADRS (questionnaire en 10 questions) utilisable pour une auto-administration auprès de jeunes âgés de 13 à 20 ans, explore les symptômes du champ de la dépression : état émotionnel, manifestations non émotionnelles et fonctionnement social, exprimés selon les verbatim de patients. Le score d'ADRS, compris entre [0-10], permet l'identification d'un risque de dépression, modéré pour une valeur >4 et < 8 , ou important pour un score >8 .

L'ADRS est ici utilisée comme une variable qualitative, décrivant un risque de dépression au seuil >4 .

Je coche « vrai » si la phrase correspond à ce que je vis, ou « faux » si elle ne correspond pas.

1. Je n'ai pas d'énergie pour l'école, pour le travail
2. J'ai du mal à réfléchir
3. Je sens que la tristesse, le cafard me débordent en ce moment
4. Il n'y a rien qui m'intéresse, plus rien ne m'amuse
5. Ce que je fais ne sert à rien
6. Au fond, quand c'est comme ça, j'ai envie de mourir
7. Je ne supporte pas grand chose
8. Je me sens découragé(e)
9. Je dors très mal
10. A l'école, au boulot, je n'y arrive pas

d. Conditions de prescription et de délivrance [98][99][100]

I. Introduction

Comme tout médicament, l'isotrétinoïne est soumis à des conditions particulières de prescription et de délivrance. D'une manière schématique, les différents médicaments sont classés ; ainsi on retrouve :

- Les médicaments non listés qui sont en vente libre sans ordonnance
- Les médicaments listés sur prescription médicale :
 - ❖ Liste 1 représentant les médicaments toxiques dans des conditions normales d'utilisation

- ❖ Liste 2 qui sont les médicaments dangereux dans les conditions anormales d'utilisation
- ❖ Liste des stupéfiants renfermant les substances psychotropes capable de provoquer une dépendance et des effets délétères sur la santé psychique et physique.

Les médicaments listés ne sont délivrables que sur prescription médicale ; par ailleurs, on dénombre cinq catégories de prescription restreinte à savoir :

- Prescription réservée à l'usage hospitalier
- Prescription hospitalière
- Prescription initiale hospitalière
- Prescription réservée à certains spécialistes
- Prescription nécessitant une surveillance particulière durant le traitement

En ce qui concerne l'isotrétinoïne, ce médicament fait partie de la liste 1 et nécessite une surveillance particulière durant le traitement.

II. Conditions de prescription

Comme tout médicament étant classé liste 1, la prescription doit être rédigée après examen du malade sur une ordonnance et doit indiquer lisiblement

- Nom, qualité et le cas échéant, la qualification, le titre ou la spécialité du prescripteur, son adresse, sa signature, la date à laquelle l'ordonnance a été rédigée.
- Dénomination du médicament prescrit ou le principe actif du médicament désigné par sa dénomination commune, la posologie ainsi que le mode d'emploi.
- La durée du traitement, le nombre d'unité de conditionnement et le cas échéant, le nombre de renouvellement de la prescription
- Lorsqu'elle est destinée à la médecine humaine, les noms et prénoms, sexe et âge du malade et si nécessaire, la taille ainsi que son poids.

1 Informations prescripteur
 Nom - prénom - Qualité
 Qualification, titre ou spécialité
 Adresse
 Si ordonnance hospitalière, le nom de l'établissement ou du service de santé
 Numéro identification (Adeli ou RPPS)

2 Date de rédaction de l'ordonnance

3 Informations patient
 Nom - Prénoms - Sexe - Age
 Taille et poids si nécessaire

4 Informations prescription
 • Dénomination du médicament
 • Posologie et mode d'emploi
 • Durée du traitement
 - si hypnotique : 2 ou 4 semaines maximum selon la spécialité délivrée
 - si anxiolytique : 12 semaines maximum;
 • Nombre de renouvellement le cas échéant.

5 Signature du prescripteur

Figure 24 : Ordonnance-type

Une prescription relevant des listes 1 ne peut être réalisée pour une durée de traitement supérieure à 12 mois (durée maximale de validité d'une ordonnance).

III. Conditions de délivrance

Les pharmaciens ne sont autorisés à effectuer la 1^{ère} délivrance de ces médicaments que sur présentation d'une ordonnance datant de moins de trois mois.

La délivrance d'un médicament relevant de la liste 1 ne peut être renouvelée que sur indication écrite du prescripteur précisant le nombre de renouvellement ou la posologie accompagnée de la durée du traitement.

De plus, il ne peut être délivré en une seule fois une quantité de médicament correspondant à une durée de traitement supérieure à 4 semaines (28 jours) ou à un mois de trente jours selon le conditionnement.

Etant hautement tératogène et embryotoxique, ce traitement est contraint à des règles strictes de prescription.

Depuis 2004, un programme de prévention de grossesse a été instauré au sein des pays membres de l'Union Européenne. A l'aide de ce programme, la patiente en âge de procréer comprend :

- Le risque tératogène et la nécessité de consulter rapidement en cas de risque de grossesse
- La nécessité d'effectuer un test de grossesse avant le début du traitement, chaque mois pendant le traitement, et cinq semaines après la fin du traitement.
- La nécessité d'une contraception efficace, ininterrompue, débutant un mois avant le début de grossesse, se poursuivant pendant le traitement et se prolongeant jusqu'à un mois après le traitement.

Avant l'instauration du traitement, une discussion entre patiente et médecin doit être établie même si la patiente pense qu'une grossesse est peu probable.

(Annexe 6)(Annexe 7)

Malgré ce programme de prévention, l'ANSM a décidé de renforcer les mesures du programme de prévention des grossesses par la mise à disposition du carnet patiente pour toutes les patientes en âge de procréer.

En effet, on a constaté une hausse de 30% de l'incidence des grossesses.

Les principales causes de survenue de ces grossesses sont l'absence de contraception, l'utilisation d'un moyen de contraception peu efficace ou encore une mauvaise observance de la contraception.

De plus, une analyse des prescriptions d'isotrétinoïne a mis en évidence des anomalies dans la mesure où ces médicaments étaient prescrits et/ou délivrés sans qu'un test de grossesse n'ait été réalisé au préalable.

Ce carnet patient est distribué depuis 2009 par les 4 laboratoires commercialisant l'isotrétinoïne.

Avant l'instauration du traitement, le médecin note sur ce carnet la méthode de contraception, la date de début ainsi que les dates du prochain rendez-vous ainsi que celles du test sérologique.

En ce qui concerne la délivrance, le pharmacien se doit de respecter certaines règles à savoir :

- Délivrance dans les 7 jours maximum suivant la prescription
- Vérification de la négativité du test de grossesse inscrit sur le carnet patient et réalisé dans les 3 jours précédant la visite médicale
- Niveau de la patiente évalué par le médecin
- Contraception efficace mise en place au moins 1 mois avant le début du traitement indiqué par le prescripteur.

Le pharmacien doit apposer sur le carnet patiente le nom du médicament, la date de délivrance ainsi que le tampon de la pharmacie.

Le carnet patiente est donc un outil phare dans la mesure où la patiente doit le présenter systématiquement à chaque consultation et lors de chaque délivrance

e. Rôle du pharmacien d'officine

I. Mise en place d'une procédure qualité d'aide à la délivrance

Les conditions de délivrance de l'isotrétinoïne, vu précédemment, sont particulières et demandent une connaissance parfaite du traitement par le pharmacien.

Cela va sans dire que l'oubli d'un point à surveiller lors de la délivrance peut être dramatique, au vu des risques tératogènes de ce médicament.

La mise en place dans l'officine d'une fiche synthétique résumant les points importants lors de la délivrance peut s'avérer pratique.

Le tableau ci-dessous peut ainsi améliorer et aider le pharmacien devant une prescription d'isotrétinoïne :

Tableaux de suivi des patients

Suivi chez la femme

Modalité de prescription	Avant la prescription	1 ^{ère} prescription d'isotrétinoïne	1 ^{er} mois	2 ^{ème} mois	3 ^{ème} mois	Nième mois	1 mois après arrêt	5 semaines après traitement
Remise d'informations aux patientes								
Notice	•							
Brochure sur la contraception associée à un traitement par isotrétinoïne	•							
Formulaire d'accord de soins	•							
Formulaire d'accord de soins		•						
Signature								
Evaluation de la compréhension		•	•	•	•	•	•	
Contraception efficace (1)	•	•	•	•	•	•	•	
Tests de grossesse (2),(3) Vérification de la négativité du test prescrit le mois précédent		•	•	•	•	•		•
Prescription	•	•	•	•	•	•		

Dosage des transaminases, cholestérol, TG (4) prescription du dosage vérification de la normalité	•	• •	•			(4) • Tous les 3 mois		
Examen clinique	•		•	•	•	•		

(1) Au minimum, 1 méthode de contraception efficace ininterrompue. Préférentiellement, 2 méthodes complémentaires de contraception, incluant 1 méthode mécanique

(2) 1er test : test de grossesse (recherche hCG plasmatiques) à faire le 2ème ou 3ème jour du cycle menstruel

(3) Tous les tests suivants : tests de grossesse (recherche hCG plasmatiques) mensuels à réaliser dans les 3 jours précédant la consultation

(4) Dosages à réaliser tous les 3 mois en suivi, sauf lorsque des circonstances médicales particulières justifient des contrôles plus fréquents

Suivi chez l'homme

Modalités de prescription	Avant la prescription	1 ^{ère} prescription	Après 1 mois à dose max	Tous les 3 mois
Notice d'information remise	•			
Dosage des transaminases, cholestérol, TG (4) prescription du dosage vérification de la normalité	•	• •	•	•
Examen clinique	•		•	•

(4) Dosages à réaliser tous les 3 mois en suivi, sauf lorsque des circonstances médicales particulières justifient des contrôles plus fréquents

II. Le pharmacien : garant de la sécurité des patients

Le pharmacien va jouer un rôle important dans le suivi d'un patient sous isotrétinoïne. Il représente l'un des acteurs majeurs de l'éducation thérapeutique du patient mais aussi de son entourage.

L'éducation thérapeutique a pour but d'aider le patient à mieux vivre avec sa maladie et d'éviter les complications liées à cette maladie. Son objectif est de permettre l'acquisition par le patient et son entourage de compétences et de connaissances sur sa pathologie. Cette appropriation de compétences par le patient nécessite un suivi personnalisé. L'éducation thérapeutique est donc un processus d'accompagnement du patient dans son apprentissage qui ne se substitue pas aux soins, mais s'effectue en parallèle, afin de rendre le patient capable de vivre de façon optimale avec sa maladie.

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

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

Le pharmacien a un rôle important à jouer dans l'information, la prévention et le dépistage des maladies. Il peut s'y impliquer notamment en :

- participant aux campagnes de sensibilisation et d'information sur des sujets de santé publique ;
- transmettant des informations scientifiquement validées sur les moyens de prévention, sur les maladies, ... en ayant le souci de délivrer un message adapté et

accessible au public. La remise personnalisée de brochures d'information peut être très utile pour renforcer le(s) message(s) ;

- relayant les campagnes de dépistage des maladies ;
- repérant les personnes à risque et les orientant vers une consultation médicale.

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

Pour adhérer à la proposition de traitement, le patient doit comprendre les mécanismes de sa maladie, l'action de ses médicaments, les bénéfices escomptés et les effets indésirables potentiels. **Le contenu des informations doit être adapté pour répondre aux besoins d'information du patient.** Il convient d'évaluer au préalable ce que le patient sait au sujet de sa maladie et de son traitement en vue de renforcer ou rectifier les données comprises par le patient. L'utilisation de différents outils (dessin, schéma, brochure d'information ou explicative, notice, ...) peut s'avérer utile pour faciliter la compréhension du patient. Il est important de s'assurer de cette dernière en demandant au patient de reformuler ce qu'il a retenu des informations transmises.

- **Promouvoir le bon usage du médicament**

Lors de la dispensation, le pharmacien s'attachera notamment à :

- Expliquer les modalités de prise des médicaments et vérifier la bonne compréhension du schéma de prise ;
- Apprendre au patient à "gérer" les effets indésirables : éduquer le patient à la reconnaissance des effets indésirables, informer sur les moyens de diminuer le risque de leur survenue, expliquer la conduite à tenir s'ils surviennent et s'assurer de la bonne compréhension du patient ;
- Faciliter l'organisation pratique de la prise des médicaments : élaborer avec le patient un plan thérapeutique personnalisé clair et détaillé (opérationnel) en intégrant au mieux ses contraintes et ses habitudes de vie, aider le patient à adapter ses prises de médicament(s) dans des situations particulières (gestion du décalage horaire, d'un oubli de prise, ...).

