



UNIVERSITE CADI AYYAD  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE  
MARRAKECH

ANNEE 2014

THESE N° 63

**Les rétinoïdes dans le traitement de l'acné :  
le rationnel, les contraintes et les dérives  
à travers l'expérience du service de dermatologie  
de l'hôpital Avicenne de Marrakech**

**THESE**

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 23/06/2014

PAR

**Mr. Attar Abdelaziz**

Né le 30 Décembre 1986 à MARRAKECH

**POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE**

**MOTS CLES**

Acné- Rétinoïdes - Efficacité - Tolérance

**JURY**

Mr. <b>S. AMAL</b> Professeur de Dermatologie-Vénérologie	PRESIDENT
Mr. <b>M. BOUI</b> Professeur agrégé de Dermatologie-Vénérologie	RAPPORTEUR
Mr. <b>A. BELMEKKI</b> Professeur d'Hématologie-biologie	JUGES
Mr. <b>M. ZYANI</b> Professeur agrégé de Medecine interne	

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



رب اوزعني ان اشكر نعمتك التي  
انعمت علي وعلى والدي  
وان اعمل صالحا ترضاه  
وادخلني برحمتك في  
عبادك الصالحين.

صدق الله العظيم





# *Serment d'hypocrate*

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

*Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*

*Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*

*Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*

*Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*

*Les médecins seront mes frères.*

*Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*

*Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.*

*Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*

*Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

*Déclaration Genève, 1948*



# *LISTE DES PROFESSEURS*

---

**UNIVERSITE CADI AYYAD**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**  
**MARRAKECH**

Doyen honoraire : Pr MEHADJI Badie Azzaman

**ADMINISTRATION**

Doyen : Pr Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

Vice Doyen : Pr Ag Mohamed AMINE

Secrétaire Générale : Mr Azzeddine EL HOUDAIGUI

**Professeurs d'enseignement supérieur**

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	FINECH Benasser	Chirurgie - générale
ABOUSSAD Abdelmounaim	Pédiatrie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KISSANI Najib	Neurologie
ALAOUI YAZIDI Abdelhaq (Doyen )	Pneumo- phtisiologie	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMAL Said	Dermatologie	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie - générale
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
ASRI Fatima	Psychiatrie	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BELAABIDIA Badia	Anatomie- pathologique	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie

BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino- laryngologie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- Vasculaire	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
CHABAA Laila	Biochimie	SARF Ismail	Urologie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	SBIHI Mohamed	Pédiatrie
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique
FIKRY Tarik	Traumato- orthopédie	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation

### Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie	EL KARIMI Saloua	Cardiologie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	ELFIKRI Abdelghani( Militaire )	Radiologie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	FOURAJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ADMOU Brahim	Immunologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique	JALAL Hicham	Radiologie
AIT ESSI Fouad	Traumato- orthopédie	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique
ALAOUI Mustapha ( Militaire )	Chirurgie- vasculaire péripherique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KOULALI IDRISSE Khalid ( Militaire )	Traumato- orthopédie
ARSALANE Lamiae (Militaire )	Microbiologie - Virologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie

BAHA ALI Tarik	Ophthalmologie	LAKMICH Mohamed Amine	Urologie
BEN DRISS Laila ( Militaire )	Cardiologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie- chimie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BOURROUS Monir	Pédiatrie	MOUFID Kamal( Militaire )	Urologie
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
CHAFIK Aziz ( Militaire )	Chirurgie thoracique	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
CHELLAK Saliha ( Militaire)	Biochimie- chimie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
DAHAMI Zakaria	Urologie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	QACIF Hassan ( Militaire )	Médecine interne
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie	QAMOUSS Youssef ( Militaire )	Anesthésie- réanimation
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	SORAA Nabila	Microbiologie - virologie
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie		

## Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ADALI Imane	Psychiatrie	FADILI Wafaa	Néphrologie
ADALI Nawal	Neurologie	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique
AISSAOUI Younes ( Militaire )	Anesthésie - réanimation	FAKHRI Anass	Histologie- embryologie cytogénétique
ALJ Soumaya	Radiologie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
ATMANE El Mehdi ( Militaire )	Radiologie	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique
BAIZRI Hicham ( Militaire )	Endocrinologie et maladies métaboliques	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie - Embryologie - Cytogénétique
BASRAOUI Dounia	Radiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique	KADDOURI Said ( Militaire )	Médecine interne
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	LAFFINTI Mahmoud Amine ( Militaire )	Psychiatrie
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	LAKOUICHMI Mohammed ( Militaire )	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BENHADDOU Rajaa	Ophthalmologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie
BENLAI Abdeslam ( Militaire )	Psychiatrie	MARGAD Omar ( Militaire )	Traumatologie - orthopédie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BOUCHENTOUF Rachid ( Militaire )	Pneumo- phtisiologie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOURRAHOUE Aicha	Pédiatrie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	OUEIRAGLI NABIH Fadoua ( Militaire )	Psychiatrie

DAROUASSI Youssef ( Militaire )	Oto-Rhino - Laryngologie	RADA Nouredine	Pédiatrie
DIFFAA Azeddine	Gastro- entérologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL BARNI Rachid ( Militaire )	Chirurgie- générale	SERGHINI Issam ( Militaire )	Anesthésie - Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	SERHANE Hind	Pneumo- phtisiologie
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL KHADER Ahmed ( Militaire )	Chirurgie générale	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation

# *DEDICACE*

---

*A Allah*

*Le tout miséricordieux,*

*Le très miséricordieux,*

*Le tout puissant,*

*Qui m'a inspiré,*

*Qui m'a guidé sur le droit chemin,*

*Je vous dois ce que je suis devenue,*

*Soumission, louanges et remerciements,*

*Pour votre clémence et miséricorde.*

À mes très chers parents :

*Je ne trouve pas les mots pour traduire tout ce que je ressens envers des parents exceptionnels dont j'ai la fierté d'être le fils.*

*Que ce travail soit un hommage aux énormes sacrifices que, vous êtes imposées afin d'assurer mon bien être, et que Dieu tout puissant, vous préserve le sourire et vous assure une bonne santé et une longue vie.*

À ma chère sœur Touria, mes chers frères Moulay Abdelkrim et Moulay Youssef

*J'exprime pour vous fierté, amour, reconnaissance et attachement inconditionnels. Je vous souhaite plus de succès et beaucoup de bonheur.*

À la mémoire de mes grands-pères , mes grands-mères, et à la mémoire ma chère tante Zayna.

