



Université de Strasbourg  
**FACULTÉ DE PHARMACIE**

N° d'ordre

**THESE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN  
PHARMACIE**

—

**Prise en charge du patient acnéique à l'officine**

**Présentée par Merve UNLU,**

Née le 21 décembre 1998

Soutenue le 10 novembre 2023 devant le jury constitué de

Pr Pascal WEHRLE, Président et Directeur de thèse

Dr Jérôme TERRAND, Maître de Conférences

Dr Sandra RISTERUCCI, Docteur en Pharmacie

Approuvé par le Doyen et  
par le Président de l'Université de Strasbourg



**Doyen**

**Directeurs adjoints**

**Directeur adjoint étudiant**

Esther KELLENBERGER

Julien GODET

Béatrice HEURTAULT

Emilie SICK

Les FERRERA-MOURAUX

**LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT**

**Professeurs :**

Philippe BOUCHER  
 Nathale BOULANGER  
 Line SOUREL  
 Pascal DIDIER  
 taïeb ERNAHAR  
 Valérie GEDOFFROY  
 Philippe GEWIGEL  
 Jean-Pierre SIES  
 Béatrice HEURTAULT  
 Esther KELLENBERGER  
 Maxime LEHMANN  
 Eric MARCHON  
 Francis MESSERLIN  
 Yves MELT  
 Jean-Yves NAST  
 Françoise PONS  
 Valérie SCHNE-KERTY  
 Florence TITI  
 Thierry VANDAMME  
 Catherine YONTHRON  
 Pascal WOHLE

Physiologie  
 Parasitologie  
 Chimie thérapeutique  
 Biophysique  
 Chimie analytique  
 Microbiologie  
 Bactériologie, Virologie  
 Pharmacologie moléculaire  
 Pharmacie galénique  
 Bio-informatique  
 Biologie cellulaire  
 Chimie analytique  
 Droit et économie pharm.  
 Physique et biophysique  
 Droit économie pharm.  
 Toxicologie  
 Pharmacologie  
 Pharmacologie  
 Biogénétique  
 Pharmacognosie  
 Pharmacie galénique

**Professeurs-praticiens hospitaliers**

Julien GODET  
 Jean-Marc LESSINGER  
 Bruno MICHEL  
 Pauline SOULAS-SIMBAULT  
 Geneviève UREAU-SÉQUESS

Biophysique - science des données  
 Biochimie  
 Pharm. clinique santé publique  
 Immunologie  
 Pharmacocinétique

**Enseignants contractuels**

Alexandre CHAMPERT  
 Matthieu FIDRER  
 Philippe SALAIS  
 Philippe MANDE  
 Caroline WILLER - WÉRELÉ

Pharmacie d'officine  
 Pharmacie d'officine  
 Droit et économie pharm.  
 Ingénierie pharmaceutique  
 Pharmacie d'officine

**Maîtres de Conférences :**

Nicolas ANTON  
 Farahita BATDOL  
 Martine BERGAENTZÉ  
 Elita BOMBARDIA  
 Aurélie SOURDEBOUX  
 Emmanuel SOUTANT  
 Véronique SUGAN  
 Anne CASSET  
 Thierry CHATAIGNEAU  
 Manuela CHIFER  
 Guillaume CONZATTI  
 Marcella DE GIORGI  
 Serge DUMONT  
 Clotilde HAN-AICHIROFF  
 Céline JACQUEMARD  
 Julie KARPENKO  
 Sonia LORDEL  
 Carlotta MAECHLING  
 Rachel MATZ-WESTPHAL  
 Cherifa MEHALLI  
 Nathale NIEDERHOFFER  
 Sergie ORTIZ AGUIRRE  
 Sylvie PERROTEY  
 Romain PERTSCH  
 Frédéric PRZYBYLLA  
 Patricia SASLAM  
 Estéonore REAL  
 Andreas REISCH  
 Ludivine RUFFAUT-VALDES  
 Carole RONZANI  
 Emille SCH  
 Youba SOUABDOU  
 Maria-vittoria SPANEDA  
 Jérôme TEBRAND  
 Nassera TOUNSI  
 Aurélie URBAIN  
 Bruno VAN OVERLOOP  
 Maria ZENOU

Pharmacie biogénétique  
 Biochimie  
 Chimie analytique  
 Biophysique  
 Pharmacochimie  
 Virologie et Microbiologie  
 Physiologie et physiopath.  
 Toxicologie  
 Pharmacologie  
 Pharmacie biogénétique  
 Pharmacie galénique  
 Pharmacochimie  
 Biologie cellulaire  
 Plantes médicinales  
 Chimioinformatique  
 Pharmacochimie  
 Chimie analytique  
 Chimie physique  
 Pharmacologie  
 Chimie  
 Pharmacologie  
 Pharmacocinétique  
 Parasitologie  
 Chimie en flux  
 Statistiques  
 Microbiologie  
 Biochimie  
 Biophysique  
 Analyse du médicament  
 Toxicologie  
 Pharmacologie  
 Pharmacocinétique  
 Chimie thérapeutique  
 Physiopathologie  
 Chimie physique  
 Pharmacocinétique  
 Physiologie  
 Chimio-génomique

**Maîtres de conférences - praticiens hospitaliers**

Julie BRUNET Parasitologie  
 Kelly ÉTIENNE-SELLOUM Pharmacologie-pharm. clinique

**Assistant hospitalier universitaire**

Damien SEITA Biochimie

## SERMENT DE GALIEN

### JE JURE,

en présence des Maîtres de la Faculté,  
des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens  
et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit  
dans les préceptes de mon art et de  
leur témoigner ma reconnaissance en  
restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique,  
ma profession avec conscience et de respecter non  
seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles  
de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne dévoiler à personne les secrets  
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu  
connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment,  
que je sois moi-même honoré  
et estimé de mes confrères  
et de mes patients.

## Remerciements

**À mon jury de thèse,**

**À Monsieur Pascal Wehrlé**, Professeur à la Faculté de Pharmacie de Strasbourg, je vous remercie d'avoir accepté de reprendre la direction de ma thèse et d'encadrer mon travail durant ces derniers mois, malgré votre charge de travail importante. Merci également de me faire l'honneur de présider le jury de cette thèse.

**À Monsieur Jérôme Terrand**, Maître de Conférences en Physiopathologie, et **Madame Risterucci**, Docteur en Pharmacie, d'avoir accepté de faire partie de mon jury et pour votre disponibilité. Je vous remercie sincèrement pour votre présence et votre contribution importante à la finalisation de ma thèse.

Ainsi qu'à **Madame Caroline Willer-Wehrlé**, Docteur en Pharmacie, de m'avoir guidée et conseillée au début de mon travail. Merci d'avoir été présente durant toutes ces années pour notre promotion avec toute votre expérience en officine et vos précieux conseils. Je tenais à vous exprimer ma profonde gratitude.

Puis, **à tous les Professeurs et Maîtres de conférences de la Faculté de Pharmacie de Strasbourg**, qui nous ont apporté toutes les connaissances nécessaires à notre formation pendant ces six années.

**À mes collègues,**

**À Monsieur Zielinski Simon**, merci de m'avoir fait confiance en tant qu'étudiante, puis pour votre expertise inestimable, votre approche toujours bienveillante et votre encadrement irréprochable durant mon stage officinal de 6<sup>ème</sup> année. Je suis honorée d'avoir eu l'occasion de travailler à vos côtés. Ainsi qu'à toute son équipe officinale de la Pharmacie aux Lys, **Marylène, Evelyne, Bruno, Béatrice, Maryse, Jessica, Caroline, Charlène, Eva**. Merci d'avoir partagé vos connaissances au quotidien, pour vos précieux conseils et votre chaleureux accueil. Je suis tellement reconnaissante d'avoir pu collaborer avec cette équipe aussi exceptionnelle en tant que première expérience professionnelle.

Les filles, vous me manquez énormément. Merci pour tous ces souvenirs.

**À Sandra**, pour votre gentillesse, votre écoute et votre amabilité depuis notre premier entretien jusqu'à présent, **et son équipe officinale adorable, Elisabeth, Laurine et Claire**.

Je tiens sincèrement à vous exprimer ma profonde gratitude pour m'avoir donné l'opportunité de rejoindre votre équipe et pour votre confiance. Je suis honorée de travailler au sein de cette pharmacie remarquable depuis maintenant plus d'un an, aux côtés d'une équipe soudée, enthousiaste et toujours motivée.

C'est un réel plaisir de travailler et de partager mon quotidien avec vous.

Encore une fois, merci pour cet esprit d'équipe ainsi que cette ambiance de travail plus qu'agréable.

**À ma famille,**

**À mes parents, Menderes et Binnur,** merci de m'avoir encouragée et motivée pendant toutes mes années d'études, soit plus de vingt années scolarisées, et encore aujourd'hui dans ma vie personnelle ou professionnelle. Merci d'avoir cru en moi, je n'aurais pas réussi sans votre présence. Merci pour votre bienveillance, votre soutien exceptionnel, votre engagement et votre dévouement. En résumé, merci pour tout. Je vous aime.

**À ma petite sœur, Nur,** ma confidente, mon pilier, merci d'avoir toujours été là pour moi, à m'aider et m'écouter même si tu ne comprenais pas grand-chose à mes cours. Nos conversations, nos rires et nos moments de complicité ont été une réelle source de motivation. J'ai réussi, maintenant c'est à ton tour de terminer tes études et d'être avocate comme tu l'as toujours voulu. Je te souhaite le meilleur pour la suite !

**À mon petit frère, Sefa,** mon futur ingénieur, merci à toi également de m'avoir accompagnée et soutenue dans chaque étape de ma vie. Je te remercie du fond du cœur pour ta présence mon petit précieux. Tu peux toujours compter sur moi.

**À mes grands-parents,** votre amour ainsi que votre soutien m'ont poussée à persévérer et rester déterminée durant mon parcours. Papy, tu t'es toujours soucié pour moi, tu me manques énormément, si seulement tu pouvais me voir soutenir ma thèse... J'espère vous avoir rendus fiers.

**À mes tantes,** d'avoir toujours été aux côtés de ma maman dans les moments difficiles.

Ainsi qu'à mes cousins, mes cousines et toute ma famille.

**À mes amis,**

**À Burçin**, ma binôme de fac, nos souvenirs et nos moments passés ensemble resteront gravés à jamais dans ma mémoire. Tu as véritablement embelli mes années étudiantes, je suis tellement reconnaissante de t'avoir rencontrée dès le début de ce long parcours. J'ai essayé d'assister à toutes les étapes importantes de ta vie et je compte bien te poursuivre encore longtemps.

**À Adeline**, ma Miss Alsace préférée, je suis si fière de toi. Tu es tellement importante à mes yeux, et ceci depuis les premiers jours à la Faculté de Pharmacie. Merci pour tous ces moments passés en ville, chez toi, chez moi... Nos randonnées me manquent réellement, si tu savais. Merci de faire partie de ma vie.

**À Fadime**, une amitié rencontrée un plus tard, mais fusionnelle aussitôt. Je te souhaite de tout cœur le meilleur pour la suite, car tu le mérites amplement. L'année 2024 s'annonce inoubliable et mémorable pour toutes les deux !

**À Yecine**, merci d'avoir rejoint notre duo inséparable avec Bubu. Ta présence et ton soutien constants nous ont toujours portés vers le haut.

Je tiens également à remercier toute ma promotion, je garderai toujours de très bons souvenirs de ces années à vos côtés.

**Puis,**

**À Oğuzhan**, cela fait maintenant quelques mois que tu fais partie de ma vie et je voulais te remercier de m'avoir tant encouragée pour finaliser ma thèse. Merci pour ta compréhension, ton soutien exceptionnel et ton amour... Je suis profondément reconnaissante de t'avoir rencontré durant une période si difficile pour moi et de t'avoir aujourd'hui à mes côtés. Sache que tu as ensoleillé ma petite vie. Avec la fin de cette étape significative de ma vie académique, il est temps de maintenant de passer à un nouveau chapitre et de fonder notre petite famille. Tu occupes une place si spéciale dans mon cœur et j'attends avec impatience de voir ce que l'avenir nous réserve. Je t'aime.

# Tables des matières

<b>Remerciements</b> .....	<b>4</b>
<b>Liste des abréviations</b> .....	<b>10</b>
<b>Liste des figures</b> .....	<b>11</b>
<b>Liste des tableaux</b> .....	<b>12</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>13</b>
<b>I. Rappels anatomiques et physiopathologie</b> .....	<b>14</b>
1. Description de la peau.....	14
a) L'épiderme .....	14
b) Le derme .....	15
c) L'hypoderme.....	15
2. Les annexes cutanées .....	16
a) Les glandes sudoripares .....	16
b) L'appareil pilosébacé .....	17
3. Physiopathologie de l'acné .....	17
a) Les facteurs pathogéniques .....	17
b) Prédisposition génétique .....	18
4. Lésions élémentaires .....	19
a) Hyperséborrhée .....	19
b) Lésions rétentionnelles.....	20
b) - 1. Comédon fermé ou microkyste ou « point blanc » .....	20
b) - 2. Comédon ouvert ou « point noir ».....	20
c) Lésions inflammatoires .....	20
c) - 1. Papules.....	21
c) - 2. Pustules .....	21
c) - 3. Nodules.....	21
c) - 4. Cicatrices .....	22

**II. Les traitements de l'acné ..... 24**

- 1. Les traitements topiques..... 26
  - a) Les rétinoïdes topiques..... 26
  - b) Le peroxyde de benzoyle ..... 31
  - c) Les antibiotiques locaux..... 34
- 2. Les traitements généraux ..... 37
  - a) Les antibiotiques par voie générale..... 37
  - b) Le gluconate de zinc ..... 39
  - c) L'isotrétinoïne orale ..... 41
  - d) L'hormonothérapie..... 47
- 3. Traitements non médicamenteux ..... 50
- 4. Nouvelles approches thérapeutiques sur le marché ou en cours d'études ..... 51

**III. Rôle du pharmacien dans la prise en charge de l'acné et conseils associés lors de la délivrance ..... 54**

- 1. Règles d'hygiène et soins dermocosmétiques..... 54
  - a) Nettoyage ..... 54
  - b) Hydratation..... 55
  - c) Soins ciblés aux imperfections..... 56
  - d) Exposition solaire..... 57
- 2. Médecines naturelles et complémentaires..... 59
  - a) Homéopathie ..... 59
  - b) Phytothérapie ..... 60
  - c) Aromathérapie..... 62
  - d) Micronutrition ..... 64

**Conclusion ..... 66**

**Annexes ..... 67**

- Annexe 1 : Formulaire d'accord de soins pour les patientes traitées par l'isotrétinoïne.... 67
- Annexe 2 : Carnet-patient remis à la patiente traitée par isotrétinoïne orale ..... 72

**Bibliographie..... 73**

## Liste des abréviations

Acide TCA : Acide trichloracétique

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AMM : Autorisation de Mise sur la Marché

ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

*C. difficile* : *Clostridioides difficile* anciennement *Clostridium difficile*

*C. acnes* : *Cutibacterium acnes*

CAM : Médecines Alternatives et Complémentaires

CH : Centésimale Hahnemannienne

CRPV : Centre régional de Pharmacovigilance

2D : Deux dimensions

DHT : DiHydroTestostérone

ECNP : The European college of neuropsychopharmacology

EMA : European Medicines Agency (Agence européenne des médicaments)

FSH : Follicle Stimulating Hormone

FPS : Facteur de Protection Solaire (SPF = Sun Protection Factor)

GEA : Global Evaluation Acne

HAS : Haute Autorité de Santé

HE : Huile essentielle

LH : Luteinizing Hormone

Min : Minutes

NF-κB : Nuclear factor-kappa B

Nm : Nanomètre

NR : Non remboursé

PB : Peroxyde de benzoyle

pH : Potentiel hydrogène

*P. acnes* : *Propionibacterium acnes*

QR code : Quick Response Code (code à réponse rapide)

RAR : Retinoid Acid Receptors

RARE : Retinoic Acid Response Element

RCP : Résumé des caractéristiques du produit

RXR : Retinoid X Receptors

UI : Unité Internationale

UV : Ultraviolet

## Liste des figures

Figure 1 : Représentation schématique d'une coupe transversale de l'épiderme <sup>[5]</sup> .....	15
Figure 2 : Représentation schématique des annexes de la peau <sup>[8]</sup> .....	16
Figure 3 : Représentation schématique de l'appareil pilosébacé <sup>[10]</sup> .....	17
Figure 4 : Représentation schématique des différentes lésions d'acné <sup>[16]</sup> .....	19
Figure 5 : Acné papulo-pustuleuse du visage <sup>[1]</sup> .....	21
Figure 6 : Nodules sur le visage <sup>[1]</sup> .....	22
Figure 7 : Cicatrices d'acné atrophiques (en creux) <sup>[1]</sup> .....	22
Figure 8 : Cicatrices d'acné hypertrophiques (en relief) <sup>[1]</sup> .....	23
Figure 9 : Arbre décisionnel de la prise en charge de l'acné <sup>[2]</sup> .....	24
Figure 10 : Formule développée de la vitamine A <sup>[20]</sup> .....	26
Figure 11 : Schéma représentant le mécanisme d'action des rétinoïdes <sup>[22]</sup> .....	27
Figure 12 : Formule développée de la trétinoïne <sup>[20]</sup> .....	27
Figure 13 : Formule développée de l'isotrétinoïne <sup>[20]</sup> .....	28
Figure 14 : Formule développée de l'adapalène <sup>[20]</sup> .....	28
Figure 15 : Formule développée du peroxyde de benzoyle <sup>[20]</sup> .....	31
Figure 16 : Patient atteinte d'acné sévère et traitée par EPIDUO® 0,3% <sup>[30]</sup> .....	33
Figure 17 : Formule développée de la clindamycine <sup>[20]</sup> .....	34
Figure 18 : Formule développée de l'érythromycine <sup>[20]</sup> .....	34
Figure 19 : Formule développée de la doxycycline <sup>[20]</sup> .....	37
Figure 20 : Formule développée de la lymécycline <sup>[20]</sup> .....	37
Figure 21 : Formule développée de la clascotérone.....	51
Figure 22 : Schéma représentant le mécanisme d'action de la clascotérone.....	52
Figure 23 : Exemples de produits dermocosmétiques contre l'acné.....	57
Figure 24 : Exemples de produits solaires adaptés aux peaux acnéiques.....	58

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Échelle de gravité GEA de l'acné <sup>[2]</sup> .....	25
Tableau 2 : Liste des spécialités à base de rétinoïde topique.....	29
Tableau 3 : Liste des spécialités associant un rétinoïde topique et un antibiotique local.....	29
Tableau 4 : Liste des spécialités à base de peroxyde de benzoyle.....	32
Tableau 5 : Liste des spécialités associant un rétinoïde topique et le peroxyde de benzoyle.....	33
Tableau 6 : Liste des spécialités contenant un antibiotique local .....	35
Tableau 7 : Liste des spécialités contenant un antibiotique oral.....	38
Tableau 8 : Liste des spécialités à base de gluconate de zinc .....	39
Tableau 9 : Liste des génériques contenant de l'isotrétinoïne .....	41
Tableau 10 : Liste des pilules contraceptives utilisées contre l'acné.....	48

## Introduction

Selon la Société Française de Dermatologie, l'acné est une pathologie inflammatoire chronique du follicule pilo-sébacé, qui touche environ 6 millions de personnes en France dont principalement les adolescents de 12 à 20 ans, soit 80 %. Toutefois, elle concerne également 25 % des adultes, en majorité les femmes. Cette maladie constitue le premier motif de consultation chez le dermatologue. <sup>[1]</sup>

Il s'agit d'une dermatose chronique évoluant par différentes phases successives, avec trois types de lésions élémentaires : l'hyperséborrhée (un aspect huileux, gras au toucher, prédominant sur le nez, le front, les joues et la région thoracique supérieure), les lésions rétentionnelles (des comédons ouverts ou fermés) et les lésions inflammatoires superficielles (des papules et/ou pustules) ou profondes (des nodules). <sup>[2]</sup>

Le diagnostic de l'acné est clinique, puis le traitement est établi par le dermatologue en fonction de l'évaluation de la sévérité à partir de l'échelle de gravité GEA (Global Evaluation Acne). Cette échelle prend en compte la nature des lésions, la présence ou non du caractère inflammatoire et la diffusion de ces lésions. L'arsenal thérapeutique de l'acné est large incluant des traitements topiques et des traitements généraux. <sup>[2]</sup>

Les principaux objectifs de la prise en charge sont la diminution ou la disparition des lésions, la prévention des récives, puis la prévention des cicatrices. <sup>[2]</sup>

Outre la maladie, un retentissement psychosocial et l'altération de la qualité de vie sont souvent présents. Une prise en charge psychologique peut s'avérer être nécessaire chez les patients atteints par cette pathologie. <sup>[3]</sup>

Le pharmacien participe à la prise en charge globale du patient acnéique et contribue à la réussite de son traitement par ses conseils contre les éventuels effets indésirables engendrés par les traitements anti-acnéiques, par ses conseils d'hygiène et sur les médecines complémentaires telles que l'homéopathie, la phytothérapie ou encore l'aromathérapie.

Dans le mémoire, il conviendra tout d'abord de rappeler l'anatomie de la peau et d'évoquer la physiopathologie de l'acné. Dans une deuxième partie, les différents traitements anti-acnéiques seront détaillés et troisièmement il est important d'aborder le rôle du pharmacien dans la prise en charge de l'acné.

# I. Rappels anatomiques et physiopathologie

## 1. Description de la peau

La peau, appelée aussi tégument, est un organe vital, représentant 16 % du poids corporel total et pesant 4 kg. Il s'agit de la principale barrière naturelle qui sépare notre organisme du milieu extérieur et le protège de multiples et différentes agressions. La structure cutanée a également des fonctions sensorielles, métaboliques, d'échanges, de thermorégulation ou encore de cicatrisation. [4]

La peau est composée de trois couches successives de tissus, de la superficie vers la profondeur : l'épiderme, le derme et l'hypoderme.