- **Soutenir et accompagner les patients**

Du fait de son accessibilité, de la fréquence des contacts et de la bonne connaissance des patients (et de leur environnement), le pharmacien occupe une place privilégiée pour les accompagner dès l'annonce du diagnostic, au moment de la mise en route du traitement et tout au long de leur prise en charge. Il représente un soutien pour le patient (et ses proches), en particulier en cas de difficultés liées aux traitements, de survenue d'une complication ou d'un événement majeur intervenant dans la vie du patient, de chute de motivation ou de confiance en soi et/ou envers les propositions de soins envisagées. Il s'agit notamment de :

- Encourager le patient à exprimer ses inquiétudes, ses doutes et/ou ses difficultés éventuels liés à la maladie et à son traitement, sans les minimiser ;
- Etre disponible et à son écoute, sans le juger ;
- Faire preuve d'empathie ;
- Porter de l'intérêt au patient, sans ingérence ;
- Valoriser tous les efforts réalisés par le patient (même minimes) ;
- Orienter si besoin le patient vers une association de patients et/ou une structure d'éducation thérapeutique.

Le pharmacien doit effectuer la prise en charge de la réalisation pratique de la prescription médicale ou orienter vers un dermatologue lorsque le patient n'a jamais consulté. Ses connaissances de la pathologie sur le plan pathogénique, clinique, thérapeutique et dermocosmétique doivent donc être précises afin d'orienter et de conseiller au mieux le patient acnéique.

Le pharmacien doit garder à l'esprit qu'il est le dernier professionnel de santé que le patient va consulter avant la prise de son traitement ; il se doit ainsi d'être vigilant et d'avoir une bonne connaissance sur le sujet pour répondre aux éventuelles questions. Il doit connaître de façon précise les conditions de délivrance mais également les conditions de prescription pour s'assurer que le patient peut prendre son traitement en toute sécurité.

Il aura un rôle de suivi tout au long du traitement, d'écoute pour repérer un changement éventuel de comportement.

Le pharmacien doit particulièrement insister sur certains points. Par exemple, il doit préciser aux patients qu'ils ne doivent, en aucune manière, conseiller ou donner ce médicament à une personne de leur entourage. De plus, il faut insister sur le fait que l'achat de ce médicament sur internet est à proscrire. Si le patient possède des capsules dont il ne va pas se servir, il faut impérativement les amener dans son officine.

Enfin, ce pharmacien possède à sa disposition divers outils pour l'accompagner dans sa démarche de délivrance d'isotrétinoïne tels que :

- Le CRAT (Centre de Référence sur les Agents Tératogènes)
- Le site www.meddispar.fr
- Le site www.thériaque.org

Conclusion

L'acné se définit comme étant une dermatose chronique du follicule pilo-sébacé qui survient principalement lors de l'adolescence.

L'acné est une pathologie multi-factorielle ; en effet, dans la genèse des lésions élémentaires de l'acné interviennent essentiellement trois facteurs à savoir l'hyperséborrhée, l'hyperkératinisation, ainsi les activités de la flore microbienne.

Dans cette pathologie, les lésions sont souvent associées et sont de gravité et d'étendue variables. Ainsi, on retrouve chez ces patients des lésions telles que des comédons ouverts ou fermés, des papules, des pustules, des nodules ou encore des kystes.

Leurs localisations sont variables, on les retrouve essentiellement sur le visage, le cou, le torse, les épaules, le dos.

Des formes étiologiques particulières de l'acné sont présentes ; on peut citer l'acné iatrogène, l'acné exogène ou encore l'acné excoriée.

Les moyens thérapeutiques sont variables et différent selon l'intensité de la pathologie. Des traitements locaux (peroxyde de benzoyle, rétinoïde topique, antibiotiques locaux) peuvent être prescrits pour traiter l'acné légère ou modérée. On peut les trouver associer aux traitements per os pour traiter l'acné modérée ou grave. Les traitements généraux (antibiotique, isotrétinoïne) seront prescrits, quant à eux, en deuxième intention lorsque les traitements topiques s'avèrent insuffisants.

Parmi ces traitements, j'ai décidé de m'intéresser à l'isotrétinoïne, molécule qui fait polémique. L'isotrétinoïne possède une place importante au sein du traitement contre l'acné, elle trouve son indication dans l'acné nodulo-kystique ou conglobata ainsi que dans celles ayant résisté à un traitement classique d'au moins trois mois.

Cette molécule est très controversée dans la mesure où des cas de suicides ont été signalés durant le traitement ; conduisant à une évolution du RCP et de la notice patient.

De plus, en raison de son puissant effet tératogène, les conditions de prescription et de délivrance sont très strictes chez la femme en âge de procréer. Il est nécessaire d'effectuer un test de grossesse avant le début du traitement, chaque mois pendant le traitement et cinq semaines après la fin de celui-ci. Une contraception ininterrompue et efficace est obligatoire. Pour permettre un meilleur suivi, un carnet patiente a été mis en place.

Le pharmacien joue un rôle majeur lors de la délivrance de ce traitement au vu des risques encourus avec ce médicament. Il devra s'assurer que la délivrance ait lieu dans les sept jours maximum suivant la prescription tout en s'assurant de la négativité du test de grossesse. Il devra également remplir le carnet patiente et questionner le patient sur d'éventuels effets indésirables (sécheresse des muqueuses, douleurs musculaires). Son rôle consiste également que le patient réalise la surveillance des enzymes hépatiques, des lipides sanguins.

On peut également évoquer de nouvelles approches thérapeutiques, on peut citer la mise en lumière d'un processus de cicatrisation par lequel certaines cellules immunitaires spécifiques contribuant à guérir les plaies. En effet, des scientifiques de l'Institut de recherche Scripps (TSRI), centre américain, spécialisé dans la recherche en biologie et chimie annoncent l'identification d'une molécule prometteuse ouvrant les portes d'une nouvelle défense contre les lésions de la peau et permettrait de concevoir de meilleurs traitements pour les personnes ayant des difficultés à cicatriser. [101]

Ceci permettrait aux patients acnéiques avec cicatrice d'éviter la prise d'isotrétinoïne qui est source de multiples contraintes surtout chez la femme.

J'espère par ce travail, avoir contribué à une meilleure prise en charge à l'officine des patients souffrant d'acné, en particulier sous isotrétinoïne.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Dreno B., Poli F., Epidemiology of acne. *Dermatology* 2003; 43 : 1042-1048
- [2] Annales de Dermatologie et de Vénéréologie ; 130, SUP (10) - 2003 ; 177-182
- [3] Daniel F., Dreno B., Poli F., Auffret N., Beylot C., Bodokh I., et al. Epidémiologie descriptive de l'acné dans la population scolarisée en France métropolitaine pendant l'automne 1996. *Ann Dermatol Vénéréol* 2000;127:273-238
- [4] Midoun-Mouaci N., L'acné, de la clinique au traitement, Paris, Med'Com, 2008, 159 pages.(Guide pratique de dermatologie.)
- [5] Chivot M., Poussées inflammatoires et aggravations d'acné sous isotrétinoïne orale *Ann. Dermatol. Venereol.* 2001 ; 128 : 224-228
- [6] <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/18/13/3571/F6.expansion.html> (consulté en aout 2013)
- [7] <http://dermato-info.fr/article/Acne> (consulté en janvier 2013)
- [8] Luton JP., Hautecouverture M., Physiologie et exploration des sécrétions de cortisol et d'androgènes de la glande cortico-surrénale. In: Paris Encycl Med Chir. Glandes, 10-014-B10, Ed. Elsevier: 1980; 1
- [9]http://www.alyabbara.com/livre_gyn_obs/images/testosterone_DHT_cyproterone.html (consulté en janvier 2014)
- [10] Burkhart C.G., Burkhart C.N., Expanding the microcomedone theory and acne therapeutics: *Propionibacterium* acnes biofilm produces biological glue that holds corneocytes together to form plug *J. Am. Acad. Dermatol.* 2007; 57 : 722-724
- [11] Isard O., Knol A.C., Castex-Rizzi N., Khammari A., Charveron M., Dréno B. Cutaneous induction of corticotropin releasing hormone by *Propionibacterium acnes* extracts *Dermatoendocrinol* 2009 ; 1 : 96-99
- [12] Zouboulis C.C. *Propionibacterium acnes* and sebaceous lipogenesis: a love-hate relationship? *J Invest Dermatol* 2009 ; 129 : 2093-2102
- [13] Herve N., et al, Les peaux jeunes à problèmes, Le moniteur des pharmacies et des laboratoires, 2004, cahier II, n° 2533.
- [14] Dreno B., Acné. EMC - Dermatologie 2002;1-11 [Article 98-820-A-10].
- [15] Revuz J., Acné juvénile polymorphe et acné de l'adulte. *Ann Dermatol Venereol* 2003 ; 130 :113-116
- [16] White G., Atlas en couleurs de dermatologie, Paris, Ed. Maloine, 2005, 387 pages.
- [17] Lorette G., Dermatologie pédiatrique, Ed. Wolters Kluwer France, 2007, 205 pages

- [18] Chivot M., Pawin H., Beylot C., Chosidow O., Dreno B., Faure M., et al. Cicatrices d'acné: épidémiologie, physiopathologie, clinique, traitement. Ann Dermatol Vénéréol 2006; 133 : 813-824
- [19] Annales de Dermatologie et de Vénéréologie ; 132, SUP (11-C2) - 2005 ; 75-88
- [20] <http://medicalpicturesinfo.com/cystic-acne/> (consulté en décembre 2013)
- [21] <http://www.operationalmedicine.org/ed2/GMOManual/clinical/Dermatology/Acne.htm> (consulté en décembre 2013)
- [22] <http://www.abimelec.com/acne.html> (consulté en mars 2013)
- [23] Layton AM., Henderson CA., Cunliffe WJ., A clinical evaluation of acne scarring and its incidence. Clin Exp Dermatol 1994 ; 19 : 303-308
- [24] Humbert P. Les formes sévères de l'acné. Ann Dermatol Vénéréol 2003 ; 130 :117-120
- [25] Plantin P. et la Société française de dermatologie pédiatrique ; Acne in the newborn and infants. Ann Dermatol Vénéréol 2008 ; 135 : 518-520
- [26] Krakowski A.C., Eichenfield L.F. Pediatric acne: clinical presentations, evaluation, and management. J. Drugs Dermatol. 2007 ; 6 : 589-593
- [27] Médecine thérapeutique / Pédiatrie ;10 , SUP (5) - 2007; 294-300
- [28] Jansen T., Burgdorf W.H., Plewig G. Pathogenesis and treatment of acne in childhood Pediatr. Dermatol. 1997 ; 14 : 17-21
- [29] Dreno B., L'acné, Ed. Wolters Kluwer France, 2002 - 120 pages
- [30] Lansac J., Le grand livre de ma grossesse, Ed. Eyrolles, 2011 - 482 pages
- [31] Tanzi EL., Alster TS., Treatment of atrophic facial acne scars with a dual-mode Er: YAG laser. Dermatol Surg 2002; 28: 551-555
- [32] Grosshans E. Les maladies des glandes sébacées, l'acné. In: Saurat JH, Grosshans E, Laugier P, Lachapelle JM, Ed. Dermatologie et maladies sexuellement transmissibles. Paris : Ed. Masson, 1999 : 732-742.
- [33] Kelly AP, Burns RE. Acute febrile ulcerative conglobate acne with polyarthralgia. Arch Dermatol 1971 ; 104: 182-187
- [34] Karvonen SL. Acne fulminans: report of clinical findings and treatment of twenty-four patients. J Am Acad Dermatol; 1993 ; 28 : 572-579
- [35] Kurokawa S, Tokura Y, Nham NX, et al.; Acne fulminans coexisting with pyoderma gangrenosum-like eruptions and posterior scleritis. J Dermatol ; 1996 ; 23 :37-41