*Que vos âmes reposent en paix. Que Dieu, le tout puissant, vous couvre de sa Sainte miséricorde et vous accueille dans son éternel paradis.*

À mes chères nièces Salma et Meryem et mes chers neveux Ismail et Saad

*Les mots ne sauraient exprimer l'entendue de l'affection que j'ai pour vous et ma gratitude.*

*Je vous souhaite une vie pleine de bonheur, de santé et de prospérité. Que Allah vous bénisse et vous protège.*

À mes chers oncles : Mohammed, Abdallah.

Et mes chères tantes : Rkia, Aicha, Fadma et Aïcha.

*Ce travail est aussi le fruit de vos encouragements et de vos bénédictions.*

*Soyez assurés de ma profonde gratitude*

À mes chères cousines : Fatima, Karima, Keltoum, Mina, Batoul, fadma, Malika,

*A mes chers cousins* : Rachid, Kamal, Abdessalam, Bachir, Omar, Ibrahim, Abdelhadi, Simohamed, Hassan.

*A mes chers amis d'enfance* : Simohamed Khalifa, Simohamed Hitan Zniber, Zakaria Ghuerbellil, Amine Najaoui, Youssef Ahjjar, Ahmed Oulektou, Yassin Sebbar, Rachid tlemssani, Mehdi Saad,

*A mes chers collègues* : Anass Anouti, Youssef Lekhder, Ghessan Rachid, Zouhair Ait Lhadj, Amine Tadili, Zouhir ait Ouzdi, Mohamed Benhila, Taoufik Sadoq, Rabiyy Kadiry, Ahmed Ghazza, Salma Asaguaw, Loubna Ait Oygdal, Hannane Belaoui, Meryem Baguiri, Nidal Belhemri, Khadija Amraouza, Salma Faiq, Soukaina Elyazal, Houyam Fikri,, Khadija Elbouhadi , , ,

*Aux membres de l'association « working together »* : Mohamed Ait Hmid, Issam fettati, Faissal Lacheheb, Fadoua Faiq, Hajar Essaidi, Hind, Jihad, Faimezzahra, Najwa, Sarah.

*Aux membres de l'association « les amis de CHU »*: Issam, Ouafaa, Leila, Sara, Fadoua, Sanaa ...

# *REMERCIEMENTS*

---

**À notre maître et rapporteur de thèse : Pr. M. BOUI**

*Vous m'avez fait honneur d'accepter de diriger ce travail, que vous avez suivi de très près. Vous m'avez toujours accueillie avec chaleur et sympathie. Votre compétence, votre dynamique, votre rigueur et vos qualités humaines et professionnelles ont suscité en nous une grande admiration et un profond respect. Nous voudrions être dignes de la confiance que vous nous avez accordée et vous prions, chère maître, de trouver ici le témoignage de notre sincère reconnaissance et profonde gratitude.*

**À notre maître et président de thèse : Pr. S. AMAL**

*Nous demeurons très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant d'assurer la présidence de cette thèse. Durant notre formation, nous avons eu le privilège de bénéficier de votre sens professionnel. Votre culture scientifique et votre simplicité exemplaire sont pour nous un objet d'admiration et de profond respect.*

*Permettez-moi de vous exprimer, chère maître, ma profonde gratitude et ma grande estime.*

**À notre maître et juge : Pr. L. ESSADOUNI**

*Nous vous remercions de nous avoir honorés par votre présence. Vous avez accepté aimablement de juger cette thèse. Cet honneur nous touche infiniment et nous tenons à vous exprimer notre profonde reconnaissance.*

*Veillez accepter, cher maître, dans ce travail l'assurance de notre estime et notre profond respect.*

À NOTRE MAÎTRE ET JUGE: Pr. A. BELMEKKI

*Vous avez accepté très spontanément de faire partie de notre jury. Nous vous remercions de votre enseignement et de l'intérêt que vous avez porté à ce travail. Veuillez trouver ici, Professeur, l'expression de notre profond respect.*

À NOTRE MAÎTRE ET JUGE: Pr. M. ZYANI

*Nous vous sommes très reconnaissants de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail. Nous vous exprimons notre reconnaissance pour la meilleur accueil que vous nous avez réservé. Veuillez accepter, cher maître, l'assurance de notre estime et profond respect.*

*A tout le Personnel médical et paramédical du service de dermatologie de  
l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech*

*Je vous remercie vivement de l'accueil chaleureux, et de l'aide précieuse que vous m'avez réservée à chaque fois.*

*A tous mes enseignants de primaire, secondaire, et de la faculté de  
médecine de Marrakech*