### a) L'épiderme

L'épiderme est la couche superficielle de la peau, dont l'épaisseur (de 0,05 à 1,5 mm) est variable selon les endroits du corps. C'est un épithélium stratifié, car constitué de plusieurs assises cellulaires superposées. De plus, l'épiderme est squameux, puisque les cellules de la couche superficielle sont plates et est kératinisé, c'est-à-dire qu'il synthétise la kératine. Cette couche de la peau n'est pas vascularisée, mais renferme de nombreuses terminaisons nerveuses libres. [4]

L'épiderme est composé de quatre types de cellules [5] :

- Les kératinocytes, représentent 80 à 90 % des cellules de l'épiderme et sont responsables de la production de la kératine. Ces cellules se répartissent en quatre couches superposées, de la plus externe à la plus profonde : la couche cornée (stratum corneum), la couche granuleuse (stratum granulosum), la couche épineuse (stratum spinosum), puis la couche basale (stratum germinativum).
- Les mélanocytes, produisent un pigment, la mélanine, ayant pour rôle la protection de la peau contre les effets néfastes des rayonnements ultraviolets. Ce pigment empêche donc le développement de certains cancers de la peau et donne également à la peau sa coloration.
- Les cellules de Langerhans, sont des cellules présentatrices d'antigènes et jouent un rôle primordial lors des réactions immunologiques de la peau.
- Les cellules de Merkel, en contact avec la terminaison aplatie d'un neurone sensitif, elles participent à la sensation tactile.

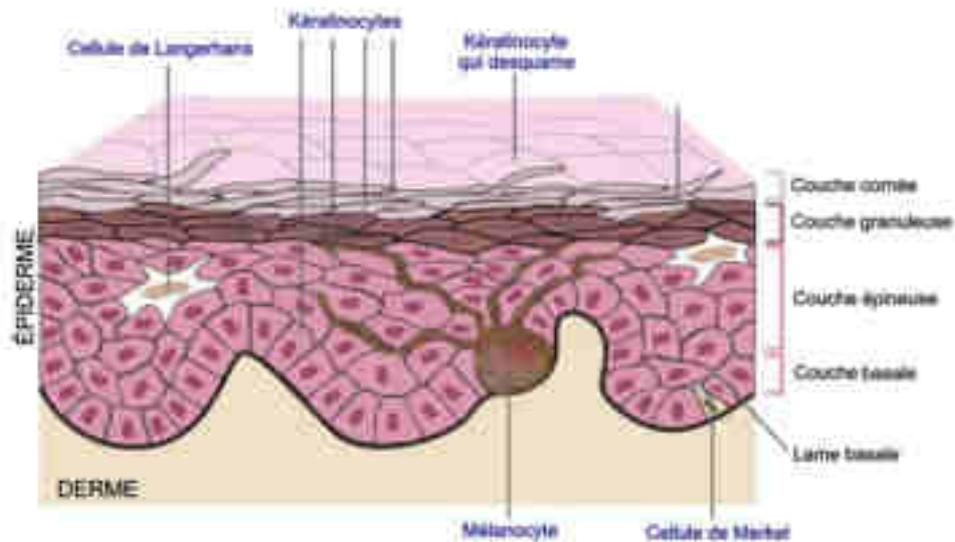


Figure 1 : Représentation schématique d'une coupe transversale de l'épiderme [5]

### b) Le derme

Le derme est un tissu conjonctif, 10 à 40 fois plus épais que l'épiderme, mais moins dense. [5] Séparé de l'épiderme par la jonction dermo-épidermique, le derme est richement vascularisé et innervé. Il assure la tonicité et l'élasticité de la peau, puis représente un tissu de nutrition pour l'épiderme.

Ce tissu est majoritairement formé des fibroblastes et de matériel extracellulaire. Les fibroblastes sont responsables de la synthèse des fibres de collagènes et des fibres d'élastine, composants principaux de la matrice extracellulaire. De plus, c'est dans le derme que l'on retrouve les annexes cutanées telles que les glandes sudoripares et sébacées, puis les follicules pileux. [6]

Cette couche contient donc les annexes cutanées, les muscles lisses arrecteurs, les terminaisons nerveuses, les fibres de collagènes et d'élastines, puis les vaisseaux sanguins et lymphatiques.

### c) L'hypoderme

Située sous le derme, l'hypoderme est une couche épaisse de tissu adipeux, composée de cellules adipeuses regroupées en lobules dites adipocytes. Ces dernières sont responsables du stockage des triglycérides, en vue des besoins énergétiques de l'organisme. [7]

## 2. Les annexes cutanées

La peau renferme des annexes cutanées, correspondant aux glandes cutanées et aux phanères (poils et ongles). Ces annexes sont toutes d'origine épidermique, mais elles sont situées dans le derme et l'hypoderme.

Il existe deux sortes de glandes : les glandes sudoripares à l'origine de la sueur et les glandes sébacées excréant le sébum.

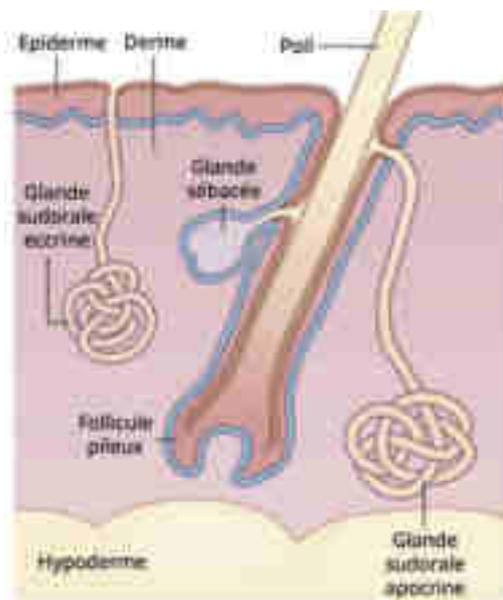


Figure 2 : Représentation schématique des annexes de la peau [8]

### a) Les glandes sudoripares

Les glandes sudoripares correspondent à des petites glandes pelotonnées sur elles-mêmes et sont responsables de la sécrétion de la sueur.

Elles sont de deux types :

Premièrement, il y a les glandes sudoripares eccrines, qui sont réparties sur toute la surface de la peau et plus abondamment au niveau de la paume des mains, de la plante des pieds et du cuir chevelu. Elles sont responsables de la sécrétion de la sueur eccrine, riche en eau (99 %) et en chlorure de sodium. La sueur s'évacue par les pores, orifices situés à la surface de la peau.

Deuxièmement, les glandes sudoripares apocrines, présentes dans des régions précises (creux axillaire, pubis, scrotum, petite lèvre, région péri-anale, conduit auditif externe, paupières) sont toujours attachées à un follicule pileux, où s'abouche leur canal excréteur. Elles sécrètent une sueur, légèrement visqueuse et odorante, sous l'effet d'une température élevée ou de stimuli émotionnel. [4]

## b) L'appareil pilosébacé

Quant à la glande sébacée, elle est annexée au follicule pileux par le canal excréteur, constituant ainsi le follicule pilosébacé. Ce dernier est responsable de la production du sébum, appelée séborrhée. Le sébum est un liquide formé de lipides et de débris cellulaires qui prévient le dessèchement de la peau, puis qui la protège des agressions extérieures. Il permet également le maintien de la souplesse de la peau et des cheveux. [9]

La répartition des follicules pilosébacés n'est pas homogène. Les zones corporelles telles que le visage, le thorax et le cuir chevelu sont riches en glandes sébacées.

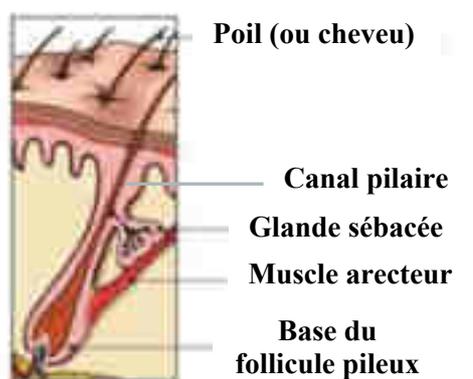


Figure 3 : Représentation schématique de l'appareil pilosébacé [10]

## 3. Physiopathologie de l'acné

### a) Les facteurs pathogéniques

Quatre facteurs pathogéniques sont impliqués dans le développement de l'acné. [3]

Le premier facteur est la production excessive de sébum, androgénodépendante, dans les follicules sébacés. En effet, le sébum, synthétisé et sécrété par les sébocytes au niveau de la glande sébacée, dépend d'une stimulation par des hormones androgènes, soit principalement par la dihydrotestostérone (DHT), qui est métabolisée par l'enzyme 5 $\alpha$ -réductase de type I à partir de la testostérone libre. Cette stimulation hormonale va induire la transduction d'un signal via la fixation de la DHT sur les récepteurs aux androgènes localisés dans le cytoplasme des sébocytes, aboutissant à l'activation de gènes impliqués dans la production de sébum. Une sensibilité plus importante aux hormones androgènes due par exemple à une quantité anormale de récepteurs aux androgènes, à une augmentation de l'activité enzymatique ou encore à une surproduction d'hormones androgènes va être à l'origine de cette hyperséborrhée, principale cause d'apparition de l'acné. [11]

Le second facteur consiste à l'hyperprolifération et la desquamation anormale des kératinocytes folliculaires, entraînant la formation d'un bouchon folliculaire. Le canal excréteur du follicule pilosébacé se retrouve alors obstrué et l'hyperproduction de sébum par la glande sébacée ne peut ainsi plus être évacuée à la surface du tégument, ce qui est responsable d'une dilatation du follicule pilosébacé en aval de l'obstruction et de la formation d'une lésion rétentionnelle appelée microcomédon, c'est le précurseur des autres lésions acnéiques. [3]

Le troisième facteur est la colonisation du follicule sébacé par des micro-organismes tels que *Cutibacterium acnes*, anciennement appelé *Propionobacterium acnes*, bactérie anaérobie à Gram positif appartenant à la flore commensale cutanée, entraînant ainsi l'activation de la réponse inflammatoire. [3] En effet, l'accumulation de sébum au niveau du canal excréteur ainsi que l'absence d'oxygène causée par l'obstruction des pores entraînent la prolifération de ces bactéries. *C. acnes* produit des lipases, qui vont hydrolyser les triglycérides du sébum et entraîner la formation d'acides gras libres à activité pro-inflammatoire.

Le quatrième facteur pathogénique de l'acné correspond donc à ce processus de libération des médiateurs inflammatoires induisant ainsi la formation des lésions inflammatoires superficielles et/ou profondes. [12]

## **b) Prédisposition génétique**

Il est à noter qu'il existe un fort élément génétique chez de nombreux patients acnéiques. En effet, certaines études de biologie moléculaire ont conclu que le récepteur intracytoplasmique des androgènes du sébocyte, sur lequel se fixe la dihydrotestostérone, comportait plusieurs sites fonctionnels aboutissant à l'activation et la transcription de ces gènes. Le gène de ce récepteur est porté par le chromosome X en position q1-q12. L'expression de ce gène serait variable en fonction du développement et de l'âge du sujet et pourrait intervenir dans la transmission génétique de l'acné. [13]

La notion d'hérédité est aussi fréquemment évoquée dans différentes études.

Par exemple, dans une étude réalisée en novembre 1996 chez 913 adolescents français, 68 % des patients acnéiques avaient une sœur ou un frère atteint d'acné. Puis, chez ces enfants acnéiques, 16 % avait un père avec des antécédents d'acné et 25 % une mère ancienne acnéique contre respectivement 8 % et 14 % chez les non-acnéiques. [13], [14]

Par ailleurs, une étude épidémiologique a été réalisée pour comparer les caractéristiques cliniques et la réponse thérapeutique chez 151 patients acnéiques. D'après cette étude, parmi les 151 patients, 81 d'entre eux, soit 54 %, avaient des antécédents familiaux d'acné. [15]

Il est important de préciser que les facteurs génétiques constituent donc un facteur prédictif important de la survenue d'acné. En effet, ces études confirment l'importance de l'hérédité comme facteur pronostique de l'acné. Les antécédents familiaux d'acné sont associés à une apparition précoce de l'acné, à des lésions plus graves ou encore à des difficultés thérapeutiques en raison d'un risque accru de rechutes.

#### 4. Lésions élémentaires

Les différents signes cliniques de l'acné sont l'hyperséborrhée, les lésions non inflammatoires dites rétentionnelles (comédons ouverts et fermés) ou encore les lésions inflammatoires (papules, pustules, nodules).

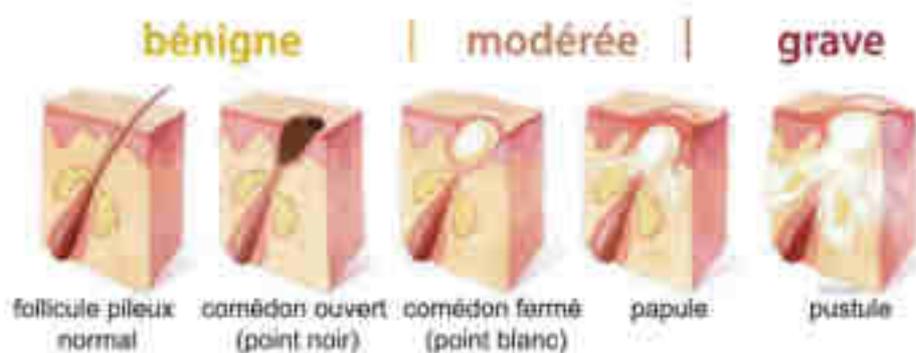


Figure 4 : Représentation schématique des différentes lésions d'acné [16]

##### a) Hyperséborrhée

L'hyperséborrhée est le résultat d'une sécrétion excessive de sébum par la glande sébacée. C'est souvent la première manifestation de l'acné. En effet, le canal pileux se bouche, ce qui provoque une accumulation de sébum et ainsi l'encombrement du canal par ce sébum accumulé.

Elle est à l'origine d'un aspect de peau grasse et luisante, de grain épais, puis les pores sont dilatés. Cette hypersécrétion de sébum affecte majoritairement la partie centrale du visage soit le nez, le front, le menton et les joues, puis la région thoracique supérieure avec le dos et la face antérieure du thorax. [17]

## **b) Lésions rétentionnelles**

La formation des lésions rétentionnelles est caractérisée par une rétention sébacée, correspondant à l'étape physiopathologique essentielle de l'acné.

La lésion initiale est le micro-comédon, formé par l'élargissement du follicule pilosébacé suite à la production excessive de sébum. Cette lésion, non visible à l'œil nu, est à l'origine de toutes les autres manifestations de l'acné. Cette lésion évolue vers des lésions macroscopiques telles que le comédon ouvert ou le comédon fermé. <sup>[13]</sup>

### **b) - 1. Comédon fermé ou microkyste ou « point blanc »**

Les comédons fermés, également appelés microkystes, correspondent à l'accumulation du sébum et de la kératine mélangés dans le canal pileux dilaté par l'obstruction de son orifice. Ils se présentent sous forme de point blanc, de 2 à 3 mm et légèrement bombé. <sup>[17]</sup>

Le microkyste peut évoluer en comédon ouvert ou même être à l'origine d'une réaction inflammatoire puisqu'il peut se rompre si le sébum continue à s'accumuler.

### **b) - 2. Comédon ouvert ou « point noir »**

Le comédon ouvert, de 1 à 3 mm, est dû à l'ouverture du pore et la couleur noire s'explique par l'oxydation des kératinocytes contenus dans le sébum accumulé au contact de l'air. Cette oxydation constitue des conditions favorables au développement de *Cutibacterium acnes*, la bactérie responsable de l'acné et à l'origine de la phase inflammatoire de l'acné.

## **c) Lésions inflammatoires**

Les lésions inflammatoires apparaissent lorsque les bactéries (*C. acnes*) se multiplient dans la glande sébacée et sécrètent des facteurs pro-inflammatoires. Elles peuvent apparaître spontanément à ce stade ou se développer suite à un comédon préexistant.

Il y a les lésions inflammatoires superficielles (les papules et les pustules), profondes (les nodules) ou encore les cicatrices.

### c) - 1. Papules

Les papules, d'un diamètre inférieur à 5 mm, se présentent telles que des élévations de la peau, rouges, fermes, non purulentes, quelquefois douloureuses. Elles résultent de l'inflammation et de la rupture de la paroi d'un comédon fermé, puis peuvent évoluer vers la résorption ou la formation de pustules voire de nodules. <sup>[17]</sup>

### c) - 2. Pustules

Les pustules, plus ou moins douloureuses, sont souvent plus petites que les papules et sont centrées d'un liquide purulent jaunâtre. Ce liquide peut s'évacuer via le pus ou alors constituer des nodules.

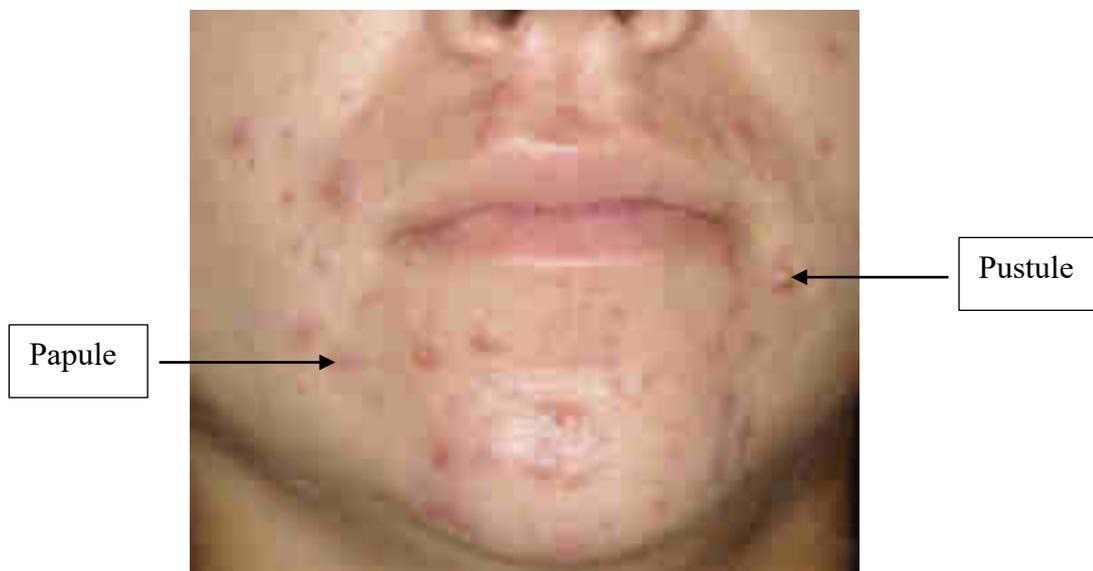


Figure 5 : Acné papulo-pustuleuse du visage <sup>[1]</sup>

### c) - 3. Nodules

Les nodules, d'un diamètre supérieur à 5 mm, sont des lésions inflammatoires douloureuses et profondes dans la peau. Ils peuvent évoluer vers l'abcédation c'est-à-dire la formation d'abcès, la rupture ou la formation des cicatrices.



Figure 6 : Nodules sur le visage <sup>[1]</sup>

#### **c) - 4. Cicatrices**

L'évolution cicatricielle de l'acné est généralement définitive, malgré les progrès techniques de réparation esthétique (laser, peeling, chirurgie). Il s'agit de la complication la plus redoutée de l'acné. Généralement, les cicatrices se forment suite à une inflammation persistante et profonde.

Il existe deux types de cicatrices post-acné :

- Cicatrices atrophiques, les plus fréquentes, avec un aspect creux
- Cicatrices hypertrophiques ou chéloïdes, en relief et boursoufflées



Figure 7 : Cicatrices d'acné atrophiques (en creux) <sup>[1]</sup>



Figure 8 : Cicatrices d'acné hypertrophiques (en relief) <sup>[1]</sup>

Il est estimé que 55 % des patients atteints d'acné sont affectés par des cicatrices sur le visage. Ces dernières peuvent avoir un retentissement important sur la qualité de vie des patients. Selon une enquête réalisée auprès de personnes présentant des cicatrices atrophiques, il a été révélé que les cicatrices d'acné, même légères, ont un impact négatif sur l'acceptabilité envers soi et les autres, sur le bien-être émotionnel ainsi que la vie sociale des patients. La plupart des participants se sentent moins attirants, sont gênés, déclarent avoir été agressés verbalement et/ou physiquement. Certains estiment même être licenciés injustement de leur travail à cause de leurs cicatrices d'acné. Puis, plus d'un tiers affirme avoir eu un impact négatif sur leurs relations personnelles ou professionnelles et avoir évité les apparitions publiques. <sup>[18]</sup>

## II. Les traitements de l'acné

Dans cette deuxième partie de thèse, il convient d'étudier, plus en détail, les différents traitements anti-acnéiques évoqués dans l'arbre décisionnel ci-dessous.