- [36] Caulin C., Vidal recos : Recommandations et pratique : 125 stratégies thérapeutiques Issy-Les-Moulineaux. Ed. Vidal ; 2007,1415 pages
- [37] Denis Vital Durand, Claire Le Jeune, Guide pratique des médicaments Dorosz 2014 , Ed. Maloine 2014, 1908 pages
- [38] Auffret N., Traitement topique de l'acné ; Rev. Prat. 2002 ; 52 : 854-857
- [39] Dreno B., Antibiothérapie générale dans l'acné ; Rev. Prat. 2002 ; 52 : 841-843
- [40] <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Minocycline-restriction-d-utilisation-en-raison-d-un-risque-de-syndromes-d-hypersensibilite-graves-et-d-atteintes-auto-immunes-Lettre-aux-professionnels-de-sante> (consulté en aout 2013)
- [41] Leyden J, Levy S., The development of antibiotic resistance in Propionibacterium acnes. Ed. Cutis ; 2001; 67 (Suppl 2): 21-24
- [42] Faure M., Drapier-Faure E. Les traitements hormonaux. Ann. Dermatol. Venereol. 2003 ; 130 : 142-147
- [43] Procédure de suspension de l'AMM de Diane 35 et de ses génériques - Lettre aux professionnels de santé - (22/02/2013)
- [44] Diane 35 et ses génériques : remise sur le marché en France avec restriction de l'indication, modification des contre-indications et renforcement des mises en garde - Lettre aux professionnels de santé (13/01/2014)
- [45] Beylot C., Soins d'hygiène et accompagnement cosmétique. Thérapeutique Dermatologique, Médecine-Sciences, Ed. Flammarion ; 2001
- [46] Poli F. L'acné, les dermatologues, les cosmétiques et le visa PP. Ann Dermatol Vénéréol ; 2005 ; 132 : 629-631
- [47] <http://www.eau-thermale-avene.fr/visage/soins-specifiques/cleanance> (consulté en septembre 2013)
- [48] <http://www.vichy.fr/normaderm/gamme/r388.aspx> (consulté en septembre 2013)
- [49] <http://int.eucerin.com/products/dermo-purifyer> (consulté en septembre 2013)
- [50] <http://www.laroche-posay.fr/produits/besoins/purifier-la-peau-grasse-a-imperfections-cnd115.aspx> (consulté en septembre 2013)
- [51] <http://www.uriage.com/FR/fr/besoin/visage/eliminer-les-imperfections> (consulté en septembre 2013)
- [52] <http://ducray.com/fr/soins-de-la-peau/peaux-grasses-a-imperfections> (consulté en septembre 2013)

- [53] Boiron M., Roux F., Homéopathie et prescription officinale : 43 situations cliniques. Ed. Similia, 2008.
- [54] Sayous DJ., Le grand livre de l'homéopathie. Ed. Eyrolles. 2012 - 413 pages
- [55] Nogaret AS., La phytothérapie: Se soigner par les plantes. Ed. Eyrolles, 192 pages
- [56] Dion P., Phytothérapie et dermatologie: conseil à l'officine. 2011 – 294 pages
- [57] http://www.couleurnatureetsens.com/plantes-naturelles_7_bardane-racine-bio__zw100.html (consulté en février 2014)
- [58] Chaumont JP., Millet-Clerc J., Phyto-aromathérapie appliquée à la dermatologie. Ed. Lavoisier, 2011 - 263 pages
- [59] Scimeca D., Tétau M., Votre santé par les plantes: Le guide phyto utile pour toute la famille. Ed. Alpen, 2005 - 135 pages
- [60] Roux D., Conseil en aromathérapie. Ed .Wolters Kluwer France, 2008 - 187 pages
- [61] Bontemps M., Bontemps M., L'aromathérapie. Ed. Le cherche midi, 2011 - 157 pages
- [62] <http://www.encyclopedia-huiles-essentielles.fr/huile-essentielle-tea-tree-55> (consulté en février 2014)
- [63]http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/2aaf484140f71f17722f2ac2de6cd3ab.pdf (consulté en février 2014)
- [64] Zouboulis CC., Korge B., Akamatsu H., Xia LQ, Schiller S., Gollnick H., et al. Effects of 13-cis-retinoic acid, all-trans-retinoic acid and acitretinacitretin on the proliferation, lipid synthesis and keratin expression of cultured human sebocytes in vitro. J Invest Dermatol 1991 ; 96 : 792-797
- [65] Leyden JJ., McGinley K., Effect of 13-cis-retinoic acid on sebum production and Propionibacterium acnes in severe nodulocystic acne. Arch Dermatol Res., 1982 ; 272 : 331-337
- [66] Jones DH., Cunliffe WJ., King K., Treatment of Gram-negative folliculitis with 13-cis-retinoic acid. Br J Dermatol, 1982 ; 107 : 252-253
- [67] Brazzell RK., Vane FM., Ehmann CW., Colburn WA., Pharmacokinetics of isotretinoin during repetitive dosing to patients. Eur J Clin Pharmacol, 1983 ; 24 : 695-702
- [68] <http://helid.digicollection.org/en/d/Js2899f/8.1.3.1.html> (consulté en juillet 2013)

- [69] Plewig G., Nagner A., Nikoloski J., Landtholen M., Effects of two retinoids in animal experiments and after clinical application in acne patients: 13-cis- retinoic acid Ro 4-3780 and aromatic retinoid Ro 10-9359. In: Orfanos CE et al., Ed. Retinoids: advances in basic research and therapy. Ed. Berlin: Springer-Verlag, 1980 : 219-235
- [70] Strauss JS., Rapini RP., Shalita AR., Konecky E., Pochi PE., Comite H., Exner JH., Isotretinoin therapy for acne: results of a multicenter dose-response study. J Am Acad Dermatol, 1984 ;10 : 490-496
- [71] Lee J.W., Yoo, K.H., Park, K.Y., Han, T.Y., Li, K., Seo, S.J. and Hong, C.K., Effectiveness of conventional, low-dose and intermittent oral isotretinoin in the treatment of acne: a randomized, controlled comparative study. British Journal of Dermatology, 2011; 164 : 1369–1375
- [72] Agarwal US., Besarwal RK., Bhola K., Oral isotretinoin in different dose regimens for acne vulgaris: A randomized comparative trial. Indian J Dermatol Venereol Leprol, 2011 ; 77 : 688-694
- [73] McLane J., Analysis of common side effects of isotretinoin. J Am Acad Dermatol, 2001 ; 45 : 188-194
- [74] Kaymak, Y., Creatine phosphokinase values during isotretinoin treatment for acne. International Journal of Dermatology, 2008 ; 47: 398–401
- [75] Gustafson S., Vahlquist C., Sjoblom L., Eklund A., Vahlquist A., Metabolism of very low density lipoproteins in rats with isotretinoin (13-cis retinoic acid)-induced hyperlipidemia. J Lipid Res; 1990 ; 31 : 183-190
- [76] Vahlquist C., Lithell H., Michaelsson G., Selinus I., Vahlquist A., Vessby B., Plasma fat elimination tissue lipoprotein lipase activity and plasma fatty acid composition during sequential treatment with etretinate and isotretinoin. Acta Derm Venereol, 1987 ; 67 : 139-144
- [77] http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-02/statine_-_fiche_bum.pdf (consulté en avril 2013)
- [78] <http://sante-medecine.commentcamarche.net/contents/508-dyslipidemie-afssaps> (consulté en mars 2013)
- [79] Van Ditzhuijsen TJ., Van Haelst UJ., Van Dooren-Greebe RJ., Van de Kerkhof PC., Yap S., Severe hepatotoxic reaction with progression to cirrhosis after use of a novel retinoid (acitretin). J Hepatol, 1990 ; 11 : 185-188
- [80] <http://sante-medecine.commentcamarche.net/faq/1291-transaminases-sgot-sgpt> (consulté en février 2014)
- [81] <http://americanpregnancy.org/duringpregnancy/hcglevels.html> (consulté en février 2014)
- [82] <http://www.aufeminin.com/info-hcg-grossesse.html> (consulté en mars 2014)
- [83] Loehstein R., Lalkin A., Koren G., Pregnancy induced pharmacokinetics changes and their clinical relevance. Clin Pharmacokinet, 1997 ; 33 : 328-343

- [84] Olive G., Sureau C., Utilisation des médicaments chez la femme enceinte. Sem Hôp Paris, 1987 ; 24 : 1949-1969
- [85] O'Rahilly R., Muller F., Human embryology and teratology. John Wiley and sons, 2001
- [86] Lammer EJ., Chen DT., Hoar RM et al., Retinoic acid embryopathy. New Engl. J. Med. 1985 ; 313 : 837-841
- [87] Elephant E., Boyer M., Médicaments et embryo-foetopathies. EMC - Pédiatrie - Maladies infectieuses 1990;1-0 [Article 4-002-X-20]
- [88] Bonnes pratiques de Pharmacovigilance. Agence du Médicament, Saint Denis. Edition décembre 1994 et Thérapie, 1995 ; 50 :547-55.
- [89] <http://www.sfdermato.org/media/pdf/institutions/ccd-dossier-isotretinoine-9mars2011.pdf> (consulté en septembre 2013)
- [90] Féton-Danou N., Impact psychologique de l'acné. Ann Dermatol Venereol 2010; 137 : 16-19.
- [91] Dréno B., Chosidow O., Isotretinoin and psychiatric side effects: facts and hypothesis. Expert Rev Dermatol 2008; 3 : 711-720.
- [92] Mouren-Simeoni MC., Klein RG., Les dépressions chez l'enfant et l'adolescent. Ed. Expansion Scientifique Publications; 1997, 372 pages
- [93] Lemperrière T., La dépression avant 20 ans. Éd. Masson, coll. Acanthe (PRID); 1999, 194 pages
- [94] Halvorsen JA., Stern RS., Dalgard F., Thoresen M., Bjertness E., Lien L. Suicidal ideation, mental health problems, and social impairment are increased in adolescents with acne: a population-based study. J Invest Dermatol, 2011 ; 131: 363-370.
- [95] Sundstrom A., Alfredsson L., Sjölin-Forsberg G., Gerden B., Berg- Man U., Jokinen J., Association Of suicide attempt with acne and treatment with isotretinoin: retrospective Swedish Cohort study. BMJ 341:c5812
- [96] McGrath EJ., Lovell CR., Gillison F., Darvay A., Hickey JR., Ske-Vington SM., A Prospective trial of the effects of isotretinoin on quality of life and depressive symptoms. Br J Dermatol, 2010 ; 163 : 1323-1329
- [97] <http://www.anism.sante.fr/S-informer/Presse-Communiqués-Points-presse/Isotretinoine-orale-et-prise-en-charge-de-l-acne-severe-chez-l-adolescent-Etude-d-acceptabilite-de-l-utilisation-d-un-outil-d-aide-au-reperage-des-symptomes-depressifs-en-consultation-de-dermatologie-Communiqué> (consulté en mars 2014)
- [98] <http://www.vidal.fr/infos-pratiques/id9390.htm> (consulté en mars 2014)

[99] [http://www.meddispar.fr/Medicaments/CONTRACNE-40-B-30/\(type\)/name/\(value\)/isotretinoine/\(cip\)/3400936788435#nav-buttons](http://www.meddispar.fr/Medicaments/CONTRACNE-40-B-30/(type)/name/(value)/isotretinoine/(cip)/3400936788435#nav-buttons) (consulté en décembre 2013)

[100] <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Isotretinoine-orale-et-carnet-patient-rappel-sur-les-conditions-de-prescription-et-de-delivrance-pour-les-patientes-en-age-de-procreer-Lettre-aux-professionnels-de-sante> (consulté en décembre 2013)

[101] <http://acne.comprendrechoisir.com/article/voir/252015/decouverte-d-une-molecule-cle-pour-la-cicatrisation> (consulté en mars 2014)

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Schéma du follicule pilo-sébacée	12
Figure 2 : Conversion du cholestérol en testostérone	13
Figure 3 : Action de l'acétate de cyprotérone	14
Figure 4 : Schéma résumant les causes de l'acné	15
Figure 5 : Points noirs	16
Figure 6 : Points blancs	17
Figure 7 : Papules	18
Figure 8 : Pustules	18
Figure 9 : Nodules	18
Figure 10 : Acné néonatale	20
Figure 11 : Acné infantile	21
Figure 12 : Acné conglobata	23
Figure 13 : Acné fulminans	24
Figure 14 : Schéma résumant les traitements de l'acné	25
Figure 15 : Racine de Bardane	39
Figure 16 : Tea Tree	40
Figure 17 : Demi-vie du médicament	43
Figure 18 : Pourcentage de sujets présentant des effets cutanéomuqueux	47
Figure 19 : Valeurs normales du cholestérol	51
Figure 20 : Normes des enzymes hépatiques	52
Figure 21 : Valeurs des β -hCG en fonction de l'évolution de la grossesse	53
Figure 22 : Date limite d'induction des anomalies	55
Figure 23 : Evolution du RCP et de la notice patient de l'isotrétinoïne	57
Figure 24 : Ordonnance type	64

ANNEXES

Annexe 1: Restriction d'utilisation de la minocycline

Annexe 2: Procédure de suspension Diane 35

Annexe 3: Remise sur le marché de Diane 35 et de ses génériques

Annexe 4: Liste de produits cosmétiques le plus souvent retrouvés au sein des pharmacies

Annexe 5: Coordonnées des laboratoires commercialisant l'isotrétinoïne

Annexe 6: Formulaire d'accord de soins et de contraception

Annexe 7: carnet patiente première pages

Annexe 1 : restriction d'utilisation de la minocycline



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Lettre aux professionnels de santé

Juin 2012

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

Information destinée aux prescripteurs et aux pharmaciens

Madame, Monsieur, Cher confrère,

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)*, après avoir procédé à la réévaluation du rapport bénéfice/risque des **spécialités à base de minocycline**, vous informe des modifications importantes apportées aux conditions d'utilisation de ces médicaments.