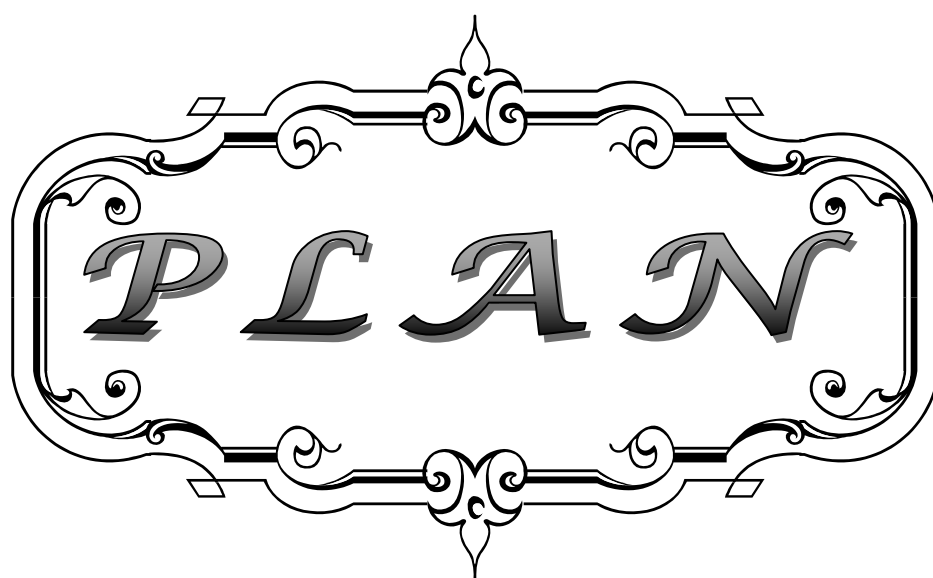
*Et à tous ceux qui ont contribué un jour à ma formation de médecin,  
j'espère être à la hauteur de vos espérances en moi.*

## *ABBREVIATIONS*

---

## Liste des abréviations

<b>PA</b>	: Propionibacterium acnes
<b>GEA</b>	: Global Evaluation Acne
<b>SGOT</b>	: Sérum Glutaminooxalacétate Transférase
<b>SGPT</b>	: Sérum Glutamopyruvate Transférase
<b>βHCG</b>	: Béta-hormone gonadotrophique chorionique
<b>RBP</b>	: Retinol binding protein
<b>CRPP</b>	: Cellular retinol binding protein
<b>CRABP</b>	: Cellular retinol acid binding protein
<b>RAR</b>	: Recepteur à l'acide rétinoïque
<b>RXR</b>	: Retinoid X receptor
<b>ROL</b>	: Retinol
<b>ARNm</b>	: Acide ribonucléique messenger
<b>IGF1</b>	: Insuline-like growth factor 1
<b>ACTH</b>	: Adreno-corticotrophique hormone
<b>ARN</b>	: Acide ribonucléique
<b>HSD</b>	: Hydroxy-stéroïde-deshydrogénase
<b>LPH</b>	: Hormone <i>β-lipotrope</i>
<b>MSH</b>	: Hormone mélanotrope
<b>SHBG</b>	: Sex hormone binding globulin
<b>STH</b>	: Hormone somatotrope
<b>TSH</b>	: Hormone thyroïdienne



<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>1</b>
<b>MATERIELS ET METHODES</b> .....	<b>3</b>
<b>RESULTATS</b> .....	<b>5</b>
I. Epidémiologie :.....	<b>6</b>
1. Age.....	<b>6</b>
2. Sexe.....	<b>6</b>
3. Antécédents.....	<b>7</b>
4. Les facteurs influençant les lésions/poussées d'acné.....	<b>7</b>
II. Clinique :.....	<b>8</b>
1. Types d'acné.....	<b>8</b>
2. Localisation.....	<b>8</b>
3. Sévérité de l'acné.....	<b>11</b>
III. Bilan paraclinique:.....	<b>11</b>
IV. Traitement.....	<b>13</b>
1. Duré du traitement.....	<b>13</b>
2. Evolution sous traitement.....	<b>13</b>
3. Tolérance.....	<b>15</b>
<b>DISCUSSION</b> .....	<b>16</b>
I. Les Rétinoïdes.....	<b>15</b>
1- Historique.....	<b>15</b>
2- Classification des rétinoïdes.....	<b>12</b>
3- Métabolisme et mécanisme d'action des rétinoïdes.....	<b>18</b>
II. Acné.....	<b>27</b>
1- Introduction.....	<b>27</b>
2- Epidémiologie.....	<b>28</b>
3- Les facteurs influençant les lésions/poussées d'acné.....	<b>29</b>
4- Physiopathologie.....	<b>30</b>
5- Manifestations cliniques.....	<b>35</b>
III. La place des rétinoïdes dans le traitement de l'acné.....	<b>42</b>
1- Rétinoïdes topiques.....	<b>42</b>
2- Rétinoïdes oraux.....	<b>52</b>
IV. Les effets secondaires.....	<b>61</b>
V. Les contres indications.....	<b>68</b>
VI. Les perspectives des nouveaux rétinoïdes.....	<b>69</b>

CONCLUSION.....	72
ANNEXES.....	75
RESUME.....	80
BIBLIOGRAPHIE.....	84



*INTRODUCTION*

L'acné est une pathologie inflammatoire chronique des follicules pileux et des glandes sébacées, évoluant par poussée. Elle apparaît généralement à la puberté et disparaît le plus souvent à l'âge adulte [1].

Il s'agit d'une pathologie complexe, faisant intervenir plusieurs facteurs: une prédisposition génétique, une production excessive de sébum sous l'influence d'un facteur hormonal, une kératinisation de l'épithélium folliculaire anormale et une inflammation associée à la présence de *Propionibacterium acnes* (PA).

L'acné n'est pas une maladie grave, mais elle est souvent responsable de problèmes psychologiques, pouvant retentir sur la vie personnelle et professionnelle du patient.


Le traitement de l'acné a beaucoup progressé ces dernières années. Ceci est dû à la meilleure compréhension de sa physiopathologie.

La mauvaise observance du traitement est la principale cause d'échec thérapeutique, d'où la nécessité avant toute instauration thérapeutique d'avertir le patient de la longue durée du traitement et d'éventuelles rechutes.