Le dermatologue adapte le traitement au cas par cas en prenant en compte plusieurs critères. Parmi ceux-ci, il y a l'âge et l'état de santé actuel du patient, l'ancienneté de la maladie, la forme de l'acné et sa sévérité, l'impact psychologique de la maladie, puis enfin les éventuels antécédents de traitements anti-acnéiques. [1]

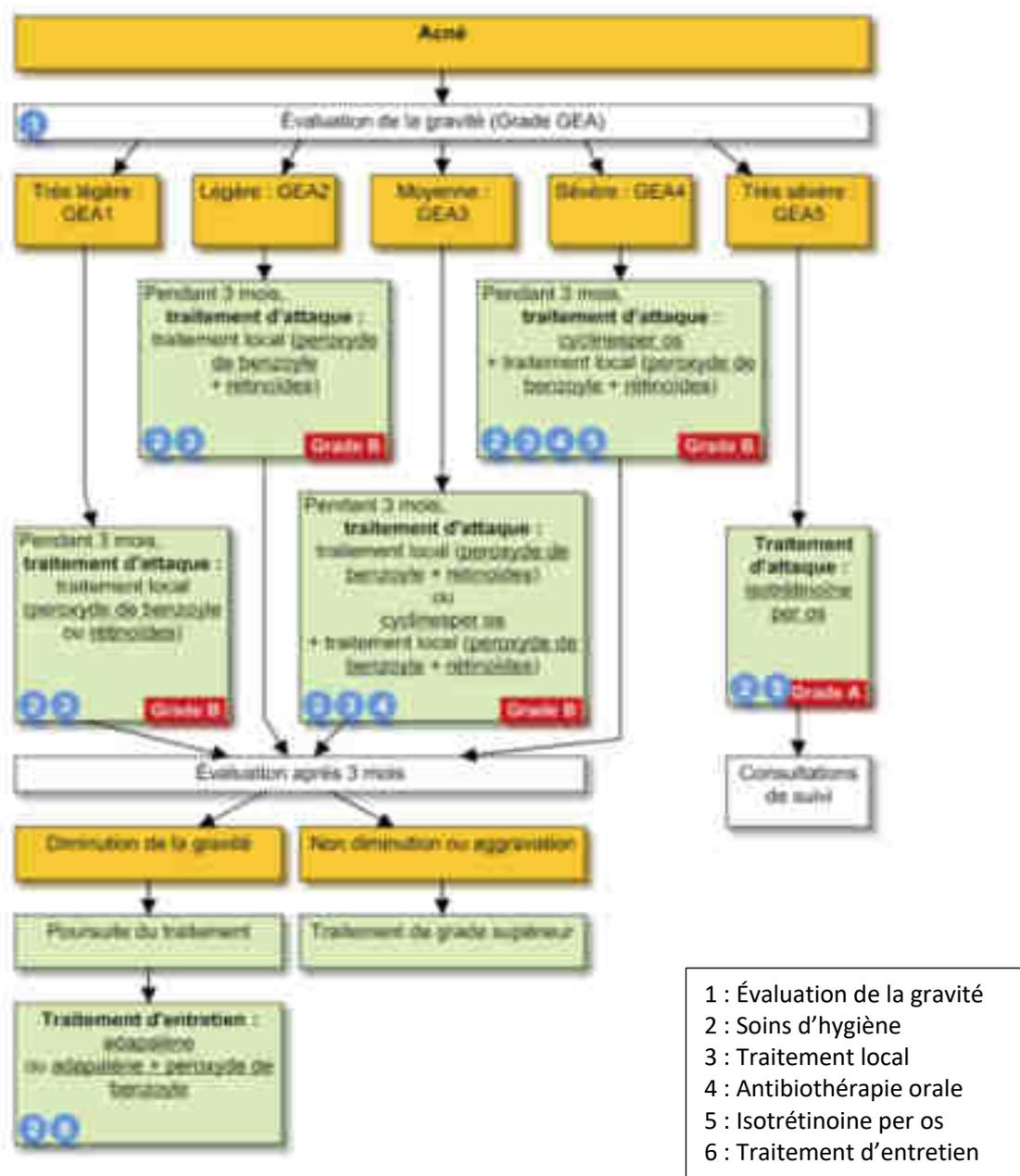


Figure 9 : Arbre décisionnel de la prise en charge de l'acné [2]

L'évaluation de la sévérité de l'acné est basée sur l'échelle de gravité GEA (Global Evaluation Acne), proposée par la Société française de dermatologie en 2011.

		Manifestation
Grade 0	Pas de lésion	Une pigmentation résiduelle et un érythème peuvent être présents
Grade 1	Acné très légère	Rares comédons ouverts ou fermés dispersés Rares papules
Grade 2	Acné légère	Moins de la moitié du visage est atteinte Quelques comédons ouverts ou fermés Quelques papulopustules
Grade 3	Acné moyenne	Plus de la moitié de la surface du visage est atteinte Nombreux comédons ouverts ou fermés Nombreuses papulopustules Un nodule peut être présent
Grade 4	Acné sévère	Tout le visage est atteint, couvert de nombreuses papulopustules, comédons ouverts ou fermés et rares nodules
Grade 5	Acné très sévère	Acné très inflammatoire recouvrant le visage avec des nodules

Tableau 1 : Échelle de gravité GEA de l'acné <sup>[2]</sup>

Après l'évaluation de la gravité, le traitement anti-acnéique comporte une phase d'attaque, qui doit être poursuivie pendant trois mois avant d'en juger son efficacité. En cas d'échec, un traitement d'attaque de deuxième intention est prescrit. Si le traitement s'avère efficace et une amélioration est obtenue, un traitement d'entretien est mis en place afin de limiter tout risque de rechute. Sinon, le traitement de grade supérieur sera prescrit.

## 1. Les traitements topiques

### a) Les rétinoïdes topiques

- Indication et mécanisme d'action

Les rétinoïdes sont des dérivés de la vitamine A, molécule impliquée dans de nombreux processus physiologiques, métaboliques et biologiques tels que la différenciation cellulaire, la vision ou encore au niveau du système immunitaire. [19] Il est à savoir que les altérations du métabolisme de la vitamine A sont connues pour entraîner des pathologies cutanées, dont l'acné.

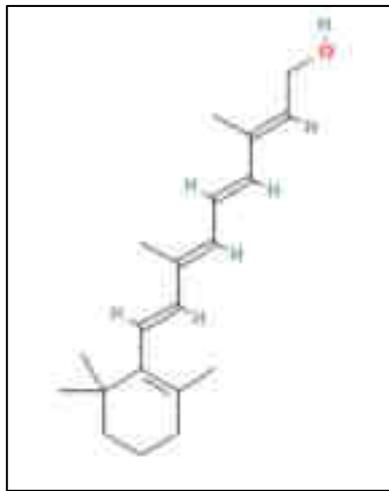


Figure 10 : Formule développée de la vitamine A [20]

Le mécanisme d'action de ces molécules est plus ou moins élucidé. En effet, les rétinoïdes, molécules lipophiles, pénètrent dans le noyau des cellules et interagissent avec deux types de récepteurs cellulaires : les Retinoid Acid Receptors (RAR) et les Retinoid X Receptors (RXR). Ces récepteurs sont classés en trois sous unités  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$ . RAR- $\beta$  se trouvent majoritairement dans le derme, alors que RAR- $\alpha$  et RAR- $\gamma$  se trouvent surtout dans l'épiderme.

Le rétinoïde se lie directement à RAR, et cette liaison entraîne la formation d'un complexe hétérodimérique RAR/RXR. Ensuite, ce dernier active la région promotrice des gènes cibles en se fixant sur des séquences de l'ADN au niveau des éléments de réponse à l'acide rétinoïque (RARE). Il en découle une modification de l'activité transcriptionnelle des gènes sensibles aux rétinoïdes, notamment des gènes agissant sur les kératinocytes. [21]

Les rétinoïdes agissent donc principalement comme kératolytiques sur les comédons ouverts et fermés par augmentation du renouvellement cellulaire de l'épiderme. Ils normalisent l'hyperkératinisation folliculaire et dilatent l'occlusion du follicule. Ce dernier, débarrassé du bouchon qui l'obstruait, constitue un milieu moins favorable à la prolifération de *C. acnes*.

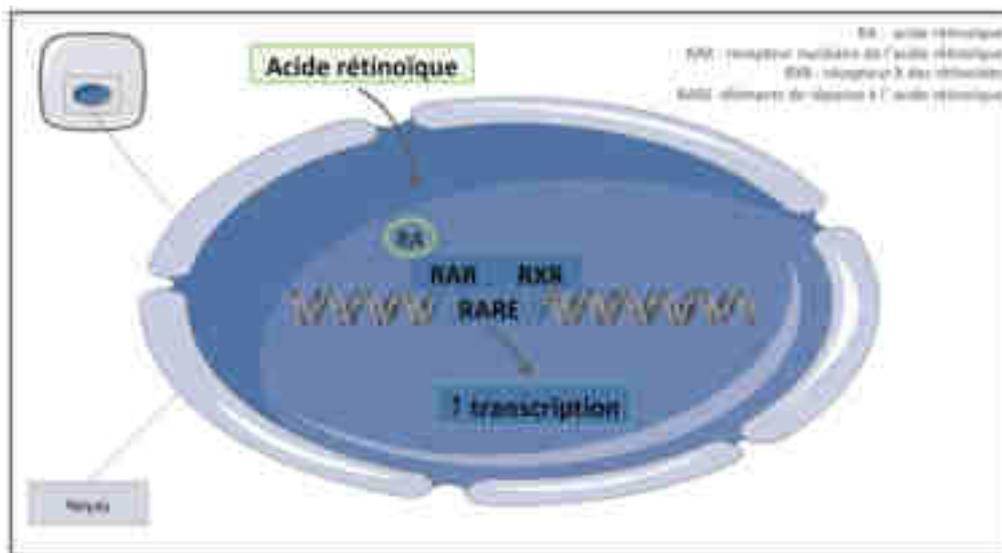
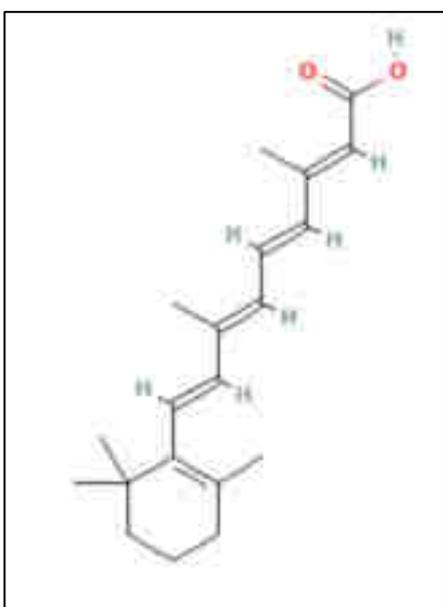


Figure 11 : Schéma représentant le mécanisme d'action des rétinoïdes [22]

Les rétinoïdes topiques utilisés dans le traitement anti-acnéique sont présents sous trois formes différentes : l'acide tout-trans rétinoïque (ou trétinoïne), l'acide 13 cis-rétinoïque (ou isotrétinoïne) et l'adapalène. Ils sont utilisés seuls ou en association à d'autres molécules anti-acnéiques comme le peroxyde de benzoyle ou des antibiotiques.

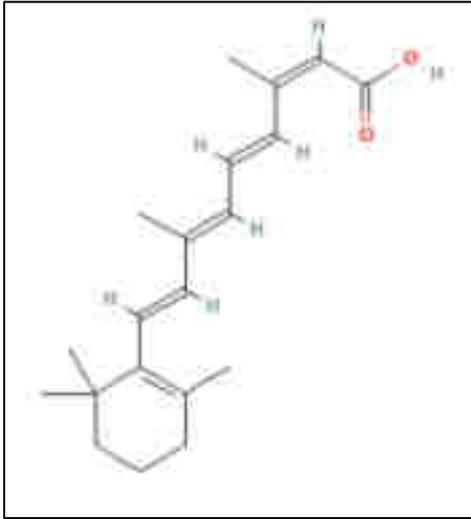


La trétinoïne est un métabolite naturel de la vitamine A.

Le groupement CH<sub>2</sub>OH de la vitamine A est remplacé par le groupement COOH.

Cette molécule a une grande affinité pour les trois sous-unités des récepteurs RAR, mais en a aucune pour celles des récepteurs RXR.

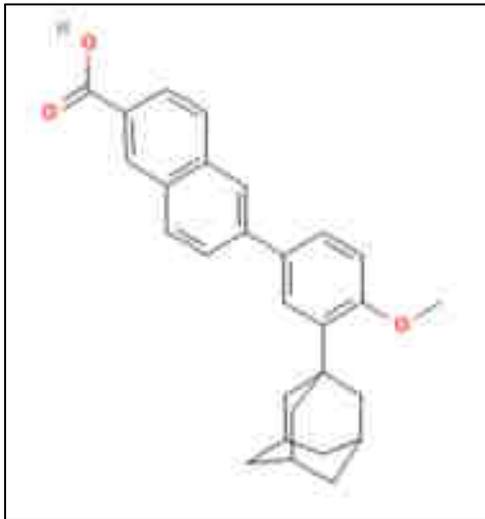
Figure 12 : Formule développée de la trétinoïne [20]



C'est l'isomère cis de la trétinoïne.

Cette molécule possède une affinité plus faible que la trétinoïne pour les récepteurs RAR et nulle pour les récepteurs RXR.

Figure 13 : Formule développée de l'isotrétinoïne <sup>[20]</sup>



C'est un dérivé de l'acide naphthoïque et a une affinité sélective pour les sous-unités  $\beta$  et  $\gamma$  des récepteurs RAR. Cette sélectivité lui confère des propriétés anti-inflammatoires.

Puis, il a une stabilité accrue à la lumière et est donc moins irritant et mieux toléré.

Figure 14 : Formule développée de l'adapalène <sup>[20]</sup>

Les rétinoïdes à usage topique sont indiqués, chez les adultes et les enfants de plus de 12 ans, en première intention dans le traitement d'attaque des acnés très légères à sévères, soit de grade GEA 1 à GEA 4, et agissent surtout sur les lésions non inflammatoires de l'acné (lésions rétentionnelles). Ils préviennent la formation et réduisent le nombre de comédons en facilitant l'évacuation du sébum par élimination des bouchons qui obstruent les pores de la peau.

Ces molécules sont également recommandées en deuxième intention dans les formes d'acné inflammatoire papulo-pustuleuse, en association avec un antibiotique par voie orale.

De plus, ils sont maintenus en traitement d'entretien lorsque les objectifs thérapeutiques ont été atteints par le traitement d'attaque. <sup>[23]</sup>

▪ Spécialités et posologie [24], [25]

Molécules	Spécialités	Composition	Forme galénique	Remboursement
Trétinoïne	<b>EFFEDERM<sup>®</sup></b>	Trétinoïne à 0,05%	Crème	30% Liste 1
	<b>KETREL<sup>®</sup></b>	Trétinoïne à 0,05%	Crème	NR Liste 1
	<b>RETACNYL<sup>®</sup></b>	Trétinoïne à 0,025% ou 0,05%	Crème	NR Liste 1
Isotrétinoïne	<b>ROACCUTANE<sup>®</sup></b>	Isotrétinoïne à 0,05%	Gel	NR Liste 1
Adapalène	<b>DIFFERINE<sup>®</sup></b>	Adapalène à 0,1%	Crème ou Gel	30% Liste 1

Tableau 2 : Liste des spécialités à base de rétinoïde topique

Par ailleurs, il existe certaines spécialités associant un antibiotique local au rétinoïde. Cette association permet d'élargir le spectre d'activité aux lésions rétentionnelles et inflammatoires.

Spécialités	Composition	Forme galénique	Remboursement
<b>ERYLIK<sup>®</sup></b>	Trétinoïne à 0,025% + Érythromycine à 4%	Gel	NR Liste 1
<b>ZANEA<sup>®</sup></b>	Trétinoïne à 0,025% + Clindamycine à 1%	Gel	NR Liste 1

Tableau 3 : Liste des spécialités associant un rétinoïde topique et un antibiotique local

L'érythromycine et la clindamycine sont des antibiotiques ayant une action directe sur *Cutibacterium acnes*.

La posologie de départ des traitements cités dans les deux tableaux ci-dessus consiste à appliquer une fine couche de produit sur les lésions le soir, après avoir lavé et bien séché la peau, tout en évitant les zones les plus sensibles telles que les yeux, les paupières, les lèvres et les narines. Il faut également veiller à se laver les mains avant et après utilisation. En cas de contact avec les muqueuses ou les yeux, il faut rincer immédiatement et abondamment à l'eau pendant au moins 15 minutes. Ces précautions sont importantes afin de limiter l'irritation cutanée causée par les rétinoïdes locaux.

En cas de survenue d'irritation importante au début du traitement, il convient d'espacer les applications à raison d'un jour sur deux. En l'absence de toute réaction, la posologie peut être augmentée à deux applications par jour. Il est à noter que la fréquence des applications est donc à ajuster selon la tolérance locale individuelle, sachant que seuls un léger érythème, une desquamation modérée voire une faible sensation de brûlure sont tolérables.

Ensuite, la posologie doit être maintenue à une application par jour dès la fin de la deuxième semaine et ceci pendant toute la durée du traitement d'attaque, soit pendant 12 à 14 semaines.

A partir du 3<sup>ème</sup> mois de traitement, si les objectifs thérapeutiques sont atteints, il convient de passer au traitement d'entretien consistant à diminuer la fréquence des applications à deux ou trois fois par semaine, afin d'éviter toute rechute.

- Effets indésirables et mises en garde

Les principaux effets indésirables des rétinoïdes topiques sont les suivants : érythème local, desquamation, sécheresse cutanéomuqueuse, prurit et picotements. Ces effets peuvent être transitoires et donc régresser en interrompant le traitement ou en espaçant les applications. [23]

Il est à savoir qu'une exposition aux rayons ultraviolets (UV) peut augmenter l'irritation cutanée provoquée par le médicament. À la suite d'une exposition ponctuelle prévue au soleil, le traitement est à interrompre la veille, le jour même et le lendemain de l'exposition. De plus, il est indispensable d'utiliser un écran solaire, et le traitement doit être interrompu jusqu'à rétablissement en cas de coup de soleil.

Par ailleurs, il est à noter que les rétinoïdes topiques (crèmes ou gels) sont contre-indiqués chez les femmes enceintes et celles qui planifient une grossesse depuis 2018. [26] Selon l'Agence européenne des médicaments (EMA), le passage systémique des rétinoïdes à travers la peau est considéré comme négligeable et le risque tératogène est peu probable. Cette contre-indication est donc basée sur le principe de précaution. [27]

## b) Le peroxyde de benzoyle

- Indication et mécanisme d'action

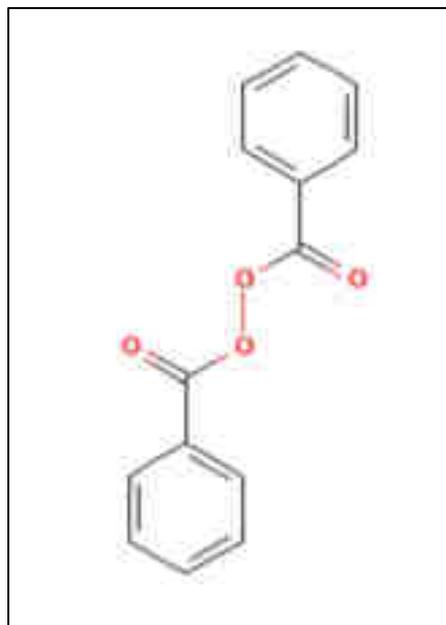


Figure 15 : Formule développée du peroxyde de benzoyle <sup>[20]</sup>

Le peroxyde de benzoyle est une molécule lipophile formée de deux groupes benzoyles reliés entre eux par un groupe peroxyde -O-O-. Il possède une action kératolytique modérée et sébostatique faible aidant à neutraliser l'hyperkératinisation et l'hyperséborrhée associées à l'acné.

C'est un agent oxydant qui a une action antibactérienne importante sur *Cutibacterium acnes*. Lorsqu'il est absorbé par la peau, le peroxyde de benzoyle est rapidement converti en acide benzoïque. Ce dernier, métabolisé, libère des espèces réactives de l'oxygène, entraînant ainsi l'oxydation des protéines bactériennes et la destruction de la paroi cellulaire de la bactérie, d'où l'action bactéricide. L'amélioration de l'acné se produit par réduction des lipides, des acides gras libres et de *C. acnes*. <sup>[28]</sup>

Le peroxyde de benzoyle est indiqué en traitement local dans le cas d'acné très légère à sévère à prédominance inflammatoire, puis en cas de traitement d'entretien.

D'autre part, il est souvent associé aux antibiotiques topiques afin de réduire la résistance bactérienne de *C. acnes* et d'augmenter l'efficacité du traitement. <sup>[12]</sup>

- Spécialités et posologie [24], [25]

Molécule	Spécialité	Composition	Forme galénique	Remboursement
Peroxyde de benzoyle	<b>CUTACNYL<sup>®</sup></b>	Peroxyde de benzoyle à 2,5%, 5% ou 10%	Gel	30% Liste 2
	<b>CURASPOTAQUA<sup>®</sup></b>	Peroxyde de benzoyle à 5%	Gel à rincer après 1 à 5 min	NR Non listé

Tableau 4 : Liste des spécialités à base de peroxyde de benzoyle

Les dosages à 2,5% ou 5% sont suffisants pour le visage, la forme plus concentrée étant réservée aux acnés localisées au niveau du dos. La posologie est à adapter en fonction de la réponse thérapeutique et de la tolérance individuelle, mais elle est généralement d'une à deux applications par jour, puis d'une application tous les deux à trois jours en traitement d'entretien. L'application s'effectue en massages légers sur la surface atteinte, sans frotter, jusqu'à pénétration complète.