Désormais, les spécialités à base de minocycline doivent être réservées, à l'adulte ou l'enfant de plus de 8 ans, dans le traitement des infections microbiologiquement documentées des souches bactériennes **résistantes aux autres cyclines et sensibles à la minocycline et pour lesquelles aucun autre antibiotique par voie orale ne paraît approprié**.

De plus, ces spécialités sont dorénavant soumises à une **prescription hospitalière**.

Informations complémentaires

La minocycline est un antibiotique de la famille des cyclines, disponible par voie orale. Les cyclines (minocycline, doxycycline, tetracycline et métacycline) sont indiquées dans le traitement de nombreuses infections ; cependant, elles sont prescrites principalement dans le traitement de l'acné par les dermatologues ou les généralistes.

Le décès d'une jeune femme traitée par minocycline après la survenue d'un syndrome d'hypersensibilité a conduit l'ANSM à engager une réévaluation du rapport bénéfice/risque de toutes les spécialités à base de minocycline. L'analyse des données disponibles a montré, qu'en comparaison aux autres cyclines disponibles, la minocycline présente un profil de risque défavorable avec notamment le risque de survenue d'atteintes auto-immunes et de manifestations d'hypersensibilité médicamenteuse telles que des syndromes d'hypersensibilité (syndrome DRESS) de pronostic grave. Le risque de survenue et la sévérité des syndromes d'hypersensibilité semblent plus élevés chez les patients de phototype foncé (phototype V – VI).

Toutefois, la minocycline présente l'intérêt d'une activité maintenue sur des souches bactériennes résistantes aux autres cyclines.

Par conséquent, l'ANSM considère que le rapport bénéfice/risque de la minocycline ne reste favorable que dans un cadre restrictif d'utilisation, à savoir chez l'adulte ou l'enfant de plus de 8 ans, dans le traitement des infections microbiologiquement documentées des souches bactériennes résistantes aux autres cyclines et sensibles à la minocycline et pour lesquelles aucun autre antibiotique par voie orale ne paraît approprié.

Le RCP et la notice des spécialités à base de minocycline ont été révisés en conséquence.

De plus, ces spécialités sont dorénavant **soumises à une prescription hospitalière**. En conséquence, elles ne peuvent désormais être délivrées que sur présentation d'une ordonnance émanant d'un praticien hospitalier, conformément aux dispositions des articles R.5121-78 et R.5121-85 du code de la santé publique.

**L'ANSM s'est substituée à l'Afssaps le 1er mai 2012.*

143/147 boulevard Anatole France - F-93285 Saint-Denis Cedex - Tél. : +33 (0)1 55 87 30 00 - www.ansm.sante.fr

Déclaration des effets indésirables

L'ANSM vous rappelle que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être signalé au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur www.ansm.sante.fr ou dans le dictionnaire VIDAL).

Je vous prie de croire, Madame, Monsieur, Cher confrère, en l'expression de mes salutations distinguées.

Pr Dominique MARANINCHI
Directeur général de l'ANSM

Spécialités commercialisées concernées par cette information

- MESTACINE 100mg, cp pelliculé sécable - MYNOCINE 100mg, gélule - MYNOCINE 50mg, gélule
- MINOCYCLINE BIOGARAN 100mg, cp pelliculé sécable
- MINOCYCLINE EG 100mg, gélule
- MINOCYCLINE MYLAN 100mg, gélule - MINOCYCLINE MYLAN 50mg, gélule
- MINOCYCLINE SANDOZ 100mg, gélule - MINOCYCLINE SANDOZ 50mg, gélule

Annexe 2: Procédure de suspension Diane 35



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

22 février 2013

Procédure de suspension de l'AMM de Diane 35 et de ses génériques

Information destinée aux prescripteurs

Madame, Monsieur, cher Confrère,

Dans le cadre de son programme de révision du rapport bénéfice-risque des médicaments ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché avant 2005, l'ANSM a réexaminé la spécialité Diane 35 (acétate de cyprotérone 2 mg/éthinyloestradiol 35 µg).

Diane 35 et ses génériques disposent d'une AMM dans le traitement de l'acné chez la femme¹.

Compte tenu de leur efficacité modérée dans le traitement de l'acné et de leur risque thromboembolique veineux, l'ANSM considère que le rapport bénéfice/risque de Diane 35 et de ses génériques est défavorable.

En effet, les nouvelles données publiées en 2011 par Lidegaard² montrent que chez les femmes traitées par Diane 35, le risque thromboembolique veineux est 4 fois supérieur à celui observé chez les femmes non traitées. Ce risque est retrouvé dans les données enregistrées dans la Base nationale de Pharmacovigilance.

Par ailleurs, selon les données disponibles en France, ces spécialités sont actuellement utilisées majoritairement comme contraceptifs oraux, en particulier chez les jeunes femmes et ce, en dépit de l'absence de démonstration du niveau d'efficacité contraceptive de l'association acétate de cyprotérone/éthinyloestradiol.

Or, tant dans la contraception que dans le traitement de l'acné, des médicaments alternatifs sont autorisés et actuellement disponibles.

Dans ce contexte, l'ANSM a décidé de suspendre l'AMM de Diane 35 et de ses génériques. Cette suspension prendra effet dans un délai de 3 mois, à compter du 21 mai 2013. Ce délai permettra aux femmes de consulter un professionnel de santé pour envisager un autre traitement de l'acné, voire un autre moyen contraceptif, médicamenteux ou non. Il est, en effet, important que cette démarche s'intègre dans une continuité de prise en charge et particulièrement celle de la contraception.

Dans l'immédiat, il est demandé aux prescripteurs de cesser d'initier ou de renouveler tout traitement par Diane 35 ou ses génériques. Pour les guider dans la réévaluation de la situation de chaque patiente, l'ANSM rappelle qu'il existe d'autres traitements de l'acné et que des recommandations de bonne pratique sur la prise en charge de l'acné par voie locale et générale ont été publiées sur son site internet (www.ansm.sante.fr >> rubrique publications >> recommandations >> dermatologie). Afin d'éviter toute rupture brutale de traitement, l'ANSM a, par ailleurs, demandé aux pharmaciens de renouveler la dispensation de ce médicament pour la durée la plus courte possible, compatible avec la possibilité pour la patiente de consulter un médecin ou une sage-femme.

L'ANSM a porté ce dossier au niveau européen.

¹ Libellé de l'AMM de Diane 35 et de ses génériques : « Traitement de l'acné chez la femme : l'efficacité est modérée et ne s'observe qu'après plusieurs mois de traitement. »

² Øjvind Lidegaard et al. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. *BMJ* 2011;343:d6423 doi: 10.1136/bmj.d6423

Déclaration des effets indésirables

L'ANSM rappelle que les professionnels de santé doivent déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance, au centre régional de pharmacovigilance dont ils dépendent géographiquement (coordonnées disponibles sur www.ansm.sante.fr). Les patients et les associations agréées de patients peuvent également signaler tout effet indésirable à leur centre régional de pharmacovigilance.

Je vous prie de croire, Madame, Monsieur, cher Confrère, en l'expression de mes salutations distinguées.



Pr Dominique MARANINCHI
Directeur général de l'ANSM

Spécialités commercialisées concernées par cette information

- DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé
- CYPROPHARM 2 mg/0,035 mg, comprimé enrobé
- CYPROTERONE/ETHINYLESTRADIOL SANDOZ 2 mg/0,035 mg, comprimé enrobé
- CYPROTERONE/ETHINYLESTRADIOL EG 2 mg/0,035 mg, comprimé enrobé
- CYPROTERONE/ETHINYLESTRADIOL RATIOPHARM 2 mg/0,035 mg, comprimé enrobé
- CYPROTERONE/ETHINYLESTRADIOL RANBAXY 2 mg/0,035 mg, comprimé enrobé
- CYPROTERONE/ETHINYLESTRADIOL TEVA 2 mg/0,035 mg, comprimé enrobé
- CYPROTERONE/ETHINYLESTRADIOL ZYDUS 2 mg/0,035 mg, comprimé enrobé
- CYPROTERONE/ETHINYLESTRADIOL ZENTIVA 2 mg/0,035 mg, comprimé enrobé
- EVEPAR 2 mg/0,035 mg, comprimé enrobé
- HOLGYEME 2 mg/0,035 mg, comprimé enrobé
- LUMALIA, comprimé enrobé
- MINERVA 35 microgrammes, comprimé enrobé

Le générique CYPROTERONE/ETHINYLESTRADIOL BAYER 2mg/0,035 mg, comprimé enrobé, n'est plus commercialisé depuis le 20 juillet 2012.

Pour plus d'informations

Consultez le dossier "Réévaluation de Diane 35 et ses génériques" sur le site internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr).

Inscrivez-vous à la nouvelle newsletter mensuelle de l'ANSM : ANSM Actu
(www.ansm.sante.fr)

Annexe 3: remise sur le marché de Diane 35 et de ses génériques



INFORMATIONS
SÉCURITÉ PATIENTS

Janvier 2014

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITÉ DE L'ANSM

Lettre aux professionnels de Santé

Diane 35 et ses génériques (acétate de cyprotérone 2 mg et éthinylestradiol 35 µg) :
Remise sur le marché français avec restriction de l'indication, modification des contre-indications et renforcement des mises en garde.

Information destinée aux médecins généralistes, dermatologues, endocrinologues, gynécologues et pharmaciens d'officine

Madame, Monsieur, Chère Consoeur, Cher Confrère,

A la suite d'une procédure européenne engagée par la France au mois de février 2013 pour la réévaluation du rapport bénéfice/risque des spécialités contenant l'association acétate de cyprotérone 2 mg et éthinylestradiol 35 µg, la Commission européenne a restreint l'utilisation de Diane 35 et de ses génériques au traitement de seconde intention de l'acné modérée à sévère dans un contexte d'hyperandrogénie, après échec d'un traitement topique ou d'un traitement antibiotique systémique, chez les femmes en âge de procréer.

Elle précise également que Diane 35 et ses génériques ont une action contraceptive et ne doivent pas être prescrits en même temps qu'un autre contraceptif hormonal.

L'indication de Diane 35 et de ses génériques est ainsi désormais définie comme suit :

« Traitement de l'acné modérée à sévère liée à une sensibilité aux androgènes (associée ou non à une séborrhée) et/ou de l'hirsutisme, chez les femmes en âge de procréer.

Pour le traitement de l'acné, l'association acétate de cyprotérone 2 mg et éthinylestradiol 35 µg doit être utilisée uniquement après échec d'un traitement topique ou de traitements antibiotiques systémiques.

Dans la mesure où l'association acétate de cyprotérone 2 mg et éthinylestradiol 35 µg est également un contraceptif hormonal, elle ne doit pas être utilisée en association avec d'autres contraceptifs hormonaux (voir rubrique 4.3). »

La Commission européenne a, par ailleurs, demandé :

- que les informations concernant le risque thromboembolique associé à l'utilisation de Diane 35 et de ses génériques soient précisées dans l'AMM : des informations concernant les facteurs de risque, tels que l'âge, le tabagisme, l'obésité et l'immobilisation prolongée, ont donc été renforcées dans les rubriques mises en garde et précautions d'emploi du Résumé des Caractéristiques du Produit des spécialités pharmaceutiques concernées ;
- qu'un Plan de Gestion du Risque (PGR) soit mis en place par les laboratoires concernés, incluant la mise en place de mesures de minimisation du risque et notamment d'études d'utilisation du médicament. Un matériel éducationnel sera par ailleurs mis à disposition des prescripteurs et des patientes dans les semaines à venir.