L'utilisation des rétinoïdes dans la panoplie thérapeutique du dermatologue a permis de résoudre une grande partie de problèmes posés par les formes sévères de l'acné et celles résistantes aux autres traitements.

Notre objectif à travers ce travail est de :

1. Préciser la place des rétinoïdes dans le traitement de l'acné et de rappeler leurs principales indications.
2. Décrire le mécanisme d'action de cette famille qui a été récemment élucidé.
3. Préciser les effets indésirables et les règles de prescription de ces médicaments qui sont hautement tératogènes.



MATERIELS & METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective d'une série de 141 patients acnéiques portant sur des adultes jeunes et adolescents, sous traitement par les rétinoïdes, colligés au Service de Dermatologie de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech durant la période allant de Janvier 2010 à Juin 2012. Il s'agissait d'une population «tout venant» adressée par un médecin ou consultant spontanément.

Une fiche de renseignements cliniques a été établie pour chaque patient (annexe 1) et l'analyse de ces fiches d'enquête constitue la base de notre travail.

Lors de la première consultation, les patients étaient interrogés sur leurs antécédents personnels (maladie endocrinienne associée, réalisation ou non des soins cosmétologiques, prise d'une contraception orale), antécédents familiaux de l'acné et les facteurs favorisants: le soleil, les règles, le stress, les médicaments et les traitements antiacnéiques antérieurs.

Lors de l'examen clinique, une évaluation de la sévérité de l'acné gradée de 0 (pas de lésion) à 5 (très sévère) était réalisée selon l'échelle GEA (Global Evaluation Acne) mise au point par le Groupe Expert Acné [2].

Concernant le traitement, une fois le choix des rétinoïdes oraux est décidé, un bilan pré- thérapeutique est nécessaire, comportant une numération formule sanguine, un bilan hépatique (SGOT, SGPT), un bilan lipidique (cholestérol total, triglycérides) et les  $\beta$ HCG chez les femmes en âge de procréer. Cet examen clinique était renouvelé à chaque consultation, étudiant les mêmes paramètres. Suivant l'évolution à chaque consultation, la réponse au traitement était classée comme progression, stabilité, rémission partielle (50%), ou rémission complète (moins de 5 comédons ou microkystes, moins de 3 papules ou pustules résiduels).

L'analyse des données a été réalisée sur l'ensemble des sujets inclus dans l'enquête pour lesquels le questionnaire de suivi a été réalisé en sous-groupes selon le grade GEA de sévérité de l'acné.

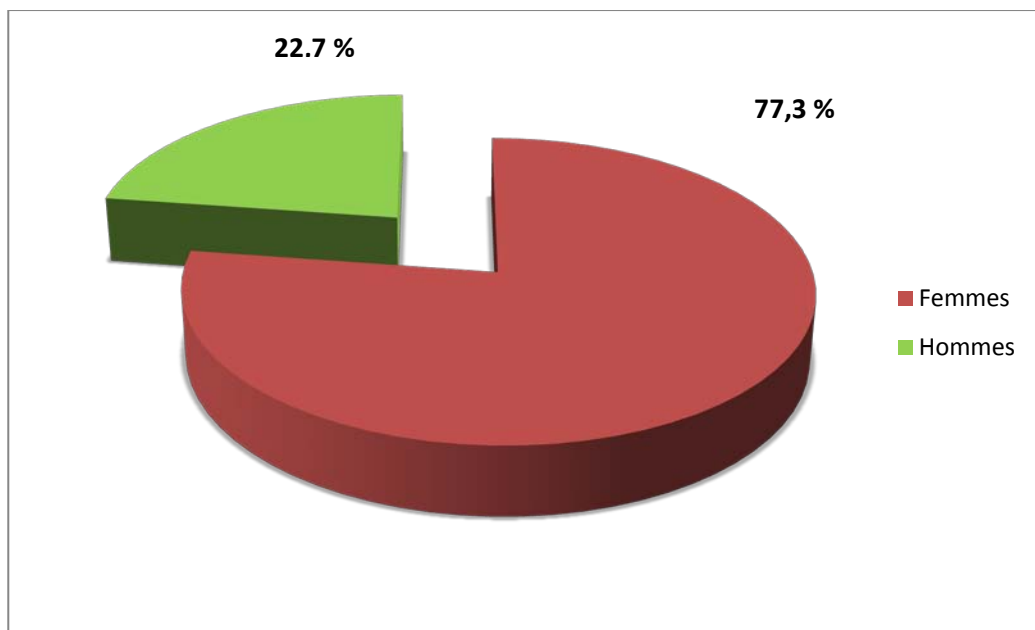


*RESULTATS*

## I. Epidémiologie

### 1. Sexe

L'analyse de la totalité des fiches a permis de colliger 141 cas, correspondant à 109 femmes (77,3%) et 32 hommes (22,7%), ce qui donne un ratio femme/homme de 3,4. (fig.1)