Par ailleurs, il existe une spécialité associant l'adapalène et le peroxyde de benzoyle contre l'acné modérée (EPIDUO<sup>®</sup> 0,1%/2,5%) à sévère (EPIDUO<sup>®</sup> 0,3%/2,5%). En cas d'acné sévère, les traitements topiques sont généralement associés à une antibiothérapie générale concomitante. La spécialité EPIDUO<sup>®</sup> est donc une option thérapeutique intéressante contre des lésions importantes de l'acné sévère tout en évitant la prise d'antibiotiques pour le patient. Les mécanismes d'action complémentaires des deux molécules permettent de maximiser l'effet en ciblant plusieurs facteurs physiopathologiques de l'acné. Selon les données regroupées de trois études contrôlées randomisées à grande échelle (3 855 sujets), l'association de l'adapalène à 0,1% et le peroxyde de benzoyle à 2,5% entraîne un effet synergique. Dès une semaine de traitement, l'association est significativement plus efficace que les monothérapies respectives dans le traitement de l'acné. [29]

Une étude randomisée en double aveugle et contrôlée en groupes parallèles a été réalisée sur 12 semaines afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité de l'association avec l'adapalène à 0,3% chez 503 patients atteints d'acné modérée (50% des sujets) ou sévère (50% des sujets). Ces derniers ont reçu une application quotidienne d'EPIDUO<sup>®</sup> 0,3%/2,5 % (217 sujets), d'EPIDUO<sup>®</sup> 0,1%/2,5 % (217 sujets) ou du véhicule qui est le comparateur (69 sujets). Le dosage à 0,1 %/2,5 % était considéré comme le traitement de référence. Après 12 semaines de traitement, un taux de succès élevé et une réduction plus importante du nombre de lésions inflammatoires et non inflammatoires ont été observés chez les sujets traités par EPIDUO<sup>®</sup> 0,3%/2,5 % par rapport au véhicule. Parmi les sujets atteints d'acné inflammatoire sévère, EPIDUO<sup>®</sup> 0,1%/2,5 % n'a pas atteint une efficacité significative comparée au véhicule, alors que le dosage à 0,3% a démontré une efficacité nettement supérieure. [30]

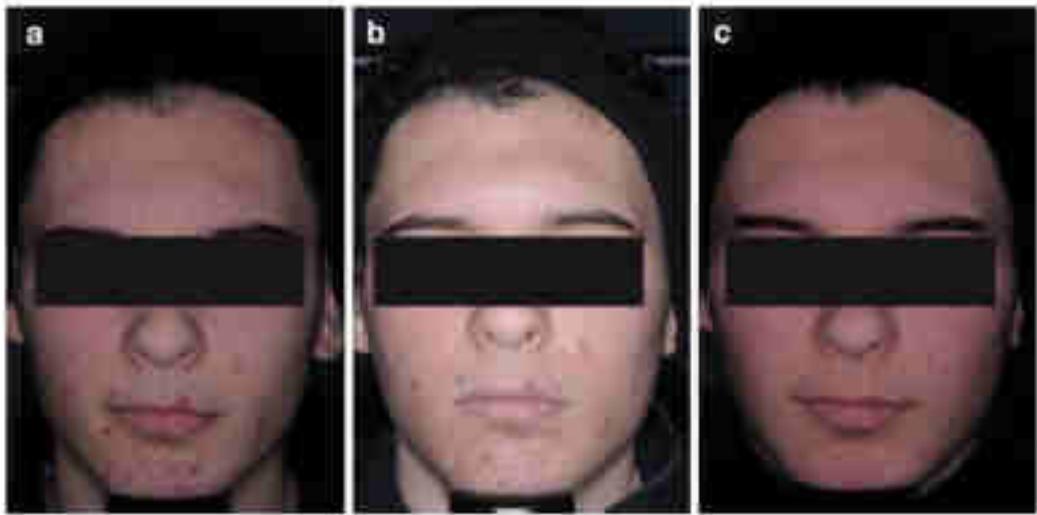


Figure 16 : Patiente atteinte d'acné sévère et traitée par EPIDUO® 0,3%/2,5% [30]

(a) avant traitement, (b) semaine 1 et (c) semaine 12 après traitement avec succès

D'après les résultats de cet essai clinique, la spécialité EPIDUO® 0,3%/2,5% présente une efficacité prouvée significativement supérieure par rapport au véhicule, avec une bonne innocuité et une bonne tolérabilité, dans le traitement de l'acné sévère. L'amélioration et la réduction du nombre de lésions inflammatoires et non inflammatoires peuvent être observées sur la figure 16. Toutefois, dans le groupe avec une acné modérée, EPIDUO® 0,3%/2,5% n'a pas montré davantage de succès comparée au traitement de référence.

En conclusion, parmi les deux dosages, la prescription dépendra de la sévérité clinique du patient. Le dosage 0,1%/2,5% doit être envisagé pour les patients atteints d'acné modérée et celui à 0,3%/2,5% pour ceux ayant une acné sévère. [31]

Spécialités	Composition	Forme galénique	Remboursement
EPIDUO®	Adapalène à 0,1% + PB à 2,5% Adapalène à 0,3% + PB à 2,5%	Gel	NR Liste 1

Tableau 5 : Liste des spécialités associant un rétinoïde topique et le peroxyde de benzoyle

Le gel doit être appliqué en fine couche sur la zone affectée, une fois par jour le soir, à partir de 9 ans pour le dosage à 0,1% et à partir de 12 ans pour celui à 0,3%.

- Effets indésirables et mises en garde

Les effets indésirables fréquents rencontrés sont la sécheresse cutanée, l'irritation cutanée, l'érythème, la desquamation et le prurit. De plus, il est important de notifier que le peroxyde de benzoyle entraîne une décoloration des phanères, puis des fibres textiles comme les vêtements et les draps. [28]

Les spécialités à base de peroxyde de benzoyle exposent à un risque de photosensibilisation, il est donc primordial d'appliquer un écran solaire en cas d'exposition aux rayons UV et d'utiliser son gel préférentiellement le soir.

### c) Les antibiotiques locaux

- Indication et mécanisme d'action

Deux molécules, en application locale, sont utilisées dans le traitement de l'acné inflammatoire papulo-pustuleuse, en particulier en cas d'intolérance au peroxyde de benzoyle. Il s'agit de la clindamycine dosée à 1 % et de l'érythromycine dosée à 4 %.

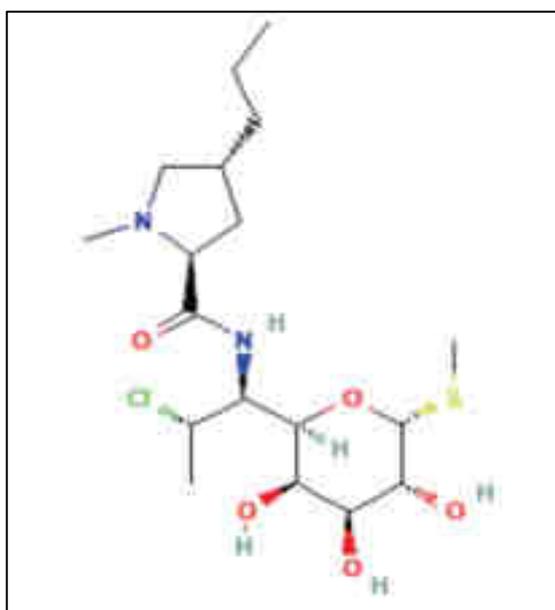


Figure 17 : Formule développée de la clindamycine [20]

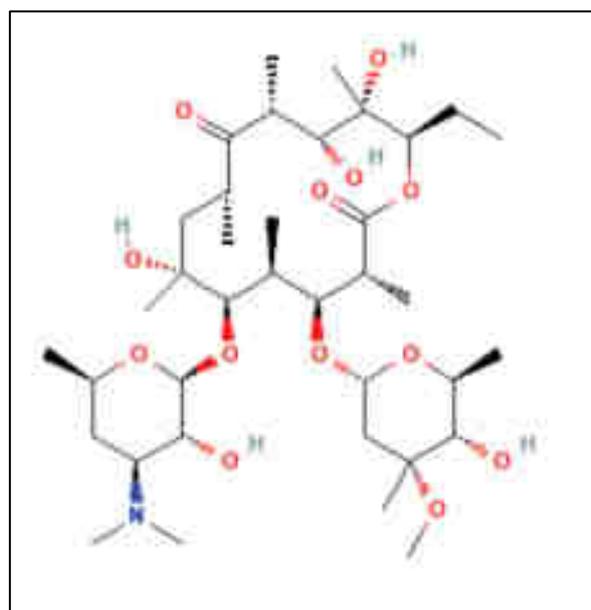


Figure 18 : Formule développée de l'érythromycine [20]

La clindamycine est un antibiotique appartenant à la famille des lincosamides. Elle possède une action bactériostatique à l'encontre de nombreuses bactéries dont *Cutibacterium acnes*. En effet, elle se fixe à la sous-unité ribosomale 50S et inhibe la synthèse protéique de la bactérie.

L'érythromycine, antibiotique de la famille des macrolides, se fixe à l'unité ribosomale 50S de la bactérie et empêche la translocation, qui est nécessaire à la synthèse protéique de la bactérie. Il est également actif contre *C. acnes*, puis réduit la colonie à la surface de la peau et à l'intérieur des follicules. [12]

Ces deux antibiotiques, utilisées par voie cutanée, agissent donc en détruisant des germes responsables de l'inflammation du comédon et de la formation de pustules. Ils sont par conséquent indiqués dans les formes d'acnés papulo-pustuleuses. Toutefois, la clindamycine est préférée par rapport à l'érythromycine en raison de l'efficacité décroissante de ce dernier, qui est probablement associée à une résistance émergente de *C. acnes*. [23]

En outre, des antibactériens locaux à base d'acide azélaïque sont parfois prescrits contre l'acné, mais leur efficacité semble être limitée.

▪ Spécialités et posologie [24], [25]

Molécules	Spécialités	Composition	Forme galénique	Remboursement
Clindamycine	<b>ZINDACLIN<sup>®</sup></b>	Clindamycine à 1%	Gel	NR Liste 1
Érythromycine	<b>ERYFLUID<sup>®</sup></b>	Érythromycine à 4%	Lotion	15% Liste 1
	<b>ERYTHROGEL<sup>®</sup></b>	Érythromycine à 4%	Gel	15% Liste 1
Acide azélaïque	<b>SKINOREN<sup>®</sup></b>	Acide azélaïque à 20%	Crème	NR Liste 1
	<b>FINACEA<sup>®</sup></b>	Acide azélaïque à 15%	Gel	NR Liste 1

Tableau 6 : Liste des spécialités contenant un antibiotique local

Ces spécialités sont indiquées chez les adultes et les enfants de plus de 12 ans. Il convient de les appliquer sur les lésions, en fine couche, à raison d'une à deux fois par jour, soit matin et/ou soir.

Afin de limiter le risque de résistance bactérienne, il faut éviter d'utiliser les antibiotiques locaux seuls et pendant plus de trois mois. Il est à noter que l'association avec les rétinoïdes augmente l'efficacité de ces antibiotiques locaux, tels que dans les spécialités ERYLIK<sup>®</sup> et ZANEA<sup>®</sup>, puisque qu'elle permet d'élargir le spectre d'activité et d'agir sur les lésions rétentionnelles et inflammatoires. Par ailleurs, l'association avec le peroxyde de benzoyle permet également de diminuer le risque d'apparition de résistance bactérienne mais n'influe pas sur le spectre d'activité de l'antibiotique qui reste limité majoritairement aux lésions inflammatoires.

- Effets indésirables et mises en garde

Premièrement, les principaux effets indésirables rencontrés avec la clindamycine sont une irritation cutanée, un érythème cutané, une sécheresse cutanée, une sensation de brûlure locale, une irritation périorbitaire (autour des yeux) ou encore une urticaire.

En raison de la présence d'alcool, il faut éviter tout contact de ce médicament avec les muqueuses à cause du risque de passage transcutané ainsi que les zones fragiles telles que le contour des yeux où tout contact peut provoquer des rougeurs, douleurs, irritations, brûlures ou encore une inflammation.

Puis, il convient de rappeler au patient l'importance d'arrêter immédiatement le traitement en cas de diarrhée, parfois sanglante, importante et persistante associée à des crampes abdominales sévères et/ou de la fièvre, en raison du risque de colite pseudo-membraneuse à *Clostridioides difficile* anciennement *Clostridium difficile*. En effet, l'utilisation de la clindamycine peut entraîner une perturbation de la flore intestinale normale, entraînant la prolifération de *C. difficile*. Selon le RCP de la molécule, cette bactérie produit des toxines qui provoquent une inflammation du côlon (colite), contribuant donc au développement de diarrhées associées à *Clostridium difficile* et à la formation de membranes anormales (pseudomembranes). Il s'agit d'une des principales causes de colites associées aux antibiotiques. Toutefois, la clindamycine topique a été très rarement associée à ces colites. [25]

Par ailleurs, dû au manque de connaissance de l'effet de ce médicament durant la grossesse et l'allaitement, le médecin doit juger le risque éventuel de son utilisation avant sa prescription et l'éviter si possible.

Deuxièmement, les effets indésirables de l'érythromycine topique sont moins bien connus et leur fréquence de survenue est indéterminée. Toutefois, il y a un risque d'éruption cutanée très rare, mais potentiellement grave, appelée pustulose exanthématique. En effet, en début de traitement, une rougeur cutanée diffusant rapidement et recouverte de pustules blanchâtres peut apparaître et dans ce cas, il faut contacter son médecin en urgence.

Selon le Vidal, l'érythromycine peut être utilisée pendant la grossesse si nécessaire et pendant l'allaitement, car les études actuelles n'ont pas mis en évidence de problèmes particuliers lors de son utilisation chez ces femmes. Toutefois, il ne doit pas être appliqué sur les seins.

## 2. Les traitements généraux

### a) Les antibiotiques par voie générale

- Indication et mécanisme d'action

Dans le cas d'acné moyenne à sévère, à prédominance inflammatoire, des antibiotiques par voie orale peuvent être utilisés. En effet, deux molécules appartenant à la famille des tétracyclines sont largement prescrites pour cette indication ; ce sont la doxycycline et la lymécycline.

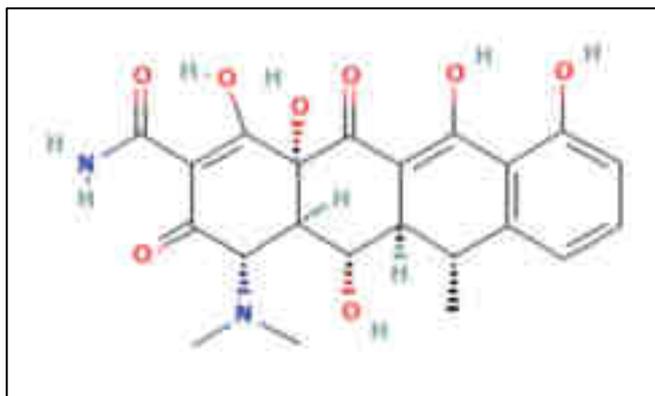


Figure 19 : Formule développée de la doxycycline [20]

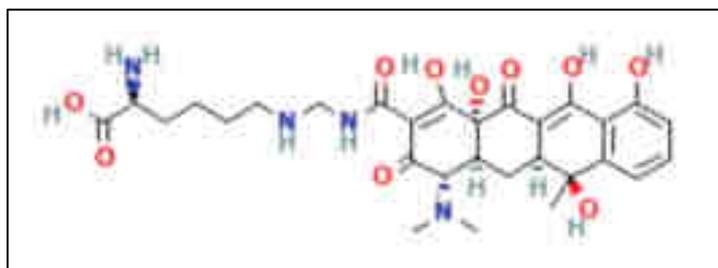


Figure 20 : Formule développée de la lymécycline [20]

Les tétracyclines ont à la fois des propriétés anti-inflammatoires et antibactériennes. Ces antibiotiques bactériostatiques inhibent la synthèse des protéines bactériennes en se liant à la sous-unité 30S du ribosome ainsi que la synthèse des médiateurs inflammatoires libérés par *C. acnes*. Le succès du traitement antibiotique repose sur la capacité de l'agent à atteindre le milieu lipidique des follicules pilo-sébacés du derme, zone de colonisation de *C. acnes*. La doxycycline est préférée, car elle provoque moins d'irritation gastro-intestinale et est plus soluble dans les lipides, pénétrant plus efficacement dans le follicule pilo-sébacé. [12]

Par ailleurs, l'érythromycine, antibiotique de la famille des macrolides, peut également être employée dans le traitement de l'acné inflammatoire en cas de contre-indication à l'utilisation des cyclines. Toutefois, elle doit être réservée à des situations d'exceptions en raison du niveau de preuve insuffisante de l'efficacité et à cause de l'antibiorésistance.

Il est à préciser que la monothérapie n'est pas recommandée et les antibiotiques oraux doivent être utilisés en association avec des rétinoïdes topiques et/ou du peroxyde de benzoyle. [32]

- Spécialités et posologie [24], [25]

Molécules	Spécialités	Composition	Forme galénique	Remboursement
Doxycycline	<b>DOXY</b> <sup>®</sup>	Doxycycline hyclate 50 mg Doxycycline hyclate 100 mg	Comprimé	65% Liste 1
	<b>DOXYLIS</b> <sup>®</sup>	Doxycycline monohydrate 100 mg	Comprimé sécable	65% Liste 1
	<b>GRANUDOXY</b> <sup>®</sup>	Doxycycline monohydrate 100 mg	Comprimé sécable	65% Liste 1
	<b>SPANOR</b> <sup>®</sup>	Doxycycline hyclate 100 mg	Comprimé sécable	65% Liste 1
	<b>TOLEXINE</b> <sup>®</sup>	Doxycycline monohydrate 50 mg Doxycycline monohydrate 100 mg	Comprimé	65% Liste 1
Lymécycline	<b>TETRALYSAL</b> <sup>®</sup>	Lymécycline 150 mg Lymécycline 300 mg	Gélule	65% Liste 1
Érythromycine	<b>EGERY</b> <sup>®</sup>	Érythromycine 250 mg	Gélule	65% Liste 1
	<b>ERY</b> <sup>®</sup>	Érythromycine 500 mg	Comprimé	65% Liste 1

Tableau 7 : Liste des spécialités contenant un antibiotique oral

La posologie habituelle est de 100 mg par jour pour la doxycycline et de 300 mg par jour pour la lymécycline, en une prise. Selon les RCP, il convient de prendre le médicament au repas pour la doxycycline et de préférence en dehors du repas pour la lymécycline, avec un grand verre d'eau pour réduire le risque d'irritation et d'ulcération œsophagienne. De plus, il ne faut pas s'allonger pendant au moins 45 minutes à une heure après la prise de la doxycycline afin de limiter le risque d'œsophagite. La durée du traitement est limitée à trois mois en continu.

- Effets indésirables et mises en garde

Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés sont : céphalées, nausées, douleurs abdominales, diarrhée, éruption érythémateuse et réaction de photosensibilisation. Il est recommandé donc d'éviter toute exposition directe au soleil et aux UV artificiels pendant le traitement avec les tétracyclines. En cas d'exposition, il est primordial d'appliquer un écran solaire avec un FPS 50+ contre les rayons UVA et UVB, de porter des vêtements couvrants, un chapeau à bord large et des lunettes de soleil. Il convient donc de se protéger au mieux et de prendre les mesures préventives adaptées. Le traitement doit être interrompu en cas d'apparition de manifestations cutanées de type érythème.

Les cyclines sont contre-indiquées pendant la grossesse, surtout à partir du deuxième trimestre, et pendant l'allaitement car peuvent provoquer des anomalies dentaires chez le nourrisson. En outre, elles sont également contre-indiquées chez les enfants de moins de 8 ans dû au risque de coloration permanente des dents (jaune-gris) et d'hypoplasie de l'émail dentaire. De 8 à 12 ans, la prescription de cyclines doit être effectuée avec précautions.

Par ailleurs, ces molécules sont contre-indiquées avec l'isotrétinoïne orale en raison du risque d'hypertension intracrânienne, dont les principaux symptômes sont des céphalées et des troubles visuels.

## b) Le gluconate de zinc

### ▪ Indication et mécanisme d'action

Le zinc est un oligo-élément indispensable à l'organisme humain. Il intervient tel que cofacteur de centaines de métallo-enzymes impliqués dans de nombreux processus cellulaires. [33]

L'émergence de la résistance aux antibiotiques a conduit au développement de nouvelles stratégies thérapeutiques dans la prise en charge de l'acné. En effet, le gluconate de zinc agit sur la composante inflammatoire de l'acné et est donc indiqué en cas d'acné inflammatoire de sévérité mineure et moyenne, lorsque les cyclines sont contre-indiquées. Il peut être administré durant l'été, puisqu'il n'est pas photosensible et en cas de grossesse, car non tératogène.

Toutefois, le mécanisme d'action exact du zinc dans le traitement de l'acné reste mal élucidé. Il serait efficace en raison de son activité anti-inflammatoire et de sa capacité à réduire le nombre de *C. acnes* en inhibant les lipases de *C. acnes* et les niveaux d'acides gras libres. Il a également été démontré que le zinc possède des propriétés anti-androgènes, car il provoque la modulation de l'activité de l'enzyme 5 $\alpha$ -réductase. [34]

### ▪ Spécialités et posologie [24]

Molécule	Spécialités	Composition	Forme galénique	Remboursement
Zinc	<b>EFFIZINC®</b> <b>RUBOZINC®</b>	Zinc gluconate à 15 mg	Gélule	30% Non listé
	<b>Granions de Zinc</b>	Zinc gluconate à 15 mg	Solution buvable en ampoules	NR Non listé

Tableau 8 : Liste des spécialités à base de gluconate de zinc

Dans le traitement de l'acné, le gluconate de zinc est indiqué chez les patients à partir de 12 ans. La posologie usuelle est de deux gélules soit 30 mg de zinc par jour, pendant trois mois. Par la suite, le traitement d'entretien est d'une gélule par jour.

Selon le RCP, en raison du risque de troubles digestifs, il est important d'accompagner la prise avec un grand verre d'eau et de ne pas s'allonger dans les trente minutes suivantes. Les gélules doivent être prises à distance d'au moins deux heures des repas et d'autres médicaments afin d'obtenir une absorption maximale et d'éviter certaines interactions alimentaires. En effet, le bol alimentaire peut modifier la résorption intestinale du médicament. Par exemple, les aliments riches en acide phytique tels que les légumineuses (petit pois, lentilles...), les céréales complètes (blé, avoine...), le maïs, les noix ou encore les aliments à forte teneur en fer ou en calcium peuvent former des complexes ou interagir avec le zinc, ce qui diminue son absorption et donc son efficacité.