Nous vous invitons à consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit et la notice des spécialités pharmaceutiques concernées, disponibles sur le site Internet de l'ANSM [www.ansm.sante.fr].

Informations complémentaires

Ces dispositions sont basées sur l'évaluation des données disponibles sur le risque thromboembolique ainsi que sur les bénéfices de Diane 35 et de ses génériques.

Cette évaluation a confirmé le risque thromboembolique connu et rare de Diane 35 et de ses génériques. Des études observationnelles ont montré que le risque thromboembolique veineux (TEV) est 1,5 à 2 fois plus important chez les utilisatrices de ces médicaments que chez les utilisatrices de contraceptifs oraux combinés (COC) contenant du lévonorgestrel et pourrait être similaire à celui associé aux COC contenant du désogestrel, du gestodène ou de la drospirénone. Les données concernant le risque thromboembolique artériel (TEA) de Diane 35 et de ses génériques sont peu nombreuses et indiquent que ce risque est inférieur à celui des TEV.

Le sur-risque TEV est plus important pendant la première année d'utilisation de Diane 35 ou de ses génériques, qu'il s'agisse d'une initiation de traitement, d'une reprise de traitement ou du remplacement d'un COC par Diane 35 ou ses génériques après un arrêt d'au moins un mois.

Il est important que les professionnels de santé et les femmes utilisant Diane 35 ou ses génériques soient conscients du risque TEV afin de prévenir les complications graves y compris le risque de décès et de faciliter un diagnostic rapide et correct de la TEV.

Déclaration des cas de pharmacovigilance

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance renforcée qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Nous vous rappelons que tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament doit être signalé au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez. Vous trouverez les coordonnées de ces centres sur le site Internet de l'ANSM : www.ansm.sante.fr ou dans le dictionnaire Vidal®.

Lire aussi

- Les RCP modifiés de Diane 35 et de ses génériques (<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php>)
- Décision de la Commission européenne sur Diane 35 et ses génériques : <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/ho24937.htm>
- Dossier Diane 35 et génériques sur le site de l'EMA : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?sessionId=6TlhSWrNpJ1406DFC0HL1qMptC4BtL.CztCmvpTJhF9zQh6XxHPBI-931503490?curl=pages/medicines/human/referrals/Cyproterone_and_ethinylestradiol-containing_medicines/human_referral_prac_000017.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f
- Dossier Diane 35 et ses génériques sur le site de l'ANSM [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Diane-35-et-ses-generiques/Actualite/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Diane-35-et-ses-generiques/Actualite/(offset)/0)

Tableau : liste des laboratoires exploitant les spécialités contenant 2 milligrammes d'acétate de cyprotérone et 35 microgrammes d'éthinylestradiol :

<u>Laboratoire exploitant</u>	<u>Spécialité</u>	<u>Contact Information médicale et pharmaceutique</u>
Bayer Santé	DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé	Tél (n° vert) : 0800 87 54 54
Biogaran	MINERVA 35 microgrammes, comprimé enrobé	0811 907 917
Mylan	EVEPAR 2 mg/0,035 mg, comprimé enrobé	0810 12 35 50
Teva Santé	CYPROTERONE/ETHINYLESTRADIOL TEVA 2 mg/0,035 mg, comprimé enrobé	Tél (n° vert) : 0800 51 34 11

La remise à disposition de Diane 35 et de ses génériques sur le marché français se fera à compter de courant janvier 2014. Merci de vous rapprocher de chaque laboratoire pour la date effective de remise à disposition de chaque spécialité.

Nous vous prions de croire, Madame, Monsieur, Chère Consœur, Cher Confrère, en l'assurance de toute notre considération.

Annexe 4: liste de produits cosmétiques le plus souvent retrouvés au sein des pharmacies

NORMADERM HYALUSPOT	Technologie « pansement » + antibactérien 1.L'Acide Hyaluronique forme un film invisible, protecteur et isolant en surface 2.Acide salicylique et LHA purifient intensément en profondeur pour éliminer l'imperfection efficacement	Pour hommes femmes et adolescents qui ont des imperfections localisées, quel que soit leur type de peau.	Appliquer 2 ou plusieurs fois par jour directement à l'aide de l'applicateur.
NORMADERM ANTI-ÂGE	Dès 30 ans : les peaux grasses et/ou à imperfections peuvent vivre un double problème. Les imperfections, brillances, rougeurs, et pores dilatés sont encore présentes et les premières rides s'installent. Il est donc nécessaire d'utiliser un soin spécifique pour traiter à la fois les imperfections et les rides. Découvrez le pouvoir sur votre peau du LHA et des actifs peeling dermatologiques, associés à la Vitamine C anti-âge qui vous assurent une double efficacité. Les imperfections sont atténuées, les rides lissées. Votre peau est visiblement plus saine.	Pour les femmes, dès 30 ans, qui doivent lutter contre les imperfections cutanées et faire face aux 1ères rides.	Appliquez la crème tous les jours, matin et/ou soir, sur une peau propre et sèche en évitant le contour de l'œil.
NORMADERM 3 EN 1 Nettoyant + Exfoliant + masque	Pour la première fois, 3 gestes d'hygiène réunis dans un seul produit nettoyant parfaitement adapté aux peaux grasses à imperfections, même sensibles, qui peut s'utiliser: 1. en Gel nettoyant : Au Zinc sébo-régulateur pour éliminer le sébum et les impuretés. 2. en Crème Exfoliante : Aux billes exfoliantes pour désincruster les pores tout en douceur 3. en Masque matifiant : à l'Argile aux propriétés absorbantes pour matifier la peau et éclairer le teint.	Pour toutes les femmes ayant une peau grasse à imperfections qui cherchent un geste simple pour nettoyer efficacement leur peau	En gel nettoyant , appliquez <u>quotidiennement</u> sur le visage humide puis rincez abondamment En crème exfoliante , <u>une fois par semaine</u> faites mousser sur le visage humide, frottez délicatement, puis rincez abondamment En masque , <u>une fois par semaine</u> , appliquez en couche fine sur le visage et laissez sécher 5 min. Rincez à l'eau claire. Évitez le contour des yeux
NORMADERM SOIN HYDRATANT ANTI- IMPERFECTIONS GLOBAL	Association unique de 3 actifs peeling : l'Acide Salicylique, l'Acide Glycolique et le LHA. Ces acides ont un niveau de pénétration différent* dans la peau pour imprégner la totalité de l'épiderme et le renouveler couche après couche**. En seulement 7 jours, les imperfections sont réduites, votre peau est visiblement plus saine. *Test in vitro. **Couches supérieures de l'épiderme.	Pour les femmes ayant une peau à imperfections : imperfections, rougeurs, brillance, teint irrégulier, marques d'imperfections	Appliquez une noisette de soin sur le visage parfaitement nettoyé.
NORMADERM GEL NETTOYANT PURIFIANT	Le Gel nettoyant purifiant est riche en Acide Salicylique Total pour une action assainissante et en Epéruline pour une action anti-irritante. Purifiée, votre peau est lissée, visiblement plus saine.	Pour les femmes ayant une peau à imperfections : poussées locales, pores obstrués, brillance.	Faites mousser sur le visage humide, puis rincez à l'eau claire.

NORMADERM SOLUTION MICELLAIRE 3 en 1	À la fois ultra-efficace et ultra-doux, il est le nettoyant idéal des peaux à imperfections et sensibles, alliant pureté et respect de votre peau sensible. Riche en zinc, ce soin apporte quotidiennement à votre soin une action purifiante, démontrée cliniquement. Sa technologie micellaire permet de capturer le maquillage et les impuretés sans frottement, sans rinçage. Démaquillée et purifiée en douceur, votre peau sensible est parfaitement propre et nette, sans inconfort.	Pour les femmes, à la peau sensible, ayant une peau à imperfections. Nettoyant ultra-respectueux des peaux à imperfections et sensibles.	Appliquez à l'aide d'un coton : - Sur le visage, lissez le coton du centre vers l'extérieur pour retirer les impuretés. - Sur les yeux, couvrez avec un coton les paupières et pressez en tapotant doucement pour imprégner la peau et les cils. Retirez le maquillage vers l'avant des cils, en douceur et sans rincer.
NORMADERM SOIN CHRONO- ACTION ANTI- IMPERFECTIO NS - NUIT	Le Zincadone A (brevet déposé) lisse la peau et reconstruit les pores. La technologie infiltrante agit comme un vecteur pour amener les actifs du Zincadone A au cœur des pores et optimiser leur efficacité en ciblant directement l'excès de cellules mortes pour les dissoudre et limiter leur sur-activité. Nuit après nuit, le grain est affiné, votre peau est visiblement plus nette.	Pour les femmes ayant une peau à imperfections : pores dilatés, relief irrégulier, qui souhaitent compléter l'action du soin jour	Appliquez chaque soir sur une peau propre et démaquillée.
NORMADERM CONCENTRÉ ACTIF ANTI- IMPERFECTIO NS	L'Acide salicylique SC™ confère à ce soin une double action : - Elle résorbe l'imperfection, soulage les échauffements, - Et régule la production de sébum à son origine. La poussée locale est immédiatement réduite, la douleur calmée. La rougeur s'estompe rapidement.	Pour les hommes et les femmes ayant des poussées locales. concentré anti-imperfections qui résorbe l'imperfection	Appliquez le Soin à l'aide de votre index sur la zone à traiter.
NORMADERM STICK CAMOUFLANT ANTI- IMPERFECTIO NS	2 actions en un seul geste pour une prise en charge globale des poussées locales : maquillage + soin traitant. Les pigments contenus dans le Stick camouflent instantanément sans démarcation. Le LHA assèche et assainit la poussée locale pour la résorber rapidement. L'imperfection est immédiatement camouflée, rapidement résorbée.	Pour les hommes et les femmes ayant des poussées locales subites à la recherche d'un soin traitant et camouflant en un seul geste. Soin traitant anti-imperfections qui résorbe et masque l'imperfection.	Appliquez localement sur la poussée à camoufler. Si besoin, unifiez en tapotant avec votre doigt pour fondre les rebords.
NORMADERM LOTION ASSAINISSAN TE ASTRINGENTE	Les Actifs peeling, contenus dans la Lotion, désincrustent et resserrent les pores tout en matifiant votre peau. Le grain de peau est instantanément affiné. Dès la 1ère application, les pores sont immédiatement resserrés et la peau matifiée.	Pour les femmes, à la peau sensible ayant une peau à imperfections, de pores dilatés.	Appliquez à l'aide d'un coton avant le soin quotidien, sans rincer. Évitez le contour des yeux. En cas de contact avec les yeux, rincez immédiatement

Gel Nettoyant Eucerin®	Le Gel Nettoyant légèrement moussant, sans savon Eucerin®	Le Gel Nettoyant doux a le même pH que votre	• utiliser quotidiennement
------------------------	---	--	----------------------------

DermoPURIFYER	<p>DermoPURIFYER</p> <ul style="list-style-type: none"> • élimine l'excès de sébum de la peau • élimine en douceur les particules de saleté et les résidus de maquillage • réduit la prolifération bactérienne • élimine considérablement les imperfections, sans irriter • offre un teint visiblement éclairci • prépare la peau en vue des soins • peut également être utilisé en accompagnement d'un traitement médical 	peau (5,5) et il peut parfaitement être appliqué sur toutes les parties du corps.	<p>, matin et soir</p> <ul style="list-style-type: none"> • faire légèrement mousser avec de l'eau chaude • appliquer sur les zones de peau affectées • masser délicatement la peau • rincer soigneusement à l'eau tiède
Gommage Eucerin® DermoPURIFYER	<ul style="list-style-type: none"> • contribue à réduire l'excès de peau kératinisée grâce à ses perles d'acide lactique spéciales • réduit les imperfections et les points noirs • favorise l'écoulement de l'excès de sébum • laisse la peau visiblement plus souple • offre une préparation idéale avant les soins 	pour des imperfections mineures, appliquer une à deux fois par semaine	<ul style="list-style-type: none"> ▪ masser la peau pendant une à deux minutes ▪ rincer à l'eau tiède
Lotion Tonique Eucerin® DermoPURIFYER	<ul style="list-style-type: none"> • exerce un effet antimicrobien et comédolytique • ouvre les pores obstrués sans assécher la peau • élimine l'excès de sébum • prévient la formation de nouvelles imperfections • n'assèche pas la peau • peut également être utilisé en accompagnement d'un traitement médical 	non grasse et particulièrement bien tolérée par les peaux à imperfections en raison de son action douce.	<ul style="list-style-type: none"> • utiliser quotidiennement , matin et soir, après le nettoyage • appliquer uniformément sur la zone de peau affectée, à l'aide d'un coton
Concentré Actif Eucerin® DermoPURIFYER	<ul style="list-style-type: none"> • est rapidement absorbé et présente un effet ciblé • peut être appliqué localement mais également sur des zones plus larges • améliore visiblement le teint • peut remplacer le produit de soin dans le cas des peaux très grasses 	non gras et particulièrement compatible avec la peau en raison de son action douce.	<ul style="list-style-type: none"> • appliquer quotidiennement après un nettoyage et avant l'application du soin de jour ou de nuit • répartir quelques gouttes sur la peau et tamponner
Soin Hydratant Accompagnateur Eucerin®	<ul style="list-style-type: none"> • apporte une hydratation intense • protège contre les rayons 	soin spécial d'accompagnement de traitement pour les peaux	<ul style="list-style-type: none"> • appliquer quotidiennement le matin sur une