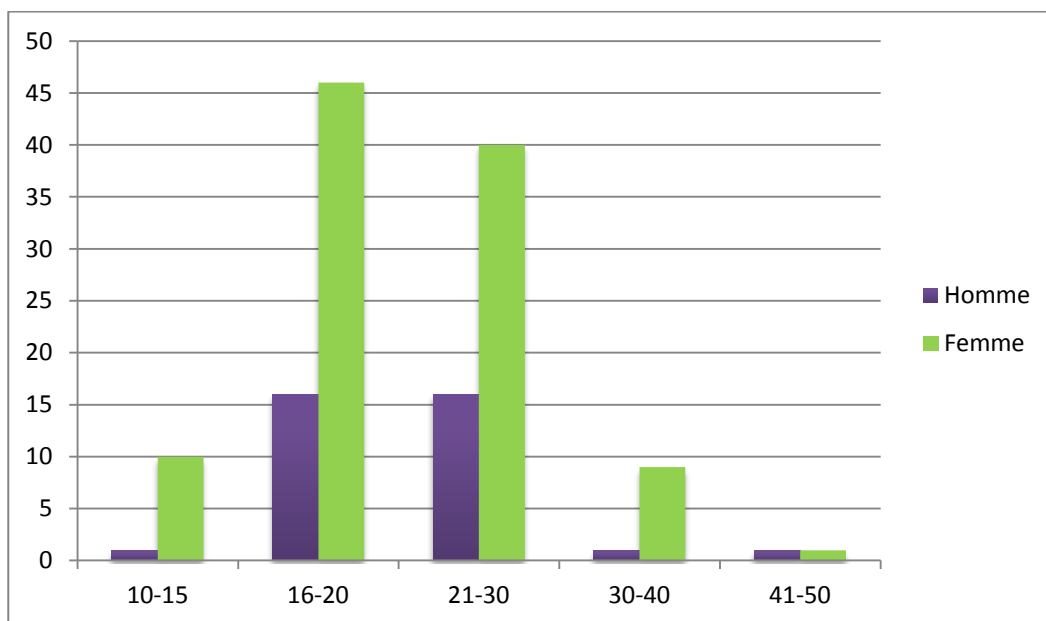
**Figure 1** : répartition selon le sexe.

### 2. Age

La moyenne d'âge au moment du diagnostic était de 20,5 ans avec des âges extrêmes de 12-42 ans.

Douze patients étaient âgés de moins de 16 ans et deux avaient de plus de 40 ans.

La répartition par tranche d'âge a montré un pic de fréquence entre 16 et 20 ans. (fig.2)



**Figure 2 : Répartition par tranches d'âge.**

### **3. Antécédents**

Nous avons noté que 47 patients (33,33 %) rapportaient au moins un antécédent familial de l'acné (père, mère ou fratrie) avec 4 cas de dysthyroïdie associée.

### **4. Facteurs influençant les lésions/poussées d'acné**

Trois cas ont rapportés la notion de prise médicamenteuse (dermocorticoïdes, anti bacillaires).

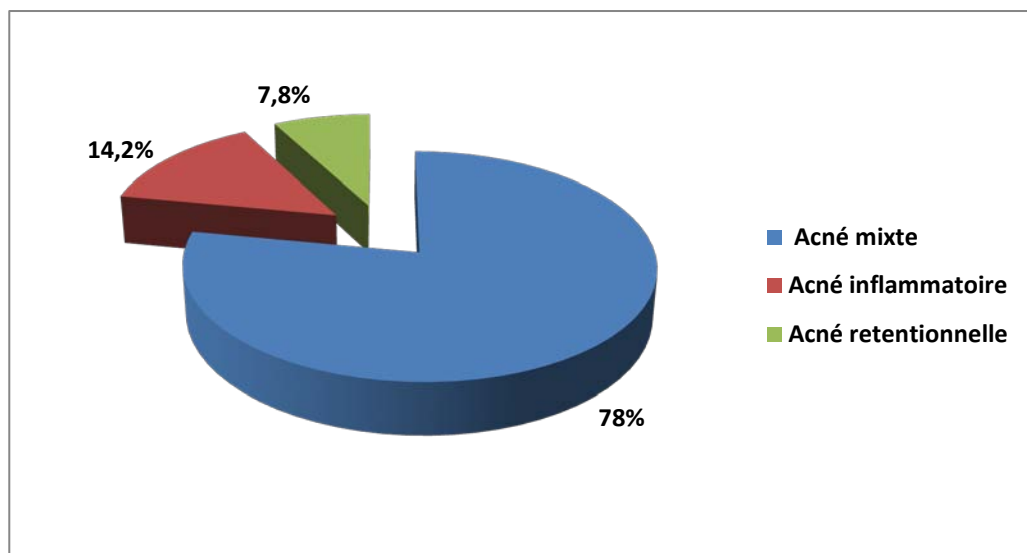
## II. Clinique

### 1. Types d'acné

Nous avons noté parmi les 141 cas d'acné:

- 110 cas de type mixte.
- 20 cas de type inflammatoire.
- 11 cas de type rétentionnel.

Tout cela nous amène à dire que l'acné mixte prédomine avec 78%, l'acné inflammatoire avec 14,20% et l'acné rétentionnelle avec 7,80%. (fig.3)



**Figure 3 : Répartition de l'acné par types**

### 2. Localisation

Les lésions intéressaient par ordre décroissant : le visage (68,8%), visage et le dos (23,4%), dos (4,25%), le visage, le tronc et le dos (2,83%) et le visage et le tronc (0,7%). (Tableau I)

**Tableau I : Localisation de l'acné**

Localisation	Nombre	%
Visage	97	68,8
Dos	6	4,25
Visage +Dos	33	23,4
Visage+Tronc	1	0,7
Visage+Tronc+Dos	4	2,83



**Fig 4.** Acné juvénile : des comédons et des microkystes de la joue.



**Fig 5.** Acné juvénile : des comédons et des microkystes du front.



**Fig 6.** Acné papuleuse de la joue.



**Fig 7.** Acné : comédons et papules du front.



**Fig 8.** Acné papuleuse du tronc.



**Fig 9.** Acné : des microkystes et des papules du dos.

### 3. Sévérité de l'acné (Echelle GEA : Global Evaluation Acné)

La grande majorité des cas ont présenté une acné sévère avec un taux de 53,9% par rapport à l'ensemble des consultants. En deuxième position vient l'acné de sévérité moyenne de 41,84% et acné légère de 4,25% selon l'échelle GEA. Plus le grade GEA était élevé et plus les patients étaient jeunes. (Tableau II)

**Tableau II.** Caractéristiques des patients à la visite initiale  
selon le grade de sévérité de leur acné (Global Evaluation Acne [GEA]) [2].