- Effets indésirables et mises en garde

Les effets indésirables sont rares, transitoires et doses-dépendantes, mais un risque d'hypocuprémie, soit une diminution du taux de cuivre dans le sang, peut être observé en cas de surdosage en zinc, en raison d'une diminution de l'absorption du cuivre. En effet, le zinc et le cuivre sont deux oligo-éléments essentiels, en équilibre dans l'organisme, donc leur absorption est étroitement liée. Un déséquilibre tel qu'un surdosage en zinc peut interférer avec l'absorption du cuivre et entraîner une carence en cuivre, conduisant ainsi à une hypocuprémie. <sup>[33]</sup>

Selon le Vidal, en cas de grossesse, il est préférable d'éviter son utilisation au premier trimestre de grossesse, par mesure de précaution, en raison des données cliniques limitées.

Aux deuxième et troisième trimestres, puis en cas d'allaitement, l'administration des gélules de gluconate de zinc est envisageable, tout en faisant attention à d'autre prise concomitante de zinc, notamment présent dans les compléments alimentaires. Il est à savoir que la dose journalière maximale à ne pas dépasser est de 40 mg pour un adulte. <sup>[35]</sup> Des études de supplémentation en zinc ont été réalisées chez 2 500 femmes enceintes ayant reçu des doses différentes de zinc. Aucune de ces études n'a rapporté d'anomalie, de malformation congénitale, d'effet délétère ou de risque fœtal associés à l'apport de zinc pendant la grossesse, pour des doses inférieures à 75 mg par jour. De même, aucune anomalie liée à l'utilisation de zinc pendant l'allaitement n'a été rapportée. <sup>[36]</sup>

En cas de surdosage, les risques sont des atteintes digestives, hématologiques (anémie, neutropénie) et une hypocuprémie évoquée précédemment.

Le gluconate de zinc n'est pas photosensible et donc le traitement n'empêche pas l'exposition solaire.

Par ailleurs, le gluconate de zinc est également commercialisé sous forme de solution buvable en ampoules, non remboursé. Il s'agit de Granions de zinc, utilisé comme modificateur du terrain. La prise est réservée à l'adulte et la posologie est de deux à trois ampoules par jour. Il est conseillé d'absorber le contenu des ampoules dilué dans un verre d'eau, en dehors des repas. Aucun effet indésirable n'a été rapporté concernant la prise de ces ampoules. Toutefois, en l'absence de données suffisantes et par mesure de précaution, l'utilisation de ce médicament est à éviter pendant la grossesse.

### c) L'isotrétinoïne orale

#### ▪ Indication et mécanisme d'action

L'isotrétinoïne, dérivé de la vitamine A, est un inhibiteur non hormonal de la sécrétion sébacée qui bloque la production de sébum et donc diminue la taille des glandes sébacées. La baisse de la séborrhée entraîne une diminution de la prolifération de la bactérie *C. acnes* dans les follicules et, par conséquent, diminue la libération de modulateurs inflammatoires chimiotactiques, ce qui réduit l'inflammation cutanée. Actuellement, l'isotrétinoïne est le seul médicament disponible qui a un effet sur les quatre facteurs pathogènes de l'acné. [12], [23] Malgré ces observations, le mécanisme d'action de l'isotrétinoïne n'est pas encore exactement élucidé.

Per os, elle est indiquée, chez les adultes et les enfants de plus de 12 ans, dans les formes très sévères d'acné soit de grade GEA 5, puis celles rebelles aux traitements classiques, incluant une antibiothérapie orale ainsi qu'un traitement local.

#### ▪ Spécialités et posologie [24], [25]

Molécule	Spécialités	Composition	Forme galénique	Remboursement
Isotrétinoïne	<b>Acnétrait Gé</b> <b>Contraigné Gé</b> <b>Curacné Gé</b> <b>Procuta Gé</b>	Isotrétinoïne 5mg, 10mg, 20mg et 40 mg	Capsule molle	65% Liste 1

Tableau 9 : Liste des génériques contenant de l'isotrétinoïne

Il est à noter que le princeps de ces génériques ci-dessus, soit ROACCUTANE<sup>®</sup>, n'est plus commercialisé par le laboratoire Roche depuis 2008. Cet arrêt de commercialisation est dû à la baisse des ventes face à la forte intégration des génériques sur le marché. [37]

La posologie initiale du traitement par isotrétinoïne est de 0,5 mg/kg/jour, puis elle sera augmentée à 1 mg/kg/jour. Dans certains cas, comme chez les patients en insuffisance rénale sévère, le traitement doit être débuté à une dose plus faible (par exemple 10 mg par jour). Par conséquent, le dosage est à ajuster par le médecin spécialiste selon le patient, la réponse thérapeutique et la survenue éventuelle d'effets indésirables.

La durée du traitement dépend de la dose quotidienne administrée et il a été démontré que la poursuite du traitement au-delà d'une dose cumulée de 120 à 150 mg/kg n'entraînait aucun bénéfice supplémentaire notable. Une cure de 16 à 24 semaines est généralement suffisante pour atteindre la rémission. Chez la plupart des patients traités, une guérison complète de l'acné est obtenue après une seule cure. En revanche, en cas de rechute, une nouvelle cure supplémentaire d'isotrétinoïne peut être administrée avec la même posologie quotidienne et la même dose thérapeutique cumulée. Sachant que l'amélioration de l'état de la peau peut continuer jusqu'à 8 semaines après l'arrêt du traitement, une autre cure ne doit pas être envisagée avant la fin de ce délai.

La capsule doit être avalée en une ou deux prises, sans être mâchée, avec un grand verre d'eau au cours des repas, afin d'augmenter son absorption. [24]

- Effets indésirables et mises en garde

Les principaux effets indésirables de l'isotrétinoïne par voie orale sont une sécheresse cutanéomuqueuse (œil, lèvres, nez, gorge), une aggravation de l'acné en début de traitement appelée acné fulminans et nécessitant l'arrêt du traitement, des myalgies, puis des anomalies biologiques telles qu'une anémie, une neutropénie, une élévation des transaminases, des triglycérides et du cholestérol sanguin, ou encore de la glycémie. En raison des perturbations hépato-biliaires et métaboliques probables, une prise de sang sera réalisée avant le traitement, puis tous les trois mois pendant le traitement et un mois après l'arrêt du traitement. Par ailleurs, les patients traités par isotrétinoïne ne doivent surtout pas donner leur sang pendant le traitement et le mois suivant son arrêt, en raison du risque pour les fœtus.

L'isotrétinoïne est contre-indiquée avec les cyclines dû au risque élevé d'hypertension intracrânienne et le patient ne doit pas consommer de compléments alimentaires à base de vitamine A.

L'isotrétinoïne est strictement contre-indiquée chez les femmes enceintes et chez les femmes en âge de procréer. En effet, cette molécule a un risque tératogène grave connu. Elle provoque des anomalies congénitales qui peuvent être létales chez l'enfant à naître après une exposition pendant la grossesse ou dans le mois qui suit son arrêt. Parmi ces malformations majeures et graves, il y a des anomalies du système nerveux central (hydrocéphalie, microcéphalie), des dysmorphies faciales (une grosse tête et un petit menton), des anomalies de l'oreille externe (absence d'oreille externe ou d'insertion basse, conduit auditif externe petit ou absent), des anomalies oculaires (microphthalmie), cardiovasculaires, des anomalies du thymus et des glandes parathyroïdes, un retard psychomoteur et mental. Le risque de malformations est estimé à 20-30%. [13]

Il existe également une augmentation du risque d'avortement spontané. En cas de survenue de grossesse chez une femme traitée par l'isotrétinoïne, le traitement doit immédiatement être interrompu et la patiente doit être adressée à un médecin spécialiste ou compétent en tératologie pour évaluation et conseil.

Selon le RCP, l'isotrétinoïne est une molécule hautement lipophile et passe très probablement dans le lait maternel. De ce fait, ce traitement est également contre-indiqué chez les femmes allaitantes.

La tératogénicité de l'isotrétinoïne est bien établie. Par contre, les effets psychiatriques évoqués dans le paragraphe suivant sont documentés, mais controversés.

L'isotrétinoïne est susceptible d'entraîner des troubles dépressifs. Quelques cas de troubles psychiatriques ont été recensés liés à la prise d'isotrétinoïne comme la dépression, l'anxiété et l'agressivité. En effet, cette molécule est supposée induire des comportements liés à la dépression en diminuant la neurogenèse adulte ou en modifiant l'expression des composants du système sérotoninergique, entraînant ainsi une altération de la signalisation de la sérotonine, neurotransmetteur intervenant notamment dans la régulation de l'humeur. L'imagerie cérébrale fonctionnelle a révélé une diminution du métabolisme cérébral dans le cortex orbitofrontal, région du cerveau liée aux symptômes de la dépression et impliquée dans le processus de décision, chez les patients acnéiques traités par isotrétinoïne. [38]

Par ailleurs, le risque de suicide liée à l'isotrétinoïne est beaucoup discuté. Une étude de cohorte et cas-témoin a été réalisée avec des sujets âgés de 10 à 50 ans et traités par cette molécule, en utilisant les données de l'Assurance maladie de 2009 à 2016. Durant cette période, 443 814 patients ont été exposés à l'isotrétinoïne. Un risque plus faible de tentatives de suicide hospitalisées a été observé chez ces patients par rapport à la population générale. Toutefois, une association causale entre l'isotrétinoïne et la tentative de suicide ne peut être totalement exclue. [39]

Les scientifiques ont réalisé des recherches et de nombreuses études ont été publiées à ce sujet. Même si, à ce jour la relation causale entre la prise d'isotrétinoïne et la survenue de troubles psychiatriques ne soit pas vraiment établie au niveau de la population générale, la survenue de cas justifie la mise en place de toutes les précautions nécessaires. <sup>[40]</sup> Par exemple, lors d'un congrès organisé en 2022 par the European college of neuropsychopharmacology (ECNP), un cas clinique de psychose secondaire à l'isotrétinoïne a été abordé. Un homme de 18 ans ayant des antécédents psychiatriques d'anxiété et de trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité a été amené aux urgences. Lors de l'examen médical, il a été observé que ce patient présente des délires de persécution, des hallucinations, un état dysphorique, de l'agressivité et de l'impulsivité depuis deux semaines, date à laquelle il a commencé son traitement d'isotrétinoïne. Ce dernier a immédiatement été arrêté et le patient n'a plus jamais eu d'épisode psychotique. <sup>[41]</sup>

Tous les patients doivent être informés du risque éventuel de survenue de troubles psychiatriques, puis faire part à son médecin ou son pharmacien de tous les changements d'humeur ou de comportement pendant ou après l'arrêt du traitement. Il est également recommandé au patient de communiquer à son médecin avant le début du traitement, tous les éventuels antécédents personnels et familiaux de troubles psychologiques et psychiatriques. En effet, l'hypothèse que les facteurs héréditaires peuvent prédisposer certains individus aux effets indésirables psychiatriques lors de la prise d'isotrétinoïne a été émise. Quatre cas de troubles psychiatriques associés à ce traitement, observés en 2008, impliquaient des patients ayant des antécédents familiaux de psychose et de troubles affectifs. <sup>[38]</sup>

Le pharmacien peut être amené à diriger le patient vers une consultation psychiatrique en cas de verbalisation d'idées suicidaires, de manifestations agressives envers son entourage, de symptômes dépressifs aggravés...

Le pharmacien doit être attentif au risque tératogène et aux potentiels risques de troubles psychiatriques associés à l'utilisation d'isotrétinoïne. Il joue un rôle actif dans l'éducation, la sensibilisation et l'orientation des patients afin de s'assurer de leur sécurité et de leur bien-être tout au long du traitement.

En avril 2023, afin de renforcer l'information des patients traités par isotrétinoïne et réduire les risques associés, l'ANSM a mis à disposition des patients deux vidéos éducationnelles d'une durée d'environ cinq minutes chacune. Il s'agit d'une vidéo sur les troubles psychiatriques ainsi que les risques en cas de grossesse et une vidéo sur l'obligation de contraception.

Ces vidéos pédagogiques sont accessibles à partir du QR code ci-dessous accompagné de la mention « vidéo à regarder » :



Vidéo  
à regarder

Depuis juin 2023, ce QR code est apposé sur la carte-patiente remise par le dermatologue et sur les brochures d'information destinées aux patientes. Il sera également présent progressivement sur les boîtes de médicaments concernés. [42]

Tout effet indésirable doit être déclaré au Centre régional de Pharmacovigilance (CRPV) ou via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé sur le site [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr).

- Règles de délivrance

L'isotrétinoïne est un médicament à délivrance particulière et à prescription restreinte. En effet, la prescription initiale est réservée uniquement aux dermatologues. Toutefois, le renouvellement n'est pas restreint et peut être réalisé par tout médecin. [43]

Ce traitement fait l'objet d'une surveillance supplémentaire pendant toute la durée du traitement pour les femmes en âge de procréer et toutes les conditions du Programme de Prévention de la Grossesse doivent être remplies. Tout d'abord, la prescription nécessite au préalable la signature d'un formulaire d'accord de soins (annexe 1) et la remise d'un carnet-patiente. Ce carnet (annexe 2) est à présenter à l'officine lors de chaque délivrance. Le pharmacien doit y apposer le nom et le dosage du médicament délivré, puis la date de délivrance, après avoir vérifié la mention obligatoire du résultat négatif du test de grossesse ainsi que sa date de réalisation. En effet, la dispensation se fait uniquement suite au résultat négatif du test de grossesse, qui doit être réalisé tous les mois, dans les trois jours précédant la prescription. La patiente doit obligatoirement se présenter à la pharmacie dans les sept jours après la rédaction de l'ordonnance. Dans les autres cas, le délai de présentation de l'ordonnance est habituel, soit de trois mois. [44]

Si ces conditions ne sont pas respectées, le pharmacien doit refuser la délivrance à la patiente.

D'autre part, en raison du risque tératogène important, les femmes en âge de procréer doivent bénéficier d'une contraception efficace depuis au moins un mois avant le début du traitement, puis pendant tout le traitement et jusque cinq semaines après son arrêt. La contraception recommandée dans le cadre d'un traitement par isotrétinoïne est soit une méthode de contraception hautement efficace dont l'efficacité ne dépend pas de l'utilisatrice telle qu'un dispositif intra-utérin ou un implant progestatif ; soit deux méthodes de contraception associées lorsque l'efficacité dépend de l'utilisatrice ou de l'utilisateur, telles que la contraception orale et le préservatif. [45]

Depuis mai 2021, de nouvelles recommandations ont été établies par un comité scientifique temporaire (CST), constitué par l'ANSM, afin d'améliorer et de renforcer la sécurité d'utilisation de l'isotrétinoïne. Les trois premières recommandations de pratique médicale, applicables dès à présent, sont les suivantes. [45]

Premièrement, avant toute initiation de traitement, deux consultations s'avèrent nécessaires pour laisser un temps de réflexion au patient, soit une consultation d'information suivie d'une consultation de recueil d'accord et de prescription.

Deuxièmement, en cas de contraception orale (oestro-progestative ou progestative), le médecin doit prescrire de manière systématique sur l'ordonnance une contraception d'urgence et des préservatifs remboursés par la sécurité sociale tels que la marque EDEN®.

Troisièmement, il convient d'assurer un suivi médical mensuel de tous les patients y compris les hommes pour surveiller les risques associés notamment psychiatriques.

Par ailleurs, le comité a émis d'autres propositions pour sécuriser le bon usage de l'isotrétinoïne. Parmi celles-ci, il y a la mise en place d'une check-list associée aux boîtes d'isotrétinoïne et des alertes sur les logiciels d'aide à la délivrance, puis la création d'une application dédiée au suivi de ce traitement. L'apposition d'un QR code sur les boîtes d'isotrétinoïne avait également été proposée, cette proposition a récemment été mise en pratique. [46]

Ces recommandations ont été élaborées en concertation avec les professionnels de santé et les représentants des patients.

#### Points importants :

- Lors de la première délivrance, vérifiez la signature de l'accord de soins et la mise en place d'une contraception efficace depuis au moins un mois
- Vérifiez le résultat négatif du test de grossesse accompagné de la signature et du cachet du médecin
- Ne délivrez que si la prescription date de moins de 7 jours
- Indiquez mensuellement sur la carte-patient la date de délivrance et y apposer le cachet de la pharmacie

### **d) L'hormonothérapie**

#### ▪ Indication et mécanisme d'action

Des déséquilibres hormonaux sous-jacents peuvent rendre l'acné insensible aux traitements habituels. Dans ces cas, une hormonothérapie, seule ou en association à un autre traitement anti-acnéique, peut s'avérer nécessaire. [47]

Les traitements hormonaux sont évidemment réservés aux femmes, souhaitant bénéficier d'une contraception orale. Ceux utilisés contre l'acné associent un œstrogène soit à un anti-androgène tel que l'acétate de cyprotérone, soit à un progestatif à activité faiblement androgénique retrouvé dans les pilules de troisième ou quatrième génération. Toutefois, selon les recommandations de la HAS, les pilules de deuxième génération doivent être indiquées en première intention, et celles de troisième ou quatrième génération en deuxième intention uniquement, en raison du risque accru de maladie thromboembolique veineuse.

Le choix du type de contraception doit être une décision partagée entre le gynécologue et la femme.

L'œstrogène est généralement l'éthinylestradiol et possède différents effets sur l'acné. Il permet de réduire la production de sébum et de diminuer les lésions d'acné en agissant sur le foie pour augmenter la synthèse d'une hormone, la « sex hormone binding globulin » (SHBG), qui lie la testostérone et diminue donc les taux circulants et la disponibilité de la testostérone libre. De plus, il diminue également la production d'androgènes gonadiques par diminution de la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires LH et FSH. Cela bloque l'ovulation et donc la production d'androgènes ovariens induite par la LH. [47]

Cet œstrogène est associé soit à un anti-androgène, soit à un progestatif à activité faiblement androgénique, puisque les androgènes sont impliqués dans la pathogenèse de l'acné.

En effet, l'hypersensibilité des glandes sébacées aux androgènes est un des principaux facteurs de développement de l'acné. La liaison de la dihydrotestostérone aux récepteurs des androgènes, entraîne l'interaction avec l'ADN dans les cellules sébacées et la régulation des gènes impliqués dans la prolifération cellulaire et la lipogenèse. Les personnes insensibles aux androgènes ne développent pas d'acné, car elles ne produisent pas de sébum. [47]

L'acétate de cyprotérone est une hydroxy-progestérone qui bloque la liaison des androgènes à leurs récepteurs et constitue un traitement efficace contre l'acné sévère. Il est présent dans la spécialité DIANE®, qui possède une AMM uniquement dans le traitement de l'acné modérée à sévère liée à une sensibilité aux androgènes et/ou d'hirsutisme (pilosité excessive) chez les femmes en âge de procréer et non comme contraceptif.

- Spécialités et posologie [24], [25]

Spécialités	Composition	Forme galénique	Remboursement
<b>DIANE®</b> et ses génériques Minerva, Evepar	Ethinylestradiol 0,035 mg + Cyprotérone 2 mg	Comprimé	NR Liste 1
<b>MISOLFA®</b>	Ethinylestradiol 0,03 mg + Diénogest 0,2 mg	Comprimé	NR Liste 1
<b>TRIAFEMI®</b>	Ethinylestradiol 0,035 mg + Norgestimate 0,18 mg	Comprimé	NR Liste 1

Tableau 10 : Liste des pilules contraceptives utilisées contre l'acné

La posologie est identique aux autres pilules contraceptives, à raison d'un comprimé par jour à heure fixe pendant 21 jours avec un arrêt de sept jours. L'effet est visible après au minimum six mois de traitement.

Ces pilules contraceptives ne doivent pas être associées à d'autres méthodes contraceptives, mise à part le préservatif.

- Effets indésirables et mises en garde

Avant la prescription, il importe de rechercher systématiquement les facteurs de risque thromboembolique veineux et artériel, car l'utilisation de pilules oestroprogestatives augmente le risque d'accidents cardiovasculaires par formation d'un caillot dans une veine ou par obstruction d'une artère. De ce fait, la survenue des symptômes tels que des céphalées importantes prolongées et inhabituelles, une perte soudaine de la vision partielle ou totale, une élévation de la tension artérielle, des signes cliniques de phlébite tels qu'un œdème unilatéral du mollet et d'embolie pulmonaire impose l'arrêt du traitement.

Par ailleurs, des cas de méningiomes ont été rapportés chez les femmes utilisatrices de l'acétate de cyprotérone. Il s'agit de tumeurs du cerveau, généralement bénignes. La fréquence de survenue croît avec la dose et la durée du traitement. Cette molécule est par conséquent contre-indiquée chez les femmes ayant des antécédents de méningiome et son utilisation prolongée doit être évitée chez toutes les femmes.