DermoPURIFY ER	<ul style="list-style-type: none"> • UV avec un SPF de 30 prévient l'hyperpigmentation (marques sombres) consécutive à un bouton inflammé • atténue efficacement les imperfections cutanées • minimise la brillance des zones grasses grâce à des particules matifiantes • _ consitue une base idéale pour le maquillage 	asséchées par les produits contre l'acné et pour les peaux sensibles au soleil.	peau soigneusement nettoyée <ul style="list-style-type: none"> • si vous suivez un traitement médical contre l'acné, le soin hydratant accompagnateur peut être démarré après un court délai d'attente
Soin Hydratant Matifiant Eucerin® DermoPURIFY ER	<ul style="list-style-type: none"> • réduit les zones grasses brillantes grâce à ses particules matifiantes • régule les fonctions endommagées de la peau • diminue les imperfections cutanées • réduit la production de sébum • offre une excellente base pour le maquillage 	non gras et particulièrement bien toléré par la peau grâce à son action en douceur sur les imperfections cutanées.	appliquer chaque matin après un nettoyage soigneux

Effaclar A.I.	Soin local intensif qui purge en profondeur l'imperfection pour accélérer sa résorption et prévenir les marques résiduelles : - Le Niacinamide stoppe l'évolution de la poussée, - L'association piroctone olamine / glycacil épure le foyer bactérien pour résorber l'imperfection, - Le LHA micro-exfoliant et l'eau thermale de La Roche-Posay, réparatrice, activent le processus de régénération de la peau.	Eruptions cutanées locales des peaux grasses à imperfections.	Appliquer localement jusqu'à disparition des imperfections. Effaclar A.I. permet le maquillage. Non comédogène.
Effaclar Gel Moussant Purifiant Peaux Grasses et Sensibles	Le Gel EFFACLAR purifie la peau en douceur grâce à des agents nettoyants sélectionnés pour respecter les peaux sensibles. Il élimine les impuretés et l'excès de sébum en laissant la peau nette et fraîche.	Peaux grasses et sensibles.	Faire mousser dans la main avec un peu d'eau et appliquer sur le visage en massant doucement. Rincer abondamment.
Effaclar Eau Micellaire Purifiante Peaux Grasses et Sensibles	EFFACLAR Eau Micellaire Purifiante nettoie la peau en douceur grâce à des agents nettoyants sélectionnés pour respecter les peaux sensibles. Elle élimine les impuretés et l'excès de sébum en laissant la peau nette et fraîche.	Peaux grasses et sensibles.	Utiliser matin et/ou soir sur le visage. Imbiber un coton d'Eau Micellaire Purifiante et nettoyer le visage et le cou. Sécher la peau délicatement avec une serviette ou un coton propre.
Effaclar Duo Soin anti- imperfections correcteur et désincrustant	EFFACLAR DUO est un soin complet qui associe 4 actifs pour agir sur les 2 signes majeurs des peaux à imperfections : Imperfections locales sévères : le Niacinamide et la Piroctone Olamine pour lutter contre la prolifération des bactéries et éliminer les imperfections. Pores encombrés de sébum : l'association LHA / Acide Linoléique pour désincruster les pores en éliminant les amas de cellules mortes responsables de leur obstruction. Ces actifs sont associés à l'eau thermale de La Roche-Posay apaisante et anti-irritante pour réduire les rougeurs.	Peaux à imperfections sévères.	Appliquer matin et/ou soir sur l'ensemble du visage. Excellente base de maquillage. Non comédogène.
Effaclar K Soin Rénovation Peaux Grasses ANTI- RECIDIVE	EFFACLAR K est un soin quotidien au LHA et au Linoléate de rétinol qui transforme et affine le grain de peau. L'action micro-exfoliante aide à prévenir l'obstruction répétée des pores à l'origine de la formation de nouvelles imperfections.	Peaux mixtes à grasses, grain de peau irrégulier, pores obstrués.	Matin et/ou soir sur le visage. Excellente base de maquillage. Non comédogène.
Effaclar Lotion Astringente Micro-Exfoliante	EFFACLAR Lotion astringente micro-exfoliante aide à réduire instantanément la taille des pores et à combattre leur obstruction, grâce à l'association d'actifs séborégulateur, assainissant et du LHA micro-exfoliant.	Pores dilatés, grain de peau irrégulier des peaux grasses à imperfections.	Appliquer matin et soir sur le visage à l'aide d'un coton imbibé, sur une peau préalablement nettoyée et séchée
EFFACLAR MAT Hydratant sébo- régulateur. Anti-	Jour après jour, agit à la source pour une double performance anti brillance + anti pores dilatés. Avec l'association exclusive de : - La Sebulyse, actif sébo-régulateur	Peaux grasses. Convient aux peaux sensibles. Texture oil free effet buvard : effet matifiant longue durée démontrée.	Appliquer matin et/ou soir sur l'ensemble du visage. Eviter le contour des yeux. Excellente base de maquillage.

brillance, anti-pores dilatés	cliniquement supérieur au Zinc, pour sa capacité à désamorcer la production de sébum à sa source. - Texture oil-free enrichie en microsphères absorbantes et en perlite pour une peau immédiatement matifiée.	Non comédogène. Testé sous contrôle dermatologique.	
Effaclar H Hydratant Compensateur Apaisant	EFFACLAR H hydrate les peaux grasses fragilisées par les soins desséchants. Il apporte également les lipides qui leur font spécifiquement défaut pour reconstituer le film hydrolipidique protecteur et contient du Céramide 5 (brevet déposé) pour renforcer la fonction barrière de la peau. Il restaure ainsi confort et souplesse. Formule riche en eau thermale de La Roche-Posay et Bisabolol pour apaiser irritations et rougeurs.	Peaux grasses fragilisées par les soins desséchants.	Appliquer matin et soir sur une peau propre et sèche. Non comédogène.

Lotion Désincrustante HYSÉAC	<p>Resserre les pores</p> <p>Enrichi d'un complexe AHA/BHA micro-exfoliant, ce soin désincruste les pores et lisse le grain de peau.</p> <p>Matifie</p> <p>La formule de la lotion permet d'assécher les zones de brillances du visage tout en hydratant intensément la peau.</p> <p>Purifie</p> <p>Grâce à sa base galénique spécifique, la Lotion Désincrustante assainit et purifie la peau.</p>	alliée des peaux mixtes à grasses, présentant des imperfections.	Appliquer localement ou sur une zone étendue, à l'aide d'un coton, sur une peau préalablement nettoyée avec le Gel Nettoyant ou la Crème Nettoyante HYSÉAC. S'utilise quotidiennement avant de mettre une crème hydratante. Sans rinçage. Eviter le contact avec les yeux. De légers picotements passagers peuvent être ressentis
Fluide HYSÉAC SPF50+ HYSÉAC Fluide SPF30	<p>Hydrate</p> <p>Très hydratant, il détient des actifs limitant la déshydratation.</p> <p>Matifie</p> <p>Il apporte un effet matifiant durable grâce à l'extrait de Licorice qui limite l'excès de sébum et prévient ainsi l'apparition de nouvelles imperfections.</p>	protection solaire efficace et des propriétés adaptées aux peaux mixtes à grasses.	Avant de s'exposer au soleil, appliquer une dose suffisante et homogène. Renouveler toutes les 2 heures.
HYSÉAC Masque Gommant	<p>Absorbe les impuretés</p> <p>Ses actifs absorbent les impuretés pour un teint net et purifié.</p> <p>Lisse le grain de peau</p> <p>Ce soin lisse la peau et lui donne de l'éclat tout en y laissant un léger parfum caractéristique de la gamme HYSÉAC.</p>	efficacité absorbante d'un masque et l'action exfoliante d'un gommage pour un double effet sur la peau	<p>En masque :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Appliquer en fine couche sur le visage • Laissez agir 2 minutes puis rincer abondamment sans masser • Tous les jours • <p>En gommage :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Appliquer sur le visage humidifié, massez en mouvements circulaires puis rincez • 2 fois par semaine <p>Evitez le contact avec les yeux, sinon, rincez abondamment à l'eau claire</p>

HYSEAC Pain Dermatologique	<p>Nettoie</p> <p>Un nettoyage ultra doux sans savon qui se rince à l'eau.</p> <p>Purifie et assainit</p> <p>Formulé spécialement pour les peaux mixtes à grasses, le pain dermatologique élimine les impuretés et excès de sébum.</p>	élimine les impuretés et excès de sébum, tout en respectant parfaitement l'épiderme. Sa haute rinçabilité, son aspect moussant au contact de l'eau et son léger parfum caractéristique de la gamme de soins HYSÉAC en font un produit très agréable à utiliser au quotidien. La peau est plus nette, plus saine, plus fraîche	A utiliser matin et soir.
HYSEAC Eau Nettoyante	<p>Nettoie</p> <p>Un produit "2 en 1" qui permet un nettoyage ultra-rapide et pratique, ne nécessitant pas de rinçage.</p> <p>Purifie</p> <p>Spécialement formulée pour les peaux mixtes à grasses, l'Eau Nettoyante élimine les impuretés et les excès de sébum.</p> <p>Protège de la pollution</p> <p>Grâce à son complexe "pollution protect", elle permet une meilleure protection contre les polluants de l'air.</p>	geste fraîcheur qui élimine efficacement les impuretés, purifie la peau et la protège des agressions quotidiennes telles que la pollution. La peau est plus nette, plus fraîche et purifiée.	Appliquer sur un coton et nettoyer le visage matin et soir. Inutile de rincer.
HYSEAC Gel Nettoyant	<p>Nettoie</p> <p>Un nettoyage ultra doux sans savon qui se rince à l'eau.</p> <p>Purifie et assainit</p> <p>Formulé spécifiquement pour les peaux mixtes à grasses, ce gel élimine les impuretés et les excès de sébum.</p>	élimine impuretés et excès de sébum, tout en respectant parfaitement l'épiderme. Sa haute rinçabilité, son aspect moussant au contact de l'eau et son léger parfum caractéristique de la gamme Hyséac en font un produit très agréable à utiliser au quotidien. La peau est plus nette, plus saine, plus fraîche.	Faire mousser une noisette de gel dans les mains et appliquer sur le visage et le corps humidifié. Rincer abondamment. A utiliser matin et soir.
HYSEAC K18	<p>Désincruste</p> <p>Il désincruste efficacement les pores et limite l'apparition de nouvelles imperfections grâce à un complexe d'AHA + BHA très bien toléré.</p> <p>Affine le grain de peau</p> <p>Il lisse significativement le grain de peau et resserre les pores.</p> <p>Matifie</p> <p>Il limite l'excès de sébum, source de nouvelles imperfections grâce à l'extrait de Licorice.</p>	Cette émulsion légère, délicatement parfumée, resserre et désobstrue les pores pour une peau plus nette, débarrassée de ses imperfections.	Appliquer une à deux fois par jour sur une peau parfaitement nettoyée (avec HYSÉAC Gel Nettoyant) et séchée. Eviter le contour des yeux. Lors d'une exposition solaire, utiliser HYSÉAC Fluide SPF30 ou SPF50+