Grade (GEA)	Âge				
	10-15 (%)	16-20 (%)	21-30 (%)	30-40 (%)	41-50 (%)
Grade 2 (n=6)	16,65	16,65	66,7	0	0
Grade 3 (n=59)	5,4	56	30,4	6,8	3,4
Grade 4 (n=76)	10,5	43,4	40,8	5,2	0

### III. Bilan paraclinique

Tous les malades ont bénéficié d'un bilan pré thérapeutique avant la prescription des rétinoïdes comportant :

- Numération formule sanguine.
- Bilan hépatique (SGOT, SGPT).
- Bilan lipidique (cholestérol total, triglycérides).
- $\beta$ HCG chez les jeunes femmes.



**Figure 10 : Acné sévère nodulo-kystique de la joue.**



**Figure 11 : Acné sévère avec des lésions cicatricielles de la joue.**

## IV. Le traitement

### 1. La durée du traitement

Dans notre étude, les rétinoïdes locaux prescrits pendant une période de 3 mois chez 65 cas et les rétinoïdes per os pendant 6 mois voire plus chez 76 cas.

### 2. L'évolution sous traitement

La réponse du traitement pour le grade 2 montrait une nette supériorité de trétinoïne locale avec 80% de rémission complète, 20 % de rémission partielle, mais seuls cinq patients ont reçu ce traitement. L'association du peroxyde de benzoyle (PDB) et l'Adapalène, prescrite à deux patients, entraînait 50% de rémission partielle (RP), 50% de rémission complète (RC). (Tableau III).

**Tableau III : Réponse aux traitements prescrits\***

Réponse	Progression, n(%)	Stabilité, n(%)	Rémission partielle, n(%)	Rémission complet, n(%)
Trétinoïne locale	0	0	1 (20)	4 (80)
(PDB+Adapalène) local	0	0	1 (50)	1 (50)

N total=6. \*Certains patients ayant au cours du suivi reçu plusieurs lignes thérapeutiques.

P: Progression ; S: Stabilité ; RP: Réponse partielle ; RC: Réponse complète ; PDB: Peroxyde de benzoyle.

Pour le grade 3, la réponse selon le type de traitement montrait une nette supériorité de l'association de rétinoïde local et de cyclines par voie orale utilisée chez 35 patients, a entraîné une RC dans 80% et une RP dans 20 % des cas. La trétinoïne locale, prescrite à 21 patients, entraînait 28,5% de RP et 71,5% de RC. Nous avons prescrit une isotrétinoïne systémique à six

**Les rétinoïdes dans le traitement de l'acné: le rationnel, les contraintes et les dérivés à travers l'expérience du service de dermatologie de l'Hôpital Avicenne de Marrakech**

patients (après résistance de l'association antibiotique systémique et traitements topiques pendant 3 mois) et la réponse est 100% de RC (Tableau IV).

**Tableau IV : Réponse aux traitements prescrits\***

Réponse	Progression, n(%)	Stabilité, n(%)	Rémission partielle, n(%)	Rémission complet, n(%)
Trétinoïne locale	0	0	6 (28,5)	15 (71,5)
Cycline orale	0	1 (100)	0	0
PDB local + cycline orale	0	0	1 (100)	0
Rétinoïde local + cycline orale	0	0	7 (20)	28 (80)
(PDB+Adapalène) local+ cycline orale	0	0	1 (50)	1 (50)
Isotrétinoïne orale	0	0	0	6 (100)

**N total=56. \*Certains patients ayant au cours du suivi reçu plusieurs lignes thérapeutiques.**

**P: Progression ; S: Stabilité ; RP: Réponse partielle ; RC: Réponse complète ; PDB: Peroxyde de benzoyle.**

Pour le grade 4, trois patients (en plus des 62 ayant reçu ce traitement à la première consultation) ont été mis sous isotrétinoïne. La réponse selon le type de traitement montrait une nette supériorité de l'isotrétinoïne, avec 95,4 % de RC et 4,6% de RP. L'association rétinolocal et cycline orale, prescrite à trois patients, obtenait 66,6% de RP et 33,3% de RC (Tableau V).

**Tableau V : Réponse aux traitements prescrits\***

Réponse	Progression, n(%)	Stabilité, n(%)	Rémission partielle, n(%)	Rémission complet, n(%)
Isotrétinoïne orale	0	0	3 (4,6)	62 (95,4)
Rétinoïde local + cycline orale	0	0	2 (66,6)	1 (33,3)

**N total=66. \*Certains patients ayant au cours du suivi reçu plusieurs lignes thérapeutiques.**

Les cas de récurrences sont retrouvés chez trois malades ayant une mauvaise observance du traitement. Les patients ayant abandonné le traitement sont au nombre de 10 cas (7 femmes et 2 hommes). Un seul cas est perdu de vue.

### 3. La tolérance

Le tableau ci-dessous montre les principaux effets secondaires induits par les rétinoïdes dans notre étude.