En cas d'oubli d'une prise, il convient de relever le délai passé entre l'oubli et le constat. Si l'oubli est remarqué dans les 12 heures, il faut prendre immédiatement le comprimé oublié, puis poursuivre la contraception normalement en prenant le comprimé suivant à l'heure habituelle. Si l'oubli est constaté plus de 12 heures après l'heure normale de la prise, l'effet contraceptif n'est plus assuré. La patiente devra prendre immédiatement le dernier comprimé oublié et poursuivre le traitement jusqu'à la fin de la plaquette, en utilisant simultanément une méthode contraceptive mécanique telle que des préservatifs jusqu'à la reprise de la plaquette suivante, y compris pendant la période des règles. <sup>[24]</sup>

### 3. Traitements non médicamenteux

Des traitements physiques peuvent être utilisés comme traitement d'appoint contre l'acné afin d'obtenir la réponse thérapeutique maximale. Il convient de parler de la technique d'extraction manuelle des comédons ouverts et fermés. Elle consiste à tendre la peau entre deux doigts, inciser légèrement la lésion à l'aide d'une lame pointue, expulser le contenu du comédon par pression légère à moyenne ou à l'aide d'un tire-comédon, puis détruire le sac folliculaire avec une aiguille trempée dans l'acide trichloracétique (TCA) à 30%.<sup>[13]</sup> L'acide TCA, appliquée sur toutes les lésions ouvertes et vidées, pénètre dans le follicule et engendre son rétrécissement. La méthode employée pouvant être douloureuse, une crème anesthésiante à base de lidocaïne et de prilocaïne telle que la crème EMLA® peut être appliquée.<sup>[48]</sup> Selon les recommandations de l'ANSM, dans le cadre du traitement de l'acné à prédominance rétentionnelle, « l'extraction des lésions rétentionnelles pratiquée par un médecin entraîné à cette technique spécifique est recommandée (accord professionnel). Elle permet d'accélérer l'effet des traitements locaux et d'éviter une récurrence précoce à l'arrêt de ceux-ci. Elle doit être pratiquée après quelques semaines de traitement par rétinoïdes locaux afin de faciliter l'évacuation des lésions. » Généralement, cette technique doit être réalisée deux mois après le traitement par rétinoïdes locaux. En effet, ces derniers auront ramolli les comédons et l'extraction du contenu sera plus facile. De plus, l'extraction physique des comédons chez un patient présentant de nombreuses lésions rétentionnelles est primordiale avant de débiter un traitement par isotrétinoïne orale, pour éviter une poussée inflammatoire importante.<sup>[49]</sup>

D'autre part, les traitements non médicamenteux sont également importants après la guérison de l'acné. Afin d'atténuer les éventuelles séquelles cicatricielles, il est possible d'avoir recours à un traitement chimique tel qu'un peeling professionnel ou à un traitement mécanique plus approfondi comme la dermabrasion. Tout d'abord, le peeling consiste à appliquer un agent chimique sur la peau afin de provoquer une destruction surveillée des différentes couches de la peau, qui est suivie d'une régénération et d'un remodelage. Puis, la dermabrasion est une technique où le médecin aplanit la surface de la peau, sous anesthésie locale ou générale, à l'aide d'une fraise à grande vitesse en éliminant l'épiderme, soit la couche superficielle de la peau, pour atténuer les cicatrices et accélérer le renouvellement des cellules. Un traitement par laser est également possible, mais son efficacité n'a pas été démontrée.

Pour les cicatrices chéloïdes, la pressothérapie est également intéressante. Il s'agit d'une compression permanente et mécanique sur la cicatrice pour l'aplanir et l'assouplir avec des vêtements compressifs élastiques et adaptés à la morphologie du patient. C'est une méthode très efficace si elle est bien suivie, soit pendant environ 6 mois.<sup>[48]</sup>

#### 4. Nouvelles approches thérapeutiques sur le marché ou en cours d'études

La clascotérone (cortexolone 17alpha-propionate) est la première véritable avancée contre l'acné depuis 40 ans. Elle est prescrite depuis plusieurs mois aux Etats-Unis, mais n'est pas encore sur le marché en Europe. [50]

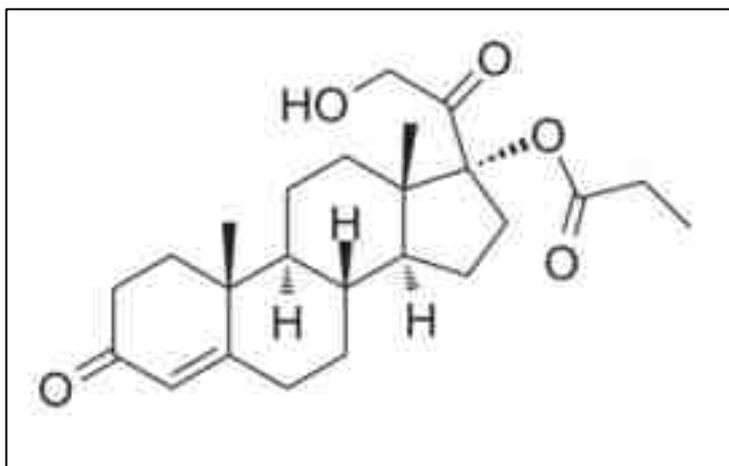


Figure 21 : Formule développée de la clascotérone

C'est le premier inhibiteur topique des récepteurs aux androgènes. Dans le traitement de l'acné, cette molécule cible donc les voies hormonales et peut être utilisée chez les hommes et les femmes à partir de 12 ans, contrairement à l'hormonothérapie existante qui est uniquement destinée à la population féminine et associée à des effets indésirables systémiques.

La clascotérone se lie avec une haute affinité sur le récepteur aux androgènes et de manière compétitive avec le ligand endogène DHT. Cette liaison réduit ainsi la production de sébum et la libération de cytokines pro-inflammatoires impliquées dans les lésions acnéiques.

Sous forme de crème, les effets de la clascotérone restent localisés au site d'application, puisque les estérases présentes dans la peau et le plasma hydrolysent la clascotérone en cortexolone, son métabolite inactif, ce qui minimise les effets anti-androgènes systémiques. [51]

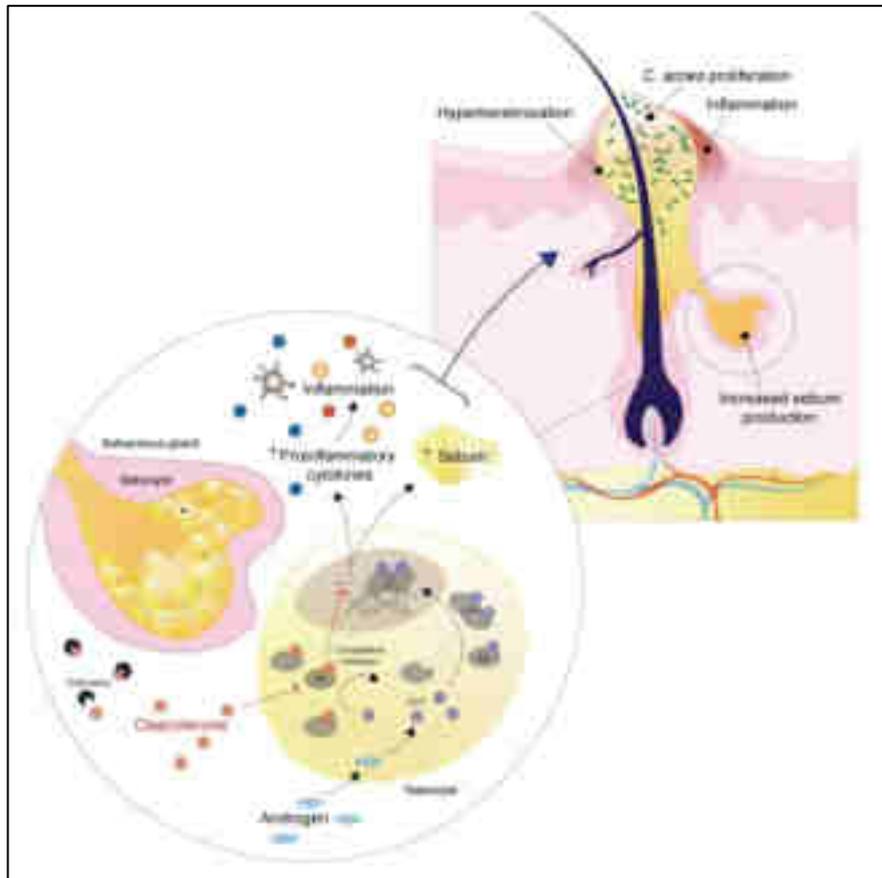


Figure 22 : Schéma représentant le mécanisme d'action de la clascotérone

Deux essais cliniques de phase III identiques, randomisés et contrôlés en double aveugle ont démontré que la clascotérone dosée à 1 % possède une efficacité favorable par rapport à la crème véhicule. En effet, après 12 semaines d'application deux fois par jour, les sujets traités avec la clascotérone ont obtenu un succès thérapeutique plus important avec 18,4 % pour l'essai 1 et 20,3 % pour l'essai 2 contre respectivement 9 % et 6,5 % de succès chez les sujets traités avec le véhicule. Dans les groupes traités avec la clascotérone, une réduction significative du nombre de lésions acnéiques inflammatoires et non inflammatoires a été observée.

Ces essais montrent également que la crème de clascotérone à 1 % est bien tolérée et possède une bonne sécurité d'emploi avec des effets secondaires minimes. Les réactions cutanées locales les plus courantes sont l'érythème, la xérose et le prurit local. [52]

La crème de clascotérone à 1 % représente un nouvel agent thérapeutique prometteur dans la prise en charge de l'acné chez les personnes âgées de 12 ans et plus. Toutefois, il n'y a pas de preuve concernant l'innocuité de son utilisation pendant la grossesse ou l'allaitement et d'autres études à plus grande échelle doivent être réalisées, notamment en association avec les traitements actuels.

Par ailleurs, il est question du développement d'un vaccin thérapeutique contre l'acné.

Le 1<sup>er</sup> décembre 2021, le laboratoire français Sanofi annonce la signature d'un accord d'acquisition d'Origimm Biotechnology, spécialiste autrichien dans la recherche et le développement d'antigènes visant à moduler la réponse immunitaire dans les maladies de la peau associées au microbiote cutané telles que l'acné. Sanofi s'engage donc dans le traitement de l'acné par l'immunothérapie vaccinale. <sup>[53]</sup>

Ce candidat-vaccin contre l'acné, nommé ORIAce-001, est en cours de développement et est actuellement en essai de phase I. Cet essai randomisé, contrôlé, en groupes parallèles vise à étudier l'innocuité, la tolérabilité et l'immunogénicité de ce vaccin chez des sujets âgés de 18 ans et plus.

Le vaccin, administré en double aveugle en trois doses uniques croissantes (25 µg, 75 µg et 225 µg) par voie intramusculaire, sera comparé à l'injection d'un placebo.

La date d'achèvement de cet essai est estimée pour l'année 2023.

Le numéro d'identifiant associé à l'étude est NCT05131373. <sup>[54]</sup>

### **III. Rôle du pharmacien dans la prise en charge de l'acné et conseils associés lors de la délivrance**

#### **1. Règles d'hygiène et soins dermocosmétiques**

L'acné elle-même ou encore les méthodes thérapeutiques utilisées peuvent endommager la fonction de barrière cutanée. Il convient donc de rappeler l'importance de l'association d'une bonne hygiène de la peau au traitement anti-acnéique, afin d'observer des résultats améliorés. En effet, l'utilisation de soins dermocosmétiques adaptés peut augmenter l'effet curatif, réduire les effets secondaires et aussi améliorer l'observance des patients.

##### **a) Nettoyage**

Premièrement, le nettoyage de la peau est une étape primordiale chez les patients acnéiques, puisqu'elle va permettre l'élimination de l'excès de sébum, des impuretés et des cellules mortes de la peau. La plupart des dermatologues recommandent un lavage biquotidien de la peau avec un nettoyant adapté, soit un détergent anionique doux, sans savon, non irritant, non agressif et bien toléré.<sup>[55]</sup> Il s'agit de syndet, venant du mot « synthetic detergent », associant plusieurs agents lavants tensio-actifs synthétiques. Contrairement aux savons qui possèdent un pH alcalin, les syndets ont un pH acide proche de celui de la peau (environ 5,5). Par conséquent, les syndets n'agressent pas la peau et respectent son équilibre puisqu'ils n'altèrent pas le film hydrolipidique de surface.<sup>[56]</sup>

Les syndets sont présents sous différentes formes : forme solide (pain dermatologique), liquide ou gel. Ils s'utilisent sur peau humide et doivent être rincés. Il existe également des présentations galéniques sans rinçage.

D'autre part, lors du nettoyage, il convient d'éviter le frottement agressif des zones affectées pour prévenir l'irritation et les traumatismes des comédons sous-jacents, entraînant une inflammation accrue.<sup>[55]</sup> Une fois la peau sèche, il est conseillé d'apaiser la peau avec des pulvérisations d'eau thermale. Enfin, il est important de rappeler au patient qu'il est déconseillé de manipuler les lésions, de les percer et d'extraire seul le contenu, puisque cela peut provoquer des poussées inflammatoires et l'apparition d'éventuelles cicatrices.

## b) Hydratation

Il est à noter que l'acné est associée à une diminution de l'hydratation de la couche cornée. L'utilisation régulière d'un émollient est donc très importante dans le traitement de l'acné, afin d'augmenter la teneur en humidité de l'épiderme, d'aider à la récupération de la barrière cutanée, puis de réduire la sécheresse et la desquamation de la peau. [57] Il convient donc de choisir une crème hydratante adaptée, non comédogène, c'est-à-dire qui ne favorise pas l'apparition de comédons et ne bouche pas les pores de la peau.

Les crèmes sont des émulsions simples. Celles à utiliser chez les peaux acnéiques sont les émulsions L/H, soit lipophile (phase dispersée) dans hydrophile (phase dispersante). Cette formulation est moins grasse, s'étale facilement sur la peau et est rapidement absorbée.

Par exemple, la crème apaisante Cleanance Hydra® du laboratoire Avène est destinée pour les peaux irritées et desséchées par les traitements anti-acnéiques, notamment dans le cas d'un traitement d'isotrétinoïne par voie orale.

Cette crème hydratante est composée de glycoléol, relipidant, actif précurseur des lipides essentiels de la peau, puis de sulfate de dextran, qui est un actif calmant les irritations et atténuant les rougeurs. Elle a une action relipidante, nourrissante en restaurant le confort cutané et apaisante. [58]



Il est également important d'utiliser un baume labial très hydratant, tout au long de la journée, pour soulager les lèvres souffrant de sécheresse sévère suite à un traitement par isotrétinoïne orale.



Puis, en cas de sécheresse oculaire, il convient d'administrer des lubrifiants oculaires ou des larmes artificielles dans le cul de sac conjonctival inférieur et d'éviter le port de lentilles de contact.

### c) Soins ciblés aux imperfections

Il est également possible d'appliquer un soin ciblé directement sur les imperfections. Par exemple, Cleanance Comedomed<sup>®</sup> d'Avène est un concentré qui limite la formation des micro-comédons et favorise la régression des imperfections dès sept jours d'utilisation. Ce soin est formulé à base de comedoclastin, extrait végétal issu des graines de Chardon-Marie, qui cible directement les micro-comédons et limite l'apparition des nouveaux boutons. L'action anti-récidive est cliniquement prouvée par le laboratoire et les propriétés de cet actif sont brevetées. [59]



La même gamme propose aussi un soin asséchant localisé, ayant pour but de résorber les imperfections localisées tout en limitant les marques résiduelles avec deux à trois applications par jour. Il est composé de comedoclastin dosée à 7 %, de rétinaldéhyde à 0,1 % ayant une action lissante durable sur les marques résiduelles et d'acide glycolique à 6 % aux vertus exfoliantes. [60]



De nombreux laboratoires dermatologiques proposent des soins destinés aux peaux acnéiques. Il est aussi possible de citer les gammes suivantes : Effaclar® de La Roche-Posay, Keracnyl® de Ducray, Sébium® de Bioderma, Hyséac® du laboratoire Uriage...



Figure 23 : Exemples de produits dermocosmétiques contre l'acné

#### **d) Exposition solaire**

La photoprotection est indispensable pour les personnes acnéiques. En effet, les rayonnements ultraviolets sont l'un des principaux facteurs extérieurs affectant la peau. Il est connu que les rayons UVA et la lumière bleue peuvent avoir des effets anti-inflammatoires. En effet, l'exposition à un intervalle étroit de lumière bleue (407-420 nm) deux fois par semaine pendant cinq semaines a entraîné une réduction de 64 % des lésions d'acné chez trente patients atteints d'acné légère à modérée. [61]

En revanche, certaines études ont montré que les UVB provoquent la prolifération des sébocytes, la sécrétion de sébum et l'expression de cytokines inflammatoires, favorisant ainsi le développement et

l'aggravation des lésions acnéiques. Puis, il convient de noter qu'il existe un risque d'hyperpigmentation chez les patients de phototypes foncés lors d'une exposition. [61]

En outre, plusieurs traitements anti-acnéiques tels que les tétracyclines et l'isotrétinoïne orale sont photosensibilisants et nécessitent une protection solaire. Par conséquent, l'utilisation d'un écran solaire peut réduire l'influence des rayons UV sur la barrière cutanée, réduire les effets secondaires des médicaments photosensibles et empêcher la pigmentation de la peau après une inflammation. [57]

Les produits solaires utilisés doivent être non comédogènes, avec une texture fluide et non grasse. Pour savoir si un produit est non comédogène, il faut vérifier la liste des excipients.

Il convient d'appliquer un produit avec un indice de protection élevé et un large spectre incluant les rayons UVA et UVB. Par exemple, l'émulsion solaire Cleanance® FPS 50+ du laboratoire Avène est destinée aux peaux grasses à imperfections, grâce à la monolaurine, actif sébo-régulateur. Elle possède une très haute protection et un filtre solaire très large, appelé TriAsorB™, contre les rayons UV et la lumière bleue. [62] De plus, l'excipient hydratant présent dans la crème solaire peut aussi améliorer la fonction de barrière cutanée et faciliter l'application de la crème sur la peau. Celui couramment utilisé est la glycérine, possédant ainsi des propriétés hydratantes et émoullientes.

Il faut renouveler fréquemment l'application afin de maintenir une protection optimale, soit toutes les deux heures, puis après chaque baignade et séance de sport.



Figure 24 : Exemples de produits solaires adaptés aux peaux acnéiques

## 2. Médecines naturelles et complémentaires

Dans les formes d'acné légères et non compliquées, il est possible d'utiliser des alternatives aux traitements allopathiques conventionnels. Il s'agit des méthodes complémentaires telles que l'homéopathie, la phytothérapie, l'aromathérapie ou encore la micronutrition.

### a) Homéopathie

L'homéopathie est une médecine très individualisée et qui est à adapter au cas par cas. Elle est personnalisée et prend en compte la globalité du patient soit son terrain, son environnement, ses antécédents, son mode de vie, ainsi que l'origine de la maladie. Toutefois, certaines souches reviennent fréquemment chez les patients acnéiques. Il convient d'abord de détecter la présence de lésions rétentionnelles ou de lésions inflammatoires lors du choix du traitement homéopathique. [63], [64]

Premièrement, dans le cas de lésions rétentionnelles, deux souches homéopathiques sont conseillées, à distance des repas :

- *Selenium metallicum* 5 CH : en cas de points noirs ou de microkystes et pour traiter l'excès de sébum, à raison de trois granules trois fois par jour.
- *Natrum muriaticum* 15 CH : à prendre une dose entière par semaine pendant trois mois si la peau du visage est grasse et s'il y a une atteinte du cuir chevelu.

Deuxièmement, plusieurs souches sont également utilisées dans le cas de la présence de lésions inflammatoires :

- *Eugenia jambosa* 5 CH : prendre cinq granules par jour si les comédons sont infectés, les papules sont indurées et douloureuses, puis en cas d'aggravation avant les règles, donc à conseiller chez les adolescentes et les femmes.
- *Hepar sulfuris calcareum* 30 CH : une dose par jour pendant trois jours, pour une acné pustuleuse, hypersensible au toucher.
- *Kalium bromatum* 7 CH : si les lésions sont localisées au niveau de la figure, de la poitrine et des épaules, à raison de cinq granules par jour.
- *Sulfur iodatum* 15 CH : pour limiter l'inflammation, une dose par semaine, par exemple en alternance avec *Natrum muriaticum*.

Enfin, en cas de cicatrices ou pour les éviter, deux remèdes homéopathiques peuvent être conseillés :

- *Antimonium tartaricum* 9 CH : en cas d'éruption pustuleuse ou purulente laissant des marques bleuâtres et violacées, à raison de cinq granules par jour.
- *Graphites* 15 CH : si les cicatrices sont chéloïdes, à raison de cinq granules par jour.

Il convient d'espacer les prises lors de l'amélioration des symptômes. Puis, les dilutions sont à adapter selon la sévérité plus ou moins importante des lésions.

## **b) Phytothérapie**

Certaines plantes, par voie orale ou locale, peuvent être utilisées contre l'acné légère.

En phytothérapie, il convient d'associer plusieurs plantes médicinales afin d'avoir une synergie entre les principes actifs et d'obtenir ainsi un large spectre d'activité et une efficacité optimale. Il est important d'associer des plantes aux vertus complémentaires, puis de personnaliser le mélange et de le cibler selon les besoins du patient. <sup>[65]</sup>

Il s'agit de plantes dites dépuratives, c'est-à-dire qui vont favoriser l'élimination des toxines et des déchets organiques, ou encore ayant des propriétés anti-inflammatoires, antibactériennes, sébo-régulatrices, cicatrisantes...

Le traitement doit généralement être pris durant un mois.

Les plantes médicinales suivantes s'avèrent être intéressantes lors de la prise en charge de l'acné :

- Bardane (*Arctium lappa*, racine), de la famille des Astéracées, a des propriétés dépuratives et antibactériennes. En effet, elle contient des composés polyinsaturés avec des vertus antibactériennes et antifongiques, puis aussi de l'inuline dont l'action est proche de la pénicilline expliquant également l'action antibactérienne.

De plus, la racine de bardane est composée de polyphénols, ce qui lui confère ses propriétés dépuratives, permettant ainsi de drainer l'organisme et d'éliminer au niveau du foie et des reins toutes les toxines qui favorise une apparition des lésions acnéiques. Il est donc à noter que le drainage est primordial dans la prise en charge de l'acné.

Il existe des gélules de racine de bardane, dont il faut faire une cure d'un mois maximum à raison d'une gélule matin et soir ou peut être employée en décoction. <sup>[66]</sup>

- Pensée sauvage (*Viola tricolor*, partie aérienne fleurie), de la famille des Violacées, est aussi une plante dépurative. Cette action est renforcée par la présence de mucilages ayant des propriétés laxatives. De plus, cette plante est riche en tanins, ce qui permet de freiner la sécrétion de sébum grâce à leurs propriétés astringentes. D'autre part, elle possède également une action antioxydante sur la peau, puisque la partie aérienne de la pensée sauvage renferme également de la vitamine E et des flavonoïdes.