KERACNYL Crème apaisante anti-imperfections	Il favorise la diminution des boutons enflammés et la tolérance des traitements médicamenteux topiques, tout en limitant les marques résiduelles.	Peaux grasses à imperfections	<ul style="list-style-type: none"> • Appliquer matin et soir sur l'ensemble du visage • Utilisation possible avec différents traitements locaux médicamenteux (tolérance testée en association) • Excellente base de maquillage
Keracnyl Stick correcteur teinté	Ce soin 2 en 1 assèche et favorise la disparition des imperfections tout en les camouflant. Son effet masquant est immédiat et très naturel.	Peaux grasses à imperfections Imperfections localisées Bouton	A appliquer aussi souvent que nécessaire
Keracnyl Gel moussant	Ce gel moussant enrichi en Myrtacine®, sans savon, nettoie en douceur et purifie la peau en profondeur.	Peaux grasses à imperfections Boutons Points noirs Peaux à tendance acnéique	<ul style="list-style-type: none"> • Appliquer matin et soir, sur peau humide • Faire mousser et bien rincer • Eviter le contact avec les yeux • Utilisation possible avec différents traitements médicamenteux (tolérance testée en association)
Keracnyl Matifiant	Ce soin de jour hydrate et matifie les peaux grasses à imperfections. Il neutralise la brillance immédiatement et durablement, tout en resserrant les pores	Peaux grasses à imperfections Impuretés Zone T (front, nez, menton) Peaux brillantes	<ul style="list-style-type: none"> • Appliquer matin et /ou soir sur une peau sèche et nettoyée • Idéal comme base de maquillage
Keracnyl Crème soin régulateur complet	Ce soin complet (AHA et Myrtacine®), lisse le relief, matifie et favorise la disparition des boutons et points noirs	Peaux grasses à imperfections Boutons Points noirs Peaux à tendance acnéique	<ul style="list-style-type: none"> • Appliquer matin et/ou soir sur une peau nettoyée et sèche • Eviter le contour des yeux et lèvres • Idéal comme base de maquillage
Keracnyl Lotion purifiante	Ce soin purifiant a une triple action : assainir, matifier et resserrer les pores	Peaux grasses à imperfections Impuretés Zone T (front, nez, menton) Peaux brillantes	<ul style="list-style-type: none"> • Appliquer matin et /ou soir avec un coton • Eviter le contour des yeux
Keracnyl Masque triple action	Ce soin purifiant désincruste les pores, absorbe l'excès de sébum et exfolie en douceur.	Peaux grasses à imperfections Impuretés Zone T (front, nez, menton) Peaux brillantes	<ul style="list-style-type: none"> • Appliquer 1 à 2 fois par semaine sur peau sèche ou légèrement humide • Laisser poser 5 minutes • Humidifier les mains et masser par de légers mouvements circulaires • Rincer abondamment et sécher soigneusement
Keracnyl Stop Bouton soin local	Véritable soin d'urgence/soin SOS à appliquer directement sur les imperfections pour les assécher et aider à les faire disparaître rapidement.	Peaux grasses à imperfections Zone T (front, nez, menton) Imperfections localisées	<ul style="list-style-type: none"> • Appliquer 2 à 3 fois par jour sur la zone concernée • Application précise et dosée

Cleanance Gel nettoyant	<p>Purifiant : Il nettoie délicatement votre peau grâce à sa base lavante douce, sans savon et la laisse nette et fraîche.</p> <p>Régulateur : Le glycéryl laurate régule l'excès de sébum. Votre peau est matifiée.</p> <p>Apaisant : L'Eau thermale d'Avène, apaisante et anti-irritante, procure immédiatement une sensation de calme.</p> <p>Pratique : Son bouchon distributeur permet de doser la bonne quantité de produit à appliquer</p>	Cleanance Gel nettoyant sans savon est particulièrement indiqué pour les peaux à tendance grasse.	Humidifiez votre peau et appliquez Cleanance Gel nettoyant sans savon, matin et soir. Visage et corps.
Cleanance Eau nettoyante purifiante	<p>Nettoyante, démaquillante : ses tensioactifs éliminent efficacement et en douceur les impuretés de la peau.</p> <p>Séborégulatrice : le Glycéryl laurate (brevet déposé) régule l'hyperproduction de sébum.</p> <p>Assainissante : le bromure de cetrimonium purifie la peau.</p> <p>Apaisante : riche en Eau thermale d'Avène, elle en restitue toutes les propriétés apaisantes et anti-irritantes.</p>	Cleanance Eau nettoyante est destinée aux peaux sensibles grasses, sujettes aux imperfections	<p>Utilisez Cleanance Eau nettoyante purifiante sur le visage, les yeux, le cou, à l'aide d'un coton, avant de pulvériser, si nécessaire, une fine brume d'Eau Thermale Avène.</p> <p>Appliquez ensuite le produit de soin Cleanance ou TriAcnéal adapté</p>
Clean-Ac Crème lavante	<p>Nettoyante : Ses agents tensio-actifs très doux nettoient votre peau sans la dessécher ou l'agresser, hydratent et lui redonnent son confort en préservant son film protecteur</p> <p>Apaisante : L'Eau thermale d'Avène, apaisante et anti-irritante, procure une sensation de confort immédiate.</p> <p>Nourrissante : Grâce aux vertus nutritives de la noix de coco, du beurre de karité et de l'huile de jojoba, votre peau est nourrie pour longtemps, elle retrouve le confort dont elle a besoin.</p>	Clean-Ac Crème lavante est particulièrement indiquée pour les peaux jeunes à problèmes irritées par les traitements desséchants.	<p>Humidifiez la peau de votre visage.</p> <p>Appliquez et faites mousser la Crème lavante.</p> <p>Rincez abondamment et séchez délicatement à l'aide d'une serviette propre.</p>
Cleanance Lotion purifiante	<p>Assainissante : Grâce à des actifs purifiants présents dans sa phase transparente, votre peau est nette et purifiée.</p> <p>Matifiante : Le glycéryl laurate, associé aux poudres absorbantes, limite l'excès de sébum. Votre peau est durablement matifiée.</p> <p>Apaisante : L'Eau thermale d'Avène, apaisante et anti-irritante apporte immédiatement une sensation de calme à votre peau.</p>	Cleanance Lotion purifiante matifiante est particulièrement indiquée pour les peaux à tendance grasse.	<p>Nettoyez tout d'abord votre visage avec Cleanance Gel nettoyant sans savon.</p> <p>Agitez le flacon de Lotion purifiante matifiante avant emploi pour mélanger les 2 phases.</p> <p>Appliquez la lotion à l'aide d'un coton sur le visage en insistant sur la zone médiane (front, ailes du nez, menton).</p>
Cleanance Emulsion séborégulatrice	<p>Régulatrice : Régule la production de sébum grâce à son nouvel actif, le glycéryl laurate.</p> <p>Matifiante : Ses microcapsules absorbent l'excès de sébum pour un effet matifiant immédiat.</p> <p>Apaisante : L'Eau thermale d'Avène, apaisante et anti-irritante, apporte une sensation de douceur à votre peau.</p>	Cleanance Emulsion séborégulatrice matifiante est particulièrement indiquée pour les peaux à tendance grasse.	<p>Nettoyez votre visage matin et soir avec Cleanance Gel nettoyant et séchez-le délicatement.</p> <p>Appliquez ensuite Cleanance Emulsion séborégulatrice matifiante, le matin et/ou le soir, en massant légèrement.</p> <p>Ce soin peut aussi s'appliquer après Cleanance Lotion matifiante purifiante.</p>
Cleanance K Gel-crème	<p>Exfoliant : Grâce à son effet peeling de surface (AHA et BHA), ce soin désincruste toutes les impuretés accumulées dans les pores de votre peau.</p> <p>Matifiant : Votre peau est matifiée et veloutée toute la journée, grâce à l'action séborégulatrice du cucurbita pepo. Les pores sont resserrés, votre peau ne brille plus.</p> <p>Apaisant : L'Eau thermale d'Avène, apaisante et anti-irritante, apporte immédiatement une sensation de calme à votre peau.</p>	Cleanance K Gel-crème est particulièrement indiqué pour les peaux à tendance grasse présentant des imperfections légères.	<p>Nettoyez votre peau avec Cleanance Gel nettoyant sans savon et séchez-la délicatement.</p> <p>Appliquez votre soin une fois par jour matin ou soir.</p> <p>Lors de l'application, évitez le contour des yeux et des lèvres.</p> <p>Votre maquillage peut être appliqué sur Cleanance K Gel-crème</p>

Annexe 5 : Coordonnées des laboratoires commercialisant l'isotrétinoïne



REPUBLIQUE FRANÇAISE

Avril 2010

Isotrétinoïne orale et distribution du carnet-patient :

Coordonnées des 4 laboratoires

Le carnet-patient est distribué par les 4 laboratoires qui commercialisent l'isotrétinoïne en France :

- Laboratoires Bailleul-Biorga (Contracné®):
8 rue Laugier - 75017 Paris,
Tél: 01 56 33 11 11
- Laboratoires Expanscience (Procuta®):
10 avenue de l'Arche - 92400 Courbevoie
Tél: 01 43 34 60 00 / 0 800 10 20 05 (numéro vert)
- Laboratoires Pierre Fabre Dermatologie (Curacné®):
Les Cauquillous - 81506 Lavaur cedex,
Tél: 01 49 10 96 18 / 0 800 326 326 (numéro vert)
- Laboratoires Téva (Isotrétinoïne Teva®):
Immeuble Palatin, 1 cours du Triangle - 92936 Paris La Défense cedex
Tél: 01 55 91 78 00 / 0 800 51 34 11 (numéro vert)

Annexe 6: formulaire d'accord de soins et de contraception

AGENCE FRANCAISE DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTE

Formulaire d'accord de soins et de contraception destiné aux femmes en âge de procréer traitées par les médicaments à base d'isotrétinoï ne par voie orale

(DOCUMENT A REMPLIR, A SIGNER ET A REMETTRE AU MEDECIN)

Ce médicament à base d'isotrétinoïne peut provoquer, lorsqu'il est pris par une femme enceinte, des malformations graves pour l'enfant à naître.

Le risque d'avoir un enfant malformé est extrêmement élevé si :

- vous êtes enceinte lorsque vous débutez le traitement,
- vous devenez enceinte pendant le traitement ou dans le mois qui suit l'arrêt du traitement.

Ce médicament ne doit donc être utilisé qu'avec une contraception efficace. Cette contraception obligatoire doit être commencée 1 mois avant le traitement, continuée pendant toute la durée du traitement et poursuivie un mois après l'arrêt du traitement.

Je soussignée Mme/Mlle

Née le

certifie avoir été personnellement informée par le Docteur

(Nom et adresse du médecin)

des risques liés au traitement par ce médicament.

- 1 - Ce médicament m'a été prescrit. En aucun cas, je ne dois donner mes capsules à quelqu'un d'autre. Si à l'arrêt du traitement il reste des capsules non utilisées, je les rapporterai à la pharmacie.
- 2 - Je ne dois pas prendre ce médicament si je suis enceinte.
- 3 - Je ne dois pas débuter une grossesse pendant le traitement ni pendant le mois qui suit l'arrêt du traitement en raison du risque important d'apparition de malformations pour l'enfant à naître. Par conséquent, je dois obligatoirement suivre une méthode contraceptive efficace, pendant au moins un mois avant de commencer le traitement et pendant un mois après l'arrêt du traitement.
- 4 - Je dois effectuer un test sanguin de grossesse avant de commencer le traitement, le 2^e ou 3^e jour des règles. Je m'engage à débiter le traitement le plus tôt possible après avoir été informée du résultat de ce test, qui doit impérativement être négatif et au plus tard dans les 7 jours suivant la réalisation du test de grossesse.
- 5 - Je devrai effectuer à nouveau un test de grossesse avant chaque consultation, tous les mois à date fixe pendant toute la durée du traitement et 5 semaines après la fin du traitement.
- 6 - Je suis informée qu'un échec de la contraception est possible et que je devrai consulter rapidement en cas d'absence des règles.

Je souhaite être traitée par un médicament à base d'isotrétinoïne par voie orale et j'accepte de suivre les précautions d'emploi ci-dessus mentionnées.

Fait à.....

Le.....

Signature de la patiente

Pour les patientes mineures, signature des titulaires 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.