**Tableau VI : Principaux effets secondaires des rétinoïdes.**

<b>Rétinoïdes topiques</b>	<u>Sécheresse de la muqueuse buccale</u>	<u>6%</u>
	<u>Irritation dermique</u>	<u>5%</u>
	<u>Hyperpigmentation</u>	<u>0,7%</u>
<b>Rétinoïdes oraux</b>	<u>Chéilite</u>	<u>92%</u>
	<u>Sécheresse oculaire</u>	<u>88%</u>
	<u>Sécheresse cutanée</u>	<u>28%</u>
	<u>Arthralgies</u>	<u>3,5%</u>
	<u>Troubles dépressifs minimes</u>	<u>2,8%</u>
	<u>Prurit</u>	<u>2,1%</u>
	<u>Chute des cheveux</u>	<u>2,1%</u>
	<u>Conjonctivite</u>	<u>2,1%</u>
	<u>Atteinte lipidique</u>	<u>2,1%</u>
	<u>Desquamation palmo-plantaire</u>	<u>1,4%</u>
	<u>Sécheresse nasale ou épistaxis</u>	<u>0,7%</u>
	<u>Baisse de l'acuité visuelle</u>	<u>0,7%</u>
	<u>Nausée et vomissement</u>	<u>0,7%</u>
<u>Tératogénicité</u>	<u>0%</u>	



*DISCUSSION*

## Les rétinoïdes

### 1. Historique [3—5]

Les études expérimentales de STEPP, UOPKINS, MAC COLLEEN, OSBORNE et leurs collaborateurs conduisent, en 1909 à la découverte d'un facteur A liposoluble, qui sur la base de la doctrine de FUIK, reçu le nom de vitamine A en 1920.

En 1931, KARRER et ses collaborateurs, découvrent la formule structurale.

En 1941, la synthèse de la vitamine A fut réussie simultanément par les groupes de recherche d'ISLERARENS et CAWLEY.

En 1941, le premier rétinoïde de synthèse est mis au point. Il s'agit de l'acide rétinoïque tout trans, encore appelé: vitamine A acide.

Après, l'attention se tourne vers l'acide 13 cis rétinoïque ou isotrétinoïne, synthétisé en 1955, puis vers l'étrétinate synthétisé en 1972. Il s'agit de deux dérivés de synthèse avec une meilleure efficacité thérapeutique et moins d'effets secondaires.

### 2. Classification des rétinoïdes

Le terme rétinoïde regroupe les substances naturelles douées d'une activité vitaminique A, ainsi que les analogues synthétiques [6].

#### 2-1 Les rétinoïdes naturels

Ils comprennent la vitamine A naturelle et ses métabolites, le rétinaldéhyde, l'acide rétinoïque tout trans ou trétinoïne ou vitamine A acide et l'acide 9-cis-rétinoïque (Tableau VII).

L'organisme ne peut effectuer la synthèse de novo de rétinol, qui provient donc de l'alimentation:

- Origine animale : esters de rétinol surtout dans les graisses et les huiles de foie de poisson.
- Origine végétale: bêtacarotène (caroténoïdes, carottes).

## **2-2 Les rétinoïdes de synthèse**

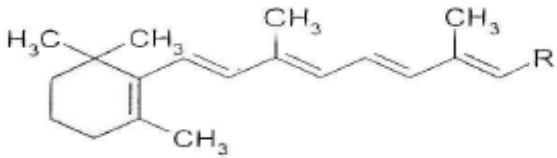
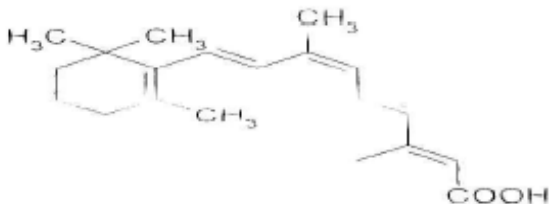
Au début des années 1960, la synthèse de la vitamine A acide (ou acide rétinoïque) a permis de faire progresser le traitement topique des formes comédoniennes d'acné (cf. infra). Son utilisation par voie systémique n'a pas été développée en dermatologie en raison d'effets secondaires notables. (Tableau VIII)

Dès 1968, des dérivés de synthèse de la vitamine A, moins toxiques que la vitamine naturelle utilisée à des doses thérapeutiques, ont été développés. Grâce à des modifications du noyau et de la chaîne latérale, ainsi que du groupement terminal, plus de 2000 molécules ont été synthétisées. Seules quelques unes ont été développées en clinique.

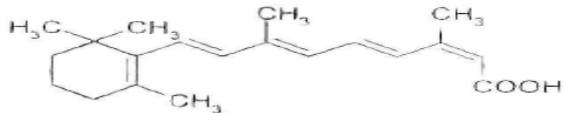
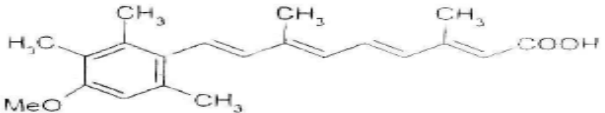
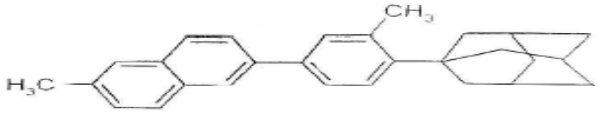
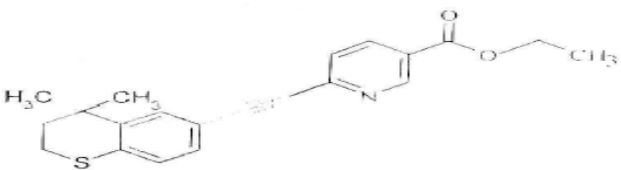
L'acide 13-cis-rétinoïque ou isotrétinoïne est disponible par voie générale depuis le début des années 1980, dont l'indication principale est représentée par les formes sévères d'acné [7] (cf. infra). L'isotrétinoïne topique est proposée actuellement dans le traitement de l'héliodermie.

Les rétinoïdes aromatiques ont été représentés dans un premier temps par l'étrétinate, remplacé actuellement par l'acitrétine. Les rétinoïdes aromatiques sont indiqués par voie générale dans le psoriasis et les troubles de kératinisation [8].