A administrer en infusion ou sous forme de gélule à raison d'une le matin et d'une le soir. [66]

- Ortie (*Urtica dioica*, partie aérienne et racine), de la famille des Urticacées, a une action anti-inflammatoire. En effet, elle est riche en oligo-éléments tels que le zinc, puis en sels minéraux comme le calcium, le potassium, le fer et le magnésium. L'effet anti-inflammatoire, importante dans le traitement de l'acné, est principalement dû à la présence de zinc. Les feuilles et les racines de l'ortie sont également utilisées contre l'hyperséborrhée.

Sous forme de poudre, elle peut être incorporée dans un masque ou est utilisée en cure de quatre semaines sous forme de gélules. [66]

En outre, il existe également des plantes œstrogène-like, c'est-à-dire qui contiennent des substances actives avec une action oestrogénique, telles que la sauge (*Salvia officinalis*) et le houblon (*Humulus lupulus*). En effet, la composante hormonale est à prendre en considération dans le traitement de l'acné en raison de l'augmentation du taux d'androgènes chez ces patients. [65]

Par mesure de précaution et en l'absence d'études réalisées, ces plantes sont déconseillées chez les femmes enceintes ou allaitantes.

### c) Aromathérapie

L'aromathérapie est également une méthode alternative et complémentaire, présentant un intérêt majeur dans le traitement de l'acné. En effet, de nombreuses huiles essentielles (HE) possèdent des propriétés anti-inflammatoires, antibactériennes, régénérantes, cicatrisantes et apaisantes de la peau. Par leurs vertus anti-infectieuses, les huiles essentielles jouent un rôle antibiotique contre le germe *C. acnes*, fortement impliqué dans le développement des lésions acnéiques et limitent ainsi l'inflammation.

Parmi celles-ci, il est possible de citer les huiles essentielles suivantes :

- Arbre à thé (*Melaleuca alternifolia*), de la famille des Myrtacées, est une des principales HE utilisées contre l'acné. Elle est antibactérienne et composée majoritairement de terpinène-4-ol (30 à 40 %), monoterpénol ayant un puissant pouvoir anti-infectieux avec un spectre d'action large. Ensuite, le terpinène-4-ol possède une activité immunostimulante par stimulation de l'activité des leucocytes et va renforcer les défenses cellulaires de l'organisme. Par voie cutanée, il est possible d'appliquer localement une goutte pure d'HE sur chaque bouton, à l'aide d'un coton-tige, matin et soir, sur un visage propre et sec. Il convient de faire une semaine de pause après trois semaines d'utilisation. [65]

Il est à noter que son efficacité serait comparable à un gel à base de peroxyde de benzoyle. En effet, un essai clinique randomisé en simple aveugle sur 124 patients atteints d'acné légère à modérée a été réalisé afin de comparer l'efficacité ainsi que la tolérance cutanée d'un gel à 5 % d'huile essentielle d'arbre à thé et d'un gel de peroxyde de benzoyle dosé à 5 %. Selon les résultats de cette étude, les deux groupes de patients traités ont eu un effet significatif sur l'amélioration de l'acné par réduction du nombre de lésions rétentionnelles ou inflammatoires après trois mois d'utilisation. Toutefois, cet effet bénéfique a été observé plus tardivement dans le cas d'un traitement à base d'arbre à thé. Malgré cela, dans ce cas-ci, moins d'effets secondaires ont été notifiés et donc une meilleure tolérance cutanée. [67], [68]

- Lavande officinale ou vraie ou fine (*Lavandula angustifolia*), de la famille des Lamiacées, est composée principalement d'acétate de linalyle, puis de linalol, monoterpénol responsable de l'activité anti-infectieuse. Grâce à ses propriétés antibactériennes, l'HE de lavande est l'une des plus utilisées dans les atteintes de la peau telles que l'acné. Ensuite, le linalol a une action sur les récepteurs opioïdes et va inhiber la transmission du message de douleur vers le cerveau, d'où son effet antalgique. De plus, l'huile essentielle de lavande officinale est souvent utilisée contre l'acné pour ses propriétés cicatrisantes et régénératrices de la peau. En effet, elle possède une très bonne tolérance cutanée, contrairement à la lavande aspic, composée de camphre. Elle s'utilise par voie cutanée, pure ou diluée. [65]

Par ailleurs, l'huile essentielle peut également être associée au traitement allopathique. En effet, le linalol associé aux antibiotiques peut augmenter l'efficacité bactérienne, entraînant ainsi une activité synergique contre les souches bactériennes, puis agir contre celles qui sont plus résistantes. [69]

- Palmarosa (*Cymbopogon martinii var motia*), de la famille des Poacées, HE constituée à 80 % de géraniol, monoterpénol le plus anti-infectieux. C'est un antibactérien puissant à large spectre, un antimycosique et un antiviral. Ses propriétés lui confèrent une place importante en dermatologie, dont l'acné. [66]
- Citron (*Citrus limon*), de la famille des Rutacées, est une huile essentielle antibactérienne, anti-inflammatoire, régulatrice de sébum et astringente. Par son effet astringent, cette HE permet de resserrer les pores de la peau, souvent dilatés lors de l'acné. Ensuite, elle est composée de monoterpènes dont le limonène principalement et d'aldéhydes. Le limonène est un agent antimicrobien puissant. Il a été démontré qu'il provoquait la destruction de la morphologie cellulaire et de l'intégrité de la paroi cellulaire bactérienne, tout en endommageant la membrane cellulaire, en augmentant sa perméabilité et en réduisant l'activité métabolique du système respiratoire. L'HE de citron peut provoquer des réactions phototoxiques, puisqu'elle contient des furocoumarines comme le psoralène et le bergaptène, qui sont photosensibilisantes. Il faut veiller à éviter l'exposition solaire après son application, puis il convient de l'utiliser diluée. [69]

Il existe un roll-on SOS peau® du laboratoire Puressentiel, composé de 11 huiles essentielles dont le bois de rose, le clou de girofle, le romarin à verbénone, l'eucalyptus, le genévrier, le géranium, la lavande, le lavandin, le palmarosa, le romarin à cinéole et l'arbre à thé. Ce soin anti-imperfections aide à assécher et purifier les peaux acnéiques, à raison de deux applications par jour, sur une peau préalablement nettoyée et sèche. [70]

Il convient de ne pas conseiller l'usage de ces huiles essentielles chez les femmes enceintes et allaitantes, par mesure de précaution et en l'absence d'études réalisées. En outre, ces huiles essentielles sont également déconseillées chez les personnes épileptiques et asthmatiques, puis chez l'enfant de moins de 7 ans en l'absence d'avis médical.

En conclusion, l'utilisation des huiles essentielles s'avère être de plus en plus intéressante en raison de l'émergence de la résistance aux antibiotiques. En effet, les nombreux composants, notamment terpéniques, aux puissantes propriétés anti-infectieuses jouent un rôle efficace dans la réduction des lésions inflammatoires de l'acné.

#### d) Micronutrition

La micronutrition est une approche thérapeutique qui consiste à corriger les carences en micronutriments, tels que les vitamines, les minéraux, les oligo-éléments ou encore les acides gras essentiels, afin d'optimiser l'état de santé de la personne et de prévenir les pathologies.

Dans le traitement de l'acné, la nutrithérapie peut jouer un rôle important, puisque certains micronutriments peuvent avoir un impact sur la santé de la peau et sont impliqués dans la régulation de la sécrétion de sébum, la réduction de l'inflammation, la cicatrisation ainsi que la régénération de la peau. Une approche micronutritionnelle peut donc s'avérer être intéressante. Par exemple, les vitamines A, B, C, D, E, le zinc, le sélénium et les acides gras oméga-3 ont fait l'objet de quelques études pour évaluer leur effet bénéfique sur l'acné.

Tout d'abord, il convient de détailler le rôle des différentes vitamines importantes dans le traitement de l'acné, pouvant prévenir ou atténuer les lésions, mais aussi augmenter l'efficacité du traitement allopathique. [71]

Premièrement, la vitamine A a un rôle dans la formation de nouvelles cellules et accélère leur processus de régénération. Les sources en vitamine A sont principalement l'huile de foie de morue, les poissons, les abats et le foie de veau d'origine animale, puis la patate douce, la carotte, les courges, ainsi que l'abricot d'origine végétale. [72]

Ensuite, les vitamines B1, B2, B3, B5, B6 et B7 peuvent être administrées dans le traitement de l'acné, ayant pour rôle principal l'inhibition de la sécrétion de sébum et la réduction de la colonisation de *Cutibacterium acnes*. Elles sont présentes dans les levures, les noix, les flocons d'avoine et les abats. Toutefois, il est nécessaire de contrôler son apport en vitamine B12, puisqu'un surdosage peut aggraver les lésions acnéiques, notamment chez les femmes. [71]

Il y a la vitamine C qui possède des propriétés anti-inflammatoires. En effet, la vitamine C a la capacité d'inhiber la voie de signalisation NF-κB, qui est responsable de l'activation des cytokines inflammatoires. Elle est aussi connue par son action antioxydante, bénéfique pour la peau. Les aliments riches en vitamine C sont le cassis principalement, les poivrons, le kiwi, les fraises et les agrumes. [73]

Quant à la vitamine D, outre son rôle dans le renforcement du système immunitaire, elle prévient les lésions par inhibition de la division cellulaire, diminution de la sécrétion de sébum, prévention du blocage des pores et inhibition de la croissance de *C. acnes*. En effet, selon une étude réalisée sur 100 patients, la supplémentation avec 1000 UI de vitamine D par jour pendant deux mois a permis une réduction significative de l'inflammation chez les patients acnéiques.

Les principales sources de vitamine D sont les poissons gras, certains champignons, les produits laitiers, le jaune d'œuf, le chocolat noir... Il est à savoir que la vitamine D est également synthétisée, sous l'influence des UVB, lors d'une exposition solaire de plusieurs minutes. [74]

Enfin, la vitamine E contribue à la protection des cellules contre le stress oxydatif, puis est anti-inflammatoire et anti-séborrhéique. Elle a également une action dans l'hydratation de la peau. En effet, une réduction de la teneur en vitamine E se manifeste par une hyperkératose et une peau sèche. Il est très intéressant de l'utiliser en association chez les patients acnéiques traités par isotrétinoïne orale afin de soulager les effets secondaires tels que la sécheresse de la peau. Elle se trouve principalement dans les noix, les huiles végétales et les légumes à feuilles vertes. [71]

D'autre part, les deux principaux minéraux utilisés dans le traitement de l'acné sont le zinc et le sélénium. [71]

Premièrement, le zinc a effet bactériostatique sur *C. acnes* et possède des propriétés anti-inflammatoires par réduction de la production de cytokines inflammatoires. Les sources de zinc sont l'huître majoritairement, la viande rouge et les abats, le jaune d'œuf et les fromages. [75]

Deuxièmement, le sélénium peut aider à réduire l'inflammation et à favoriser la cicatrisation de la peau.

Il est à noter que la supplémentation en micronutriments doit être associée avec d'autres approches thérapeutiques telles que l'application d'un traitement topique ou la prise concomitante de médicaments, ainsi qu'une bonne hygiène de vie.

Il est également important de consulter un professionnel de santé qualifié pour déterminer les éventuelles carences en micronutriments, élaborer un plan personnalisé au cas par cas et éviter les effets secondaires. En effet, le surdosage de certains nutriments, d'apparence inoffensifs, peut être dangereux.

## Conclusion

L'acné est une dermatose très fréquente, qui touche majoritairement les adolescents. De nombreuses recherches approfondies et des études ont été réalisées à ce sujet. A l'heure actuelle, sa physiopathologie est partiellement élucidée et repose sur quatre mécanismes soit l'hyperséborrhée, l'hyperkératinisation, la colonisation du follicule sébacé par la bactérie *Cutibacterium acnes* et l'inflammation.

Le diagnostic de l'acné est clinique et sa prise en charge dépend de la sévérité de la pathologie. Des traitements topiques tels que les rétinoïdes topiques, le peroxyde de benzoyle et les antibiotiques locaux peuvent être utilisés seuls ou en association à une antibiothérapie orale. Dans le cas d'une acné très sévère, le dermatologue peut prescrire un traitement à base d'isotrétinoïne par voie orale, selon les recommandations officielles.

Lors de la délivrance, le pharmacien doit donner les conseils nécessaires adaptés afin de limiter au mieux les effets secondaires de ces différents traitements et répondre aux éventuelles questions du patient. De plus, le rôle du pharmacien est primordial, afin de rappeler l'importance de l'observance au patient. En effet, il s'agit souvent d'une mauvaise observance du traitement qui entraîne son inefficacité. Il doit également évoquer l'impact, sur les lésions acnéiques, des mesures d'hygiène et des soins dermocosmétiques, qui contribuent au succès des traitements anti-acnéiques, en compensant l'irritation et la sécheresse induites par ces traitements. Le conseil officinal joue donc un rôle essentiel. [76]

Outre les traitements allopathiques, des médecines alternatives et complémentaires (CAM) sont régulièrement employées dans la prise en charge de l'acné. Alternative, veut dire une approche non conventionnelle à la place des traitements traditionnels et complémentaire signifie en association avec. Il s'agit principalement de l'homéopathie, la phytothérapie, l'aromathérapie ou encore la nutrithérapie. La population générale montre un intérêt croissant pour ces options thérapeutiques. Toutefois, l'utilisation de ces méthodes peut être discutée, puisque les recherches restent limitées à ce jour. Plus de recherches et des preuves supplémentaires sont nécessaires pour exploiter pleinement le potentiel thérapeutique de ces méthodes naturelles. Des études futures doivent prouver l'efficacité et évaluer l'innocuité de toutes ces CAM. [12]

Enfin, en raison de la résistance émergente de *Cutibacterium acnes* aux antibiotiques disponibles sur le marché, de nouvelles méthodes thérapeutiques sont en cours d'études, telles que l'immunothérapie, les anti-androgènes topiques, les anticorps monoclonaux... [77]

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

Cette fiche doit servir à vérifier que des renseignements dermatologiques sont communiqués avec chaque patiente en âge de grossesse, avant l'inscription d'isotrétinoïde. Elle doit être signée par le dermatologue et la patiente, sans conservé dans le dossier de la patiente. Elle n'est en garde-à-vue qu'avec la carte-patient, afin que la liste des points à vérifier puisse être actualisée lors des consultations de renouvellement de prescription par le médecin traitant. Veuillez également utiliser la carte-patient comme outil d'aide au dialogue avec votre patiente.

### FEMMES EN ÂGE DE GROSSIR

Vous devez fournir au moins les informations ci-dessous, les expliquer à la patiente et solliciter la confirmation de compréhension et l'accord de soins de la patiente dans ce formulaire. Si la réponse à l'une de ces questions est **NON**, l'isotrétinoïde ne doit pas être prescrit.

MOLÉCULE PRESCRITE : ISOTRÉTINOÏNE	Le dermatologue certifie J'ai bien expliqué cette information à ma patiente <b>(OUI/NON)</b>	La patiente certifie J'ai bien compris cette information <b>(OUI/NON)</b>
La patiente (ou son conjoint) a bien répondu à des conseils appropriés de traitement contraceptif.		
<b>Conscience</b>		
La patiente comprend que l'isotrétinoïde appartient à une classe de médicaments potentiellement cancérogènes pour provoquer des anomalies congénitales graves chez l'enfant à naître et est donc prescrit pour augmenter le risque de grossesse-échec s'ils sont pris pendant la grossesse. Elle comprend donc qu'elle ne doit pas être enceinte pendant son traitement et pendant 1 mois après son arrêt.		
<b>Conscience</b>		
La patiente comprend qu'elle doit utiliser systématiquement et correctement au moins 1 méthode de contraception hautement efficace (dont l'effacement ne dépend pas de l'utilisation) et/ou que chaque femme active ou inactive ou 2 méthodes de contraception complémentaires (à leur efficacité élevée de l'isotrétinoïde) telles que le contraceptif oral et préservatif, au moins 1 mois avant le début du traitement, pendant toute la durée du traitement et pendant au moins 1 mois supplémentaires après l'arrêt du traitement.		
La patiente comprend que le risque pendant 1 mois après l'arrêt du traitement et qu'elle ne doit pas être enceinte pendant 1 mois après l'arrêt du traitement.		
La patiente comprend les conseils sur la contraception la plus appropriée à consultation et/ou enseigné à l'usage tout au long de la période de prise.		
La patiente est consciente du risque encouru en cas d'échec de la contraception.		
<b>Test de grossesse et prescription précoce</b>		
La patiente comprend qu'elle doit présenter la carte-patient à son médecin lors de chaque consultation et au pharmacien (en cas de change d'adresse d'habitation).		
La patiente comprend qu'elle doit réaliser le traitement le plus tôt possible si son test de grossesse est négatif.		
La différence de traitement ne pourra avoir lieu que dans les 7 jours suivant la prescription d'isotrétinoïde.		
La première prescription d'isotrétinoïde ne peut être établie qu'après la vérification par le médecin de la négativité du test de grossesse pour garantir qu'elle n'est pas déjà enceinte avant de commencer le traitement.		
La patiente comprend qu'elle doit assurer un suivi régulier, incluant des tests de grossesse et la surveillance médicale, la prescription est limitée à 30 jours.		
La patiente comprend la nécessité de toujours réaliser les tests de grossesse avant, pendant et après le traitement.		
La patiente comprend la nécessité de faire un test de grossesse 1 mois après l'arrêt du traitement en raison de la persistance d'isotrétinoïde dans l'organisme jusqu'à 1 mois après la dernière prise, pendant ainsi pour empêcher des anomalies congénitales graves chez un bébé à naître si une grossesse survient.		
Les méthodes contraceptives et les résultats des tests de grossesse sont notés dans le tableau des consultations de la patiente inscrit dans la fiche patiente.		
La patiente a reçu une copie des documents relatifs à cette patiente et à la durée d'efficacité.		
La patiente sait qu'elle doit respecter son médecin et elle a des relations amicales non protégées, si elle n'a pas ses règles, si elle découvre qu'elle est enceinte, ou si elle pense être enceinte pendant la période à risque.		
Si une grossesse survient, le traitement doit être arrêté et la patiente doit être admise à un service expert spécialisé en obstétrique et/ou fœtal pour avis.		
<b>Autres remarques</b>		
La patiente comprend que son traitement par l'isotrétinoïde tel qu'il est prescrit pour son usage personnel et qu'il ne doit pas être partagé avec d'autres personnes.		
La patiente comprend qu'elle ne doit pas faire de don de sang pendant le traitement avec l'isotrétinoïde et le mois suivant l'arrêt éventuel de l'usage personnel pour le faire. Il est recommandé de ne pas faire de don de sang pendant le traitement.		
<b>NOM DE LA PATIENTE :</b> _____ <b>DATE ET SIGNATURE :</b> _____		

Le signature d'un parent ou du tuteur légal est nécessaire si la patiente est âgée de moins de 16 ans.

Les grossesses survenues pendant le traitement et au cours du mois qui suit l'arrêt du traitement doivent être signalées au titulaire d'AMM (autorisation de mise sur le marché) de l'isotrétinoïde de chaque laboratoire dans le tableau ci-dessous, qui vous contactera pour enregistrer la grossesse et suivre son évolution.

BÉNÉFICIAIRE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché
Amoret® 1 mg, 10 mg, 20 mg, capsule molle Amoret® 40 mg, capsule molle	L'AMBIANTO AURORA COSMETICS Informations médicale et Pharmacoépharm - Tél. : 06 77 71 62 17
Cosmet® 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, capsule molle Cosmet® 40 mg, capsule molle	L'AMBIANTO SRI LANKA Informations médicale et Pharmacoépharm - Tél. : 01 52 22 33 11
Cosmet® 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, capsule molle Cosmet® 40 mg, capsule molle	PIRELLA GABRIELLA COSMETOLOGIE - Informations médicale - Tél. (France) : 0 800 370 370 • Pharmacoépharmie - Tél. : 01 49 32 91 19
Isoret® 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, capsule molle Isoret® 40 mg, capsule molle	L'AMBIANTO SRI LANKA Informations médicale et Pharmacoépharm - Tél. (France) : 0800 76 38 05

CACHEZ BIEN L'ISOTRÉTINOÏDE.

# CARTE PATIENTE

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

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



**Video  
à regarder**

NOM DE LA PATIENTE : \_\_\_\_\_  
TÉLÉPHONE : \_\_\_\_\_



## CARTE PATIENTE pour la patiente traitée par isotrétinoïne orale

Vous devez présenter cette carte à votre médecin à chaque consultation et à votre pharmacien à chaque délivrance d'isotrétinoïne. Vous devez conserver, avec cette carte, le formulaire d'accord de soins signé et le présenter également à votre médecin à chaque consultation.

Nom du dermatologue : .....

Téléphone : .....

**L'isotrétinoïne ne doit pas être utilisée pendant la grossesse, et une grossesse ne doit pas être débutée dans le mois suivant l'arrêt du traitement.**

L'isotrétinoïne peut nuire gravement à l'enfant à naître si elle est prise pendant la grossesse, ou si une grossesse est débutée dans le mois suivant l'arrêt du traitement.

Si vous êtes enceinte ou si vous pensez l'être, arrêtez immédiatement votre traitement par isotrétinoïne et contactez votre médecin.

Lisez attentivement la notice avant de commencer le traitement.

Si vous avez des questions ou des préoccupations concernant la prise d'isotrétinoïne, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

### **IMPORTANT : GROSSESSE ET ALLAITEMENT**

La grossesse et l'allaitement sont des contre-indications absolues du traitement par isotrétinoïne.

L'isotrétinoïne est tératogène. Cela signifie que si vous êtes enceinte pendant le traitement, ou dans le mois qui suit l'arrêt du traitement, ce médicament peut provoquer de graves malformations pour l'enfant à naître.