Afssaps, 2001

Annexe 7: carnet patiente



RANGER ICI
Votre Accord de soins
remis par votre médecin
(à conserver dans ce dossier)

A REMPLIR par le médecin
et **A VÉRIFIER**
par le pharmacien :

☐ Accord de soins
et de contraception
(à conserver dans ce dossier)

☐ Les conseils concernant
l'effet tératogène de l'isotrétinoïne
et la nécessité d'éviter
toute grossesse ont été donnés
avant la première prescription

Date : _____

Cachet et signature du médecin

P CARNET Patiente

Votre traitement par isotrétinoïne orale

Nom : _____

Prénom : _____

Adresse : _____

Téléphone : _____

VOUS DEVEZ CONSERVER CE CARNET ET LE PRÉSENTER LORS DE TOUTE CONSULTATION MÉDICALE. VOTRE PHARMACIEN NE POURRA VOUS DÉLIVRER VOTRE TRAITEMENT QU'APRÈS AVOIR VÉRIFIÉ LE CARNET. IL EST DONC IMPORTANT QUE VOUS LE PRÉSENTIEZ LORS DE CHAQUE DÉLIVRANCE.

ISOTRÉTINOÏNE

Vous devez conserver ce carnet et le présenter lors de toute consultation médicale.

Votre pharmacien ne pourra vous délivrer votre traitement qu'après avoir vérifié ce carnet.

Il est donc important que vous le présentiez lors de chaque délivrance.

ATTENTION !

L'isotrétinoïne est dangereuse pour un enfant à naître en cas de grossesse pendant la prise du traitement et 5 semaines après son arrêt.

La prise d'isotrétinoïne pendant la grossesse peut entraîner des malformations graves chez l'enfant à naître. L'isotrétinoïne ne doit jamais être utilisée chez une femme susceptible de devenir enceinte à moins de respecter les règles du Programme de Prévention des Grossesses (contraception efficace et tests de grossesse mensuels obligatoires).

Lorsqu'une grossesse survient au cours du traitement par isotrétinoïne, l'isotrétinoïne peut entraîner des malformations telles que : oreilles absentes ou d'insertion basse, grosse tête et petit menton, malformation du cœur, du thymus et du système nerveux.

AVANT L'INSTALLATION DU TRAITEMENT

DATE DE CONSULTATION	____/____/____	Signature du médecin
DATE DE 2 ^{ème} P	____/____/____	
DATE DE 3 ^{ème} P	____/____/____	
DATE DE 4 ^{ème} P	____/____/____	Signature :

PREMIÈRE PRESCRIPTION

DATE DE CONSULTATION	____/____/____
DATE DE 2 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 3 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 4 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 5 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 6 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 7 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 8 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 9 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 10 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 11 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 12 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 13 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 14 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 15 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 16 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 17 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 18 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 19 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 20 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 21 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 22 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 23 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 24 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 25 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 26 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 27 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 28 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 29 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 30 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 31 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 32 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 33 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 34 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 35 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 36 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 37 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 38 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 39 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 40 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 41 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 42 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 43 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 44 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 45 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 46 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 47 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 48 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 49 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 50 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 51 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 52 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 53 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 54 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 55 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 56 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 57 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 58 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 59 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 60 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 61 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 62 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 63 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 64 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 65 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 66 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 67 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 68 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 69 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 70 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 71 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 72 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 73 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 74 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 75 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 76 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 77 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 78 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 79 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 80 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 81 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 82 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 83 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 84 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 85 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 86 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 87 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 88 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 89 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 90 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 91 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 92 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 93 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 94 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 95 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 96 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 97 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 98 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 99 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 100 ^{ème} P	____/____/____

PREMIER RENOUVELLEMENT

DATE DE CONSULTATION	____/____/____
DATE DE 2 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 3 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 4 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 5 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 6 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 7 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 8 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 9 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 10 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 11 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 12 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 13 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 14 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 15 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 16 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 17 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 18 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 19 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 20 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 21 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 22 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 23 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 24 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 25 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 26 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 27 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 28 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 29 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 30 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 31 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 32 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 33 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 34 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 35 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 36 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 37 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 38 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 39 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 40 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 41 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 42 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 43 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 44 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 45 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 46 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 47 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 48 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 49 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 50 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 51 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 52 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 53 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 54 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 55 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 56 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 57 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 58 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 59 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 60 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 61 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 62 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 63 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 64 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 65 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 66 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 67 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 68 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 69 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 70 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 71 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 72 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 73 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 74 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 75 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 76 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 77 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 78 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 79 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 80 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 81 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 82 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 83 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 84 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 85 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 86 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 87 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 88 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 89 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 90 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 91 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 92 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 93 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 94 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 95 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 96 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 97 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 98 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 99 ^{ème} P	____/____/____
DATE DE 100 ^{ème} P	____/____/____

ACCORD DE SOINS ET DE CONTRACEPTION

- Votre médecin va vous donner un document appelé "accord de soins et de contraception". Vous devez le lire attentivement et le signer si vous avez compris l'ensemble des informations fournies. L'objectif de ce document est de garantir que vous avez bien compris les risques liés au traitement et que vous acceptez de suivre les mesures de prévention des grossesses nécessaires à l'initiation et à la poursuite du traitement par isotrétinoïne.
- N'hésitez pas à poser toutes les questions que vous souhaitez à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Votre médecin s'assurera ainsi que vous avez été informée des précautions à prendre pour NEPAS devenir enceinte pendant votre traitement avec isotrétinoïne et dans le mois qui suit son arrêt.
- Vous devez conserver une copie de ce document dans ce carnet.

LE PROGRAMME DE PRÉVENTION DES GROSSESSES VOUS CONCERNE...

- Si vous êtes susceptible de devenir enceinte, même si cela vous semble improbable, vous devez suivre toutes les mesures nécessaires pour prévenir la grossesse et vous assurer que vous ne devenez pas enceinte pendant le traitement et pendant les 5 semaines suivant l'arrêt du traitement.
- Avant de commencer le traitement, vous devez discuter avec votre médecin afin d'établir s'il existe une possibilité que vous deveniez enceinte, même si vous pensez qu'une grossesse est peu probable.

12

TESTS DE GROSSESSE

- Vous devez effectuer des tests de grossesse (prise de sang) même si vous vous engagez à ne pas avoir d'activité sexuelle. Vous ferez un test de grossesse avant le début du traitement, puis toutes les 4 semaines pendant le traitement et 5 semaines après la fin du traitement.
- Vous devez faire réaliser le test de grossesse dans les 3 jours qui précèdent votre rendez-vous chez le médecin.
- Vous devez fournir le résultat de votre test lors de vos visites chez le médecin pour qu'il puisse vous renouveler votre traitement.

CONTRACEPTION

- Vous devez utiliser une des méthodes de contraception efficace suivantes :
 - pilule œstroprogestative sans oubli,
 - pilule microprogestative prise tous les jours à la même heure et sans oubli,
 - implant hormonal,
 - patch contraceptif,
 - anneau vaginal bien utilisé et sans oubli,
 - stérilet

Il est recommandé d'utiliser systématiquement en plus une 2^{ème} méthode de contraception locale (par exemple un préservatif).

Cette contraception doit être débutée 4 semaines avant le début du traitement, poursuivie pendant toute la durée du traitement et pendant au moins 1 mois suivant l'arrêt du traitement.

13

Votre médecin vous conseillera sur les différents moyens de contraception possibles. Il est essentiel que vous discutiez de ce sujet avec votre médecin qui pourra vous adresser auprès d'un spécialiste si nécessaire.

Si vous avez déjà eu recours à la stérilisation (ligature des trompes), cela constitue une méthode de contraception efficace. Dans certains cas, il est recommandé d'utiliser également une 2^{ème} méthode de contraception locale (par exemple un préservatif).

- Votre médecin devra vous remettre la brochure "d'information sur la contraception destinée aux patientes traitées par isotrétinoïne".
- Si vous avez besoin de changer ou d'arrêter d'utiliser votre méthode de contraception, vous devez informer :
 - le médecin vous ayant prescrit cette méthode de contraception que vous prenez de l'isotrétinoïne.
 - le médecin vous ayant prescrit l'isotrétinoïne que vous avez arrêté ou changé de méthode de contraception.

GROSSESSE

- Si vous devenez enceinte ou si vous pensez que vous pouvez l'être, pendant votre traitement, vous devez arrêter l'isotrétinoïne et prévenir immédiatement votre médecin. De même, vous devez immédiatement prévenir votre médecin si vous devenez enceinte dans les 5 semaines qui ont suivi l'arrêt de l'isotrétinoïne.

ALLAITEMENT

- Vous ne devez pas allaiter pendant votre traitement car l'isotrétinoïne peut passer dans votre lait et affecter le bébé.

14

CARNET DE SUIVI

- Vous devez conserver ce carnet et le présenter à votre médecin à chaque consultation et à votre pharmacien lors de chaque délivrance d'isotrétinoïne.
- Votre médecin complètera les mentions qui le concernent.
- Il notera la date de votre prochain rendez-vous et la date à laquelle vous devrez faire réaliser votre test de grossesse avant d'aller à ce rendez-vous.
- Lors de votre visite, il notera la date et le résultat du test de grossesse (n'oubliez pas d'apporter votre résultat).
- Vous devez conserver votre "accord de soins et de contraception" dans ce carnet.

DÉBUT DE TRAITEMENT ET RENOUVELLEMENT

- Vous devez **IMPÉRATIVEMENT** débuter votre traitement au maximum 7 jours après la prescription. Votre test de grossesse devra être négatif.

DÉLIVRANCE

- Lors de la délivrance, le pharmacien doit vérifier les mentions de votre carnet de suivi et que la prescription date de 7 jours au maximum. Si les conditions ne sont pas respectées, le pharmacien ne délivrera pas le produit.

15

Ce carnet a été réalisé sous l'égide de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) et avec la coordination des laboratoires pharmaceutiques suivants :

<p>Baillet - Biorga 6 rue Laugier - 75017 Paris Information médicale et pharmacovigilance : 01 56 33 11 11</p>	<p>Laboratoires Expanscience 10, avenue de l'Arche 92400 Courbevoie Tél. : 01 43 34 60 00 N° Vert : 0 800 10 20 05</p>
<p>Pierre Fabre Dermatologie Les Clauquillous 81508 Lavaur Cedex Tél. : 05 63 58 88 00 N° Vert : 0 800 326 326 Pharmacovigilance : 01 49 10 96 18</p>	<p>Teva Santé Immeuble Palatin 1 1, cours du Triangle 92936 Paris-La Défense Cedex Tél. : 01 55 91 78 00 N° Vert : 0 800 51 34 11</p>

afssaps
 Agence française de sécurité sanitaire
 des produits de santé

N° Vert : 0 800 33 47 72

Nom : PESET

Prénom : Fabrice

Titre de la thèse : Acné et délivrance de l'isotrétinoïne à l'officine

Mots-clés : dermatologie, acné, formes bénignes, formes majeures, traitements topiques, traitements per os, isotrétinoïne, effets tératogènes, dépression, importance du pharmacien

Résumé :

L'acné est une pathologie se définissant comme étant une dermatose chronique du follicule pilosébacé. Il s'agit d'un véritable problème de santé publique dans la mesure où 90% des adolescents sont affectés par l'acné.

En ce qui concerne le mécanisme de survenue, trois causes provoquent l'acné à savoir l'hyperséborrhée, l'hyperkératinisation ainsi que la colonisation bactérienne par *Propionobacterium acnes*.

Les manifestations de l'acné sont diverses ; ainsi, on retrouve des formes bénignes mais également des formes plus graves. Selon la gravité et l'étendue des lésions, le patient se verra prescrire des traitements locaux et/ou systémiques. Le traitement local sera privilégié pour traiter l'acné légère ou modérée, le traitement per os sera prescrit en second intention.

Parmi les traitements systémiques, on retrouve l'isotrétinoïne trouvant son indication dans l'acné nodulo-kystique ou conglobata. Cette molécule fait beaucoup parler du fait de ces nombreux effets tératogènes et de son éventuelle implication dans la survenue de dépression. Ce traitement est soumis à des conditions particulières de prescription et de délivrance.

Pour cette pathologie, le pharmacien a un rôle essentiel à jouer dans les conseils à prodiguer aux patients mais aussi dans le suivi de ce traitement. Il représente le dernier professionnel de santé que le patient voit avant la prise du médicament ; d'où une grande responsabilité.

Membres du jury :

Président : Mr Gressier Bernard, professeur de pharmacologie, laboratoire de pharmacologie, praticien hospitalier

Assesseur(s) : Mr Kpakpaga Nicolas KAMBIA, professeur de pharmacologie

Membre(s) extérieur(s) : Mlle Violaine PATOU, docteur en pharmacie