Schéma des malformations externes possibles suite à une grossesse survenue lors d'un traitement par isotrétinoïne : oreilles absentes ou d'insertion basse, grosse tête et petit menton, anomalies oculaires, malformations du palais.



Des malformations internes sont souvent associées. Ces malformations touchent le cœur, le thymus, le système nerveux et la glande parathyroïde.

Ce médicament peut également provoquer une fausse-couche.

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

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

- Vous ne devez pas débiter une grossesse ;
- Vous devez utiliser :

- Au moins une méthode de contraception très fiable (par exemple, un dispositif intra-utérin ou un implant contraceptif),
- Du correctement, deux méthodes efficaces qui fonctionnent différemment (par exemple, une pilule hormonale et un préservatif).

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

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

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

- Un mois après l'arrêt du traitement, vous devrez également effectuer un dernier test de grossesse sanguin.

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

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

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

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

### **DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans la notice d'information.

Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le portail de signalement des événements sanitaires

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

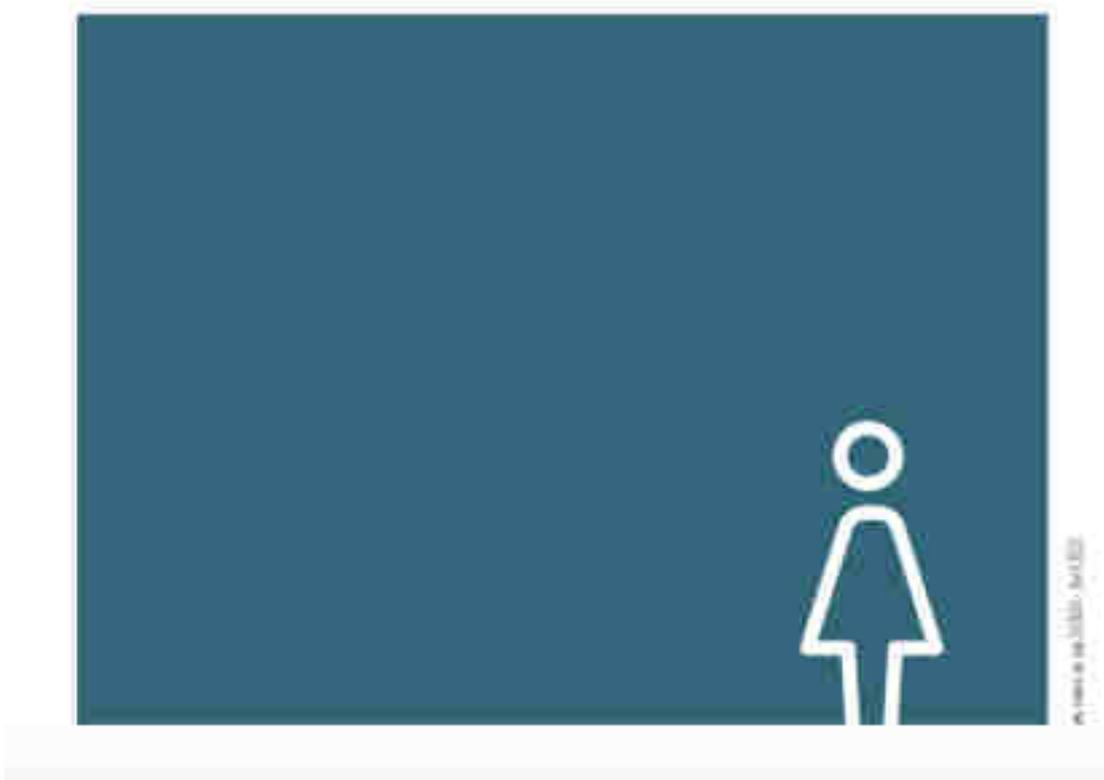
Pour plus d'information, consulter la rubrique "Déclarer un effet indésirable" sur le site Internet de l'ANSM : <https://ansm.sante.fr>

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

**TABLEAU DES CONSULTATIONS ET DES DELIVRANCES**

Vous devez utiliser ce tableau pour répertorier les dates de vos consultations avec votre médecin ainsi que les dates de délivrance de votre médicament par votre pharmacien.

MÉDECIN PHARMACIEN			PHARMACIEN		
Date de la consultation	Catégorie de votre maladie	Signature et cachet du médecin Date :	Signature et cachet du pharmacien Date :	Nom de la spécialité délivrée Date de la délivrance et cachet de la pharmacie	
		<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif Date :			
		<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif Date :			
		<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif Date :			
		<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif Date :			
		<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif Date :			
		<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif Date :			
		<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif Date :			
		<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif Date :			
		<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif Date :			
		<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif Date :			



Annexe 2 : Carnet-patiente remis à la patiente traitée par isotrétinoïne orale

## Bibliographie

[1] : Société Française de Dermatologie, Dr JEGOU-PENOUIL Marie-Hélène. L'acné, maladie du follicule pilosébacé [Internet]. [Consulté le 05/01/22]. Disponible sur : <https://dermato-info.fr/fr/la-peau-des-adultes/1%E2%80%99acn%C3%A9>

[2] : Vidal. Maladies > VIDAL Recos > Acné. Mis à jour le 08/03/2021. [Internet]. [Consulté le 07/01/22]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/acne-1504.html#prise-en-charge>

[3] : Kurt Gebauer. Acne in adolescents. Aust Fam Physician. Dec 2017 ; vol 46 no 12 : p. 892-895.

[4] : Ikbal MASTOUR. Cosmétologie solaire. Thèse Docteur en Pharmacie, Rabat (2008).

[5] : Microbiologiemédicale.fr. Anatomie fonctionnelle de la peau [Internet]. [Consulté le 05/01/22]. Disponible sur : <https://microbiologiemedicale.fr/peau-anatomie/>

[6] : Laurence Gauthier. La glande sébacée : analyse bibliographique ; utilisation du lipomètre pour l'évaluation de son activité. Thèse Docteur en Pharmacie, Grenoble (1988).

[7] : CHU de Nice. La peau : Anatomie – Physiologie. [Internet]. [Consulté le 05/01/22]. Disponible sur : [https://extranet.chu-nice.fr/Formation-Aide-Soignant-Nice/uploads/Extranet/smartsection/Anat\\_physiologie\\_La\\_Peau.pdf](https://extranet.chu-nice.fr/Formation-Aide-Soignant-Nice/uploads/Extranet/smartsection/Anat_physiologie_La_Peau.pdf)

[8] : Caroline Twarog. Particules Janus pour des applications industrielles : stabilités et incorporation de principes actifs. Thèse Docteur en Pharmacie, Lorraine (2016).

[9] : Ezra H, Sanah A, Karthik K. Physiology, sebaceous glands. StartPearls [Internet]. Jan 2022. <https://www.ncbi-nlm-nih-gov.scd-rproxy.u-strasbg.fr/books/NBK499819/>, consulté le 05/01/22.

[10] : Pr Serge Nataf. Histologie : le tissu conjonctif. Cours n°1 et n°2, Université de Lyon. 2009.

[11] : Qiand Ju, Tao Tao, Ayse Serap Karadag et al. Sex hormones and acne. Clin Dermatol. Mars 2017 ; vol 35 no 2 : p. 130-137.

- [12] : Lizelle Fox, Candice Csongradi, Marique Aucamp, Jeanetta du Plessis and Minja Gerber. Treatment Modalities for Acne. *Molecules*. Aout 2016 ; vol 21 no 8 : p. 1063-1083.
- [13] : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Recommandations de bonne pratique et Argumentaire : Traitement de l'acné par voie locale et générale. Nov 2007. [Internet]. [Consulté le 15/07/22]. Disponible sur : <https://www.sfdermato.org/upload/recommandations/acne-argu-4b963af7b7ece256f3da65f256447e32.pdf>
- [14] : Daniel F, Dreno B, Poli F et al. Descriptive epidemiological study of acne on scholar pupils in France during autumn 1996. *Ann Dermatol Venereol*. March 2000 ; vol 127 no 3 : p. 273-278.
- [15] : Ballanger F, Baudry P, N'Guyen J M, Khammari A, Dreno B. Heredity : a prognostic factor for acne. *Dermatology*. 2006 ; vol 212 no 2 : p. 145-149.
- [16] Christopher Bence. Acné : Rôle et accompagnement du pharmacien d'officine. Thèse Docteur en Pharmacie, Marseille (2017).
- [17] : Collège National des Enseignants de Dermatologie. Item 232 : Dermatoses faciales : Acné. 2011.
- [18] : Jerry Tan, Stefan Beissert, Fran Cook-Bolden et al. Evaluation of psychological well-being and social impact of atrophic acne scarring : a multinational, mixed methods study. *JAAD International*. March 2022 ; vol 6 : p. 43-50.
- [19] : Emmanuelle GILLOTIN. Les dérivés de la vitamine A : intérêt en dermatologie et en oncologie. Thèse Docteur en Pharmacie, Lorraine (2015).
- [20] : PubChem. Disponible sur : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
- [21] : Clément RENAUD. L'acné : une pathologie multifactorielle – facteurs de risques et traitements. Thèse Docteur en Pharmacie, Lorraine (2014).
- [22] : Site du Collège National de Pharmacologie Médicale. Rétinoïdes. [Internet]. [Consulté le 20/08/22]. Disponible sur : <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/retinoïdes>

- [23] : Linda K Oge, Alan Broussard, Marilyn D Marshall. Acne Vulgaris : Diagnosis and Treatment. American Family Physician. Oct 2019 ; vol 100 no 8 : p. 475-484.
- [24] : Vidal. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/>
- [25] : Base de Données Publiques des Médicaments. Disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
- [26] : Dr David Paitraud. Acné : contre-indication des rétinoïdes par voie cutanée chez la femme enceinte ou envisageant une grossesse. Novembre 2018. Disponible sur : [https://www.vidal.fr/actualites/22933-acne-contre-indication-des-retinoïdes-par-voie-cutanee-chez-la-femme-enceinte-ou-envisageant-une-grossesse.html#:~:text=oraux%20et%20cutan%C3%A9s-.Les%20r%C3%A9tino%C3%AFdes%20topiques%20\(cr%C3%A8mes%20gels%20etc.\),enceinte%20ou%20envisageant%20une%20grossesse](https://www.vidal.fr/actualites/22933-acne-contre-indication-des-retinoïdes-par-voie-cutanee-chez-la-femme-enceinte-ou-envisageant-une-grossesse.html#:~:text=oraux%20et%20cutan%C3%A9s-.Les%20r%C3%A9tino%C3%AFdes%20topiques%20(cr%C3%A8mes%20gels%20etc.),enceinte%20ou%20envisageant%20une%20grossesse), consulté le 5 juillet 2023.
- [27] : European Medicines Agency. Updates measures for pregnancy prevention during retinoid use. Juin 2018. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/retinoid-containing-medicinal-products>.
- [28] : Taraneh Matin, Marcus B Goodman. Benzoyl Peroxide. StartPearls [Internet]. Oct 2022. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/scd-rproxy.u-strasbg.fr/books/NBK537220/>, consulté le 30/08/22.
- [29] : Dreno B, Layton AM, Troielli P et al. Adapalene/benzoyl peroxide gel 0,3%/2,5% for acne vulgaris. European Journal of Dermatology. 2022 ; vol 32 no 4 : p. 445-450.
- [30] : Stein Gold L, Weiss J, Rueda MJ et al. Moderate and severe inflammatory acne vulgaris effectively treated with single-agent therapy by a new fixed-dose combination adapalene 0.3 %/benzoyl peroxide 2.5 % gel: a randomized, double-blind, parallel-group, controlled study. Am J Clin Dermatol. Juin 2016 ; vol 17 no 3 : p. 293-303.
- [31] : Dr David Paitraud, Vidal Actualités. EPIDUO gel (adapalène/péroxyde de benzoyl) : nouveau dosage à 0,3 %/2,5 %. Août 2017. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/actualites/21846-epiduo-gel-adapalene-peroxyde-de-benzoyl-nouveau-dosage-a-0-3-2-5.html>, consulté le 5 juillet 2023.

- [32] : Kariane Habeshian, Bernard Cohen. Current issues in the treatment of Acne Vulgaris. Pediatrics. Mai 2020 ; vol 145 no 2 : p. 225-230.
- [33] : F Stephan, J Revuz. Zinc salts in dermatology. Ann Dermatol Venereol. Mai 2004 ; vol 131 no 5 : p. 455-460.
- [34] : Mrinal G, Vikram M, Karaninder M et al. Zinc Therapy in Dermatology : A review. Dermatol Res Pract. Jul 2014.
- [35] : Vidal. DM & Parapharmacie > Compléments alimentaires > Complément alimentaire : Zinc. Mis à jour le 26/02/2016. [Internet]. [Consulté le 10/07/23]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/zinc.html>
- [36] : B Dreno, E Blouin. Acne, pregnant women and zinc salts : a literature review. Ann Dermatol Venereol. Jan 2008 ; vol 135 no 1 : p. 27-33.
- [37] : Le Moniteur des pharmacies. Roaccutane : arrêt de commercialisation début octobre. Juillet 2008.
- [38] : Alessandra Suuberg JD. Psychiatric and Developmental effects of isotretinoin (retinoid) treatment for acne vulgaris. Current therapeutic research. 2019 ; vol 90 : p. 27-31.
- [39] : Catherine Droitcourt, Emmanuel Nowak, Caroline Rault et al. Risk of suicide attempt associated with isotretinoin a nationwide cohort and nested case-time-control study. International Journal of Epidemiology. Oct 2019 ; vol 48 no 5 : p. 1623-1635.
- [40] : Safak Metekoglu, Esat Oral, Cagla Ucar, Mehmet Akalin. Does isotretinoin cause depression and anxiety in acne patients ? Dermatologic Therapy. Mars 2019 ; vol 32 no 2.
- [41] : MI Lobo, AF Amorim, MDC Cruz. A case of psychotic episode secondary to isotretinoin in a young adult man. In : Neuroscience applied, abstracts of the 35th ECNP Congress, Austria, 2022 : p. 303.

- [42] : La Fédération des Syndicats Pharmaceutiques de France (FSPF). Isotrétinoïne : Renforcement de l'information des patients sur les risques liés à l'isotrétinoïne. [Internet]. [Consulté le 12/07/23]. Disponible sur : <https://www.fspf.fr/isotretinoine-renforcement-de-linformation-des-patients-sur-les-risques-lies-a-lisotretinoine/>
- [43] : Médicaments à dispensation particulière à l'officine. Disponible sur : <https://www.meddispar.fr/>.
- [44] : Dr Caroline WILLER-WEHRLE. Cours 2 Conférences pré-stage : les médicaments à délivrance particulière. Septembre 2021. p. 7-10.
- [45] : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Traitement de l'acné sévère : premières recommandations pour améliorer la sécurité d'utilisation de l'isotrétinoïne. Publié le 05/05/2021 et mis à jour le 26/04/2023.
- [46] : Dr David Paitraud. Sécurité de l'isotrétinoïne : trois premières recommandations de l'ANSM pour la pratique médicale. Mai 2021. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/actualites/27067-securite-de-l-isotretinoine-trois-premieres-recommandations-de-l-an-sm-pour-la-pratique-medicale.html>, consulté le 5 juillet 2023.
- [47] : Chembolli Lakshmi. Hormone therapy in acne. Indian Journal of Dermatology Venereology Leprol. Mai 2013 ; vol 79 no 3 : p. 322-337.
- [48] : M Alirezai, GREA (Groupe de Recherche et d'Étude de l'Acné). Traitements physiques de l'acné. Dermatologie Pratique. Aout 2006.
- [49] : Brigitte Dreno. Acne : Physical treatment. Clinics in Dermatology. Sep-Oct 2004 ; vol 22 no 5 : p. 429-433.
- [50] : Christopher R Piszczatoski, Jason Powell. Topical clascoterone : the first novel agent for acne vulgaris in 40 years. Clinical Therapeutics. Oct 2021 ; vol 43 no 10 : p. 1638-1644.
- [51] : Nicole E Burma, Taylor E Woo, Laurie Parsons. Topical clascoterone for acne vulgaris. Skin Therapy Letter. Feb 2022 ; vol 27 no 1 : p. 1-3.

[52] : Hebert A, Thiboutot D, Stein Gold L, et al. Efficacy and safety of topical clascoterone cream, 1%, for treatment in patients with facial acne: two phase 3 randomized clinical trials. JAMA Dermatol. 2020 ; vol 156 no 6 : p. 621-630.

[53] : Sanofi. Communiqué de presse : Sanofi va acquérir Origimm Biotechnology et s'engage dans le traitement de l'acné par l'immunothérapie vaccinale. Dec 2021. Disponible sur : <https://www.sanofi.com/assets/dotcom/pressreleases/2021/2021-12-01-06-00-00-2343720-fr.pdf>, consulté le 10/08/2023.

[54] : ClinicalTrials. Safety, Tolerability, and Immunogenicity of ORI-A-ce001 for the treatment of acne vulgaris (OREA). [Internet]. [Consulté le 10/08/23]. Disponible sur : <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05131373>

[55] : Catherine Zip. The role of skin care in optimizing treatment of acne and rosacea. Skin Therapy Letter. May 2017 ; vol 22 no 3 : p. 5-7.

[56] : Pascal WEHRLE. Cours 1 Dermatologie : aspects galéniques des produits dermatologiques, d'hygiène corporelle et cosmétique. Décembre 2021.

[57] : Jianmei Zhao, Yu Wang, Lu Jiang, Yun-Zhu Mu. The application of skin care product in acne treatment. Dermatologic Therapy. Nov 2020 ; vol 33 no 6 ; p. 1-5.

[58] : Laboratoire Avène. Cleanance Hydra : crème apaisante. [Internet]. [Consulté le 25/09/22]. Disponible sur : <https://www.eau-thermale-avene.fr/p/cleanance-hydra-creme-apaisante-3282770100891-14c39aab>

[59] : Laboratoire Avène. Cleanance Comedomed. [Internet]. [Consulté le 25/09/22]. Disponible sur : <https://www.eau-thermale-avene.fr/p/cleanance-comedomed-3282770202854-14c39aab>

[60] : Laboratoire Avène. Cleanance Comedomed : soin asséchant localisé. [Internet]. [Consulté le 25/09/22]. Disponible sur : <https://www.eau-thermale-avene.fr/p/cleanance-comedomed-soin-assechant-localise-3282770144970-14c39aab>

- [61] : Elena Araviiskaia, Jose Luis Lopez Estebanz and Carlo Pincelli. Dermocosmetics : beneficial adjuncts in the treatment of acne vulgaris. Journal of dermatological treatment. 2021 ; vol 32 no 1 : p. 3-10.
- [62] : Laboratoire Avène. Cleanance solaire SPF 50+. [Internet]. [Consulté le 15/07/23]. Disponible sur : <https://www.eau-thermale-avene.fr/p/cleanance-solaire-spf-50-3282770149548-14c39aab>
- [63] : Dr Alain Horvilleur. Vademecum de la prescription en homéopathie. Elsevier Masson. 2011 ; p. 1-555.
- [64] : Dr Dominique-Jean Sayous. Le grand livre de l'homéopathie. Eyrolles. 2012, 2<sup>ème</sup> édition ; p.1-415.
- [65] : Marion NIEL. Traitement de l'acné par la phytothérapie et l'aromathérapie. Thèse Docteur en Pharmacie, Bordeaux (2016).
- [66] : Emilie AUBERT. Prise en charge thérapeutique de l'acné : place de l'aromathérapie à l'officine. Docteur en Pharmacie, Poitiers (2016).
- [67] : Warren J Winkelman. Aromatherapy, botanicals, and essential oils in acne. Clinics in Dermatology. 2018 ; vol 36 no 3 : p. 299-305.
- [68] : Ingrid Bassett, Ross Barnetson, Debra Pannowitz. A comparative study of tea-tree oil versus benzoylperoxide in the treatment of acne. Medical Journal of Australia. Oct 1990 ; vol 153 no 8 : p. 455-458.
- [69] : Renata N Wierdak, Dominika Pietrasik, Magdalena Walasek-Janusz. Essential oils in the treatment of various types of acne – A review. Plants. Dec 2022 ; vol 12 no 1 : p. 1-18.
- [70] : Soins anti-imperfections SOS peau – Puresentiel. [Internet]. [Consulté le 23/03/23]. Disponible sur : <https://fr.puresentiel.com/products/sos-peau-soin-anti-imperfections>.
- [71] : A Podgorska, A Puscion-Jakubik, Renata Markiewicz-Zukowska et al. Acne vulgaris and intake of selected dietary nutrients – a summary of information. Healthcare. Jun 2021 ; vol 9 no 6 : p. 1-16.

[72] : Clinique d'endoscopie digestive DDG. Top 15 des aliments les plus riches en vitamine A. [Internet]. [Consulté le 20/04/23]. Disponible sur : <https://www.ddg-gastro.be/top-15-des-aliments-les-plus-riches-en-vitamine-a/>

[73] : Eric Allermoz – L'observatoire des aliments. Les dix meilleures sources de vitamine C. [Internet]. [Consulté le 20/04/23]. Disponible sur : <https://observatoire-des-aliments.fr/sante/les-dix-meilleures-sources-de-vitamine-c>

[74] : ANSES. Vitamine D : pourquoi et comment assurer un apport suffisant ? [Internet]. [Consulté le 20/04/23]. Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/content/vitamine-d-pourquoi-et-comment-assurer-un-apport-suffisant>

[75] : La vie naturelle. Les aliments riches en Zinc. [Internet]. [Consulté le 20/04/23]. Disponible sur : <https://www.la-vie-naturelle.com/blog/post/les-aliments-riches-en-zinc>

[76] : D Guerrero. Dermocosmetic approach to acne by the dermatologist. Ann Dermatol Venereol. Nov 2010 ; vol 137 no 2 : p. 76-80.

[77] : Ichiro Kurokawa, Keisuke Nakase. Recent advances in understanding and managing acne. F1000Research. Jul 2020, p. 1-8.