**Tableau VII :** Structure chimique des différents rétinoïdes naturels.

	Structures	Produits
Rétinoïdes naturels		R = CH <sub>2</sub> OH : Rétinol ou Vitamine A
		R = CHO : Rétinaldéhyde
		R = COOH : L'acide rétinoïque tout trans ou trétinoïne ou vitamine A acide
		L'acide 9-cis-rétinoïque

**Tableau VIII :** Structure chimique des différents rétinoïdes de synthèse.

	Produits	Structures
Rétinoïdes de synthèse	Acide 13-cis-rétinoïque ou isotrétinoïne	
	Acitrétine	
	Adapalène	
	Tarazotène	

La découverte des propriétés de l'acide rétinoïque sur les cellules de leucémie promyélocytaire humaine a conduit à utiliser avec succès ce rétinoïde par voie générale dans le traitement de cette forme de leucémie et à positionner les rétinoïdes en oncologie [9].

L'adapalène est la première molécule d'une nouvelle classe de rétinoïdes. Elle est indiquée par voie topique dans le traitement de l'acné (cf. infra).

Le tarazotène est un rétinoïde acétylénique indiqué par voie topique dans les formes très localisées de psoriasis.

### **3. Métabolisme et mécanisme d'action des rétinoïdes**

#### **3-1 Les rétinoïdes naturels**

Les rétynylesters ingérés sont hydrolysés dans l'intestin en rétinol, qui est absorbé. Les caroténoïdes (principalement  $\beta$ -carotène) subissent également un métabolisme intestinal avec hydrolyse en rétinal (sous l'action d'une  $\beta$ - carotène dioxygénase) puis réduction en rétinol par une rétinaldéhyde réductase.

Le rétinol est estérifié en rétinolpalmitate et transporté lié aux chylomicrons jusqu'au foie où il est stocké. Après hydrolyse intrahépatique, le rétinol se lie au niveau du foie à une protéine de transport plasmatique, la rétinol binding protein qui est synthétisée par le foie. La sécrétion donc vers le plasma se fait sous forme d'un complexe (vitamine A-rétinol binding protein).

La régulation de la synthèse de rétinol binding protein par le foie permet de maintenir constant le taux de rétinol circulant. L'acide rétinoïque tout trans, métabolite naturel actif du rétinol, est absorbé directement par le système porte, mais la plus grande partie de l'acide rétinoïque tout trans circulant provient de la métabolisation du rétinol au sein des tissus cibles [10].

#### **a. Métabolisme intracellulaire des rétinoïdes naturels**

Le complexe rétinol-rétinol binding protein circulant se fixe à des récepteurs membranaires spécifiques au rétinol binding protein, présents à la surface des cellules cibles.



retinoic acid binding protein. Il est transporté jusqu'au noyau où s'exerce son action biologique, après liaison avec des récepteurs nucléaires (cf. infra).

L'acide rétinoïque tout trans non utilisé est dégradé au sein de la cellule cible en métabolites polaires moins actifs (4 oxo, 4 OH, 4 Kéto, 18 OH acide rétinoïque tout trans). Cette dégradation est sous la dépendance d'hydrogénases liées au CYP 450.

#### *a-2 Voie de métabolisation en acide 9-cis-rétinoïque*

Le rétinol présente une deuxième voie métabolique en 9-cis-rétinal. Cette transformation est sous la dépendance d'un rétinol déshydrogénase, récemment identifiée. Le 9-cis-rétinal se transforme à son tour en acide 9-cis-rétinoïque [13].

#### *a-3 Voie d'estérification*

Le rétinol non métabolisé est stocké sous forme d'ester non actif au sein de la cellule cible [11].

#### **b. Récepteurs cytosoliques :**

Le rétinol non métabolisé est lié au cellular retinoic acid binding protein. L'acide rétinoïque tout trans se lie au cellular retinoic acid binding protein (CRABP), dont on connaît aussi deux isomères (1 et 2), codés par deux gènes différents, réglables par les rétinoïdes naturels et les rétinoïdes de synthèse. Les concentrations en CRABP varient en fonction des phases de développement embryonnaire, en fonction de la nature du tissu et au cours des divers processus pathologiques [11].

Au sein de la peau normale, les concentrations en cellular retinoic acid binding protein (CRABP) sont très significativement plus élevées dans l'épiderme (évaluées à 3,1 pmol/mg de protéine) qu'au sein du derme. La cellular retinoic acid binding protein 1 présente une affinité supérieure à la cellular retinoic acid binding protein 2 pour l'acide rétinoïque tout trans. L'acide 9-cis rétinoïque n'est pas un ligand physiologique de cellular retinoic acid binding protein, de même que les dérivés métaboliques de l'acide rétinoïque tout trans [14].

La cellular retinoic acid binding protein 2 est nettement prédominante au sein de l'épiderme, alors que la cellular retinoic acid binding protein 1, plus ubiquitaire, est plus exprimée au sein de la peau. L'expression de la cellular retinoic acid binding protein 2 est significativement accrue au cours de la différenciation kératinocytaire. L'application d'acide rétinoïque tout trans topique stimule l'expression épidermique de cellular retinoic acid binding protein 2 [15].

Au sein d'un épiderme psoriasique, les concentrations en acide ribonucléique messager (ARNm) de la cellular retinoic acid binding protein 2 apparaissent significativement réduites par rapport à un épiderme non lésionnel.

Le rôle physiologique des cellulars retinoic acid binding protein n'est pas encore parfaitement connu. Il apparaît en tout cas clair que celui-ci ne se limite pas à un simple transporteur de l'acide rétinoïque tout trans vers son site d'action nucléaire.

La cellular retinoic acid binding protein pourrait donc constituer un véritable régulateur «intracrine» des quantités d'acide rétinoïque tout trans, libres disponibles pour une action biologique, et constituer l'un des mécanismes protecteurs physiologiques contre les concentrations toxiques d'acide rétinoïque tout trans [11].

Les cellulars retinoic acid binding protein sont donc un des éléments clés de la spécificité tissulaire (voir cellulaire) d'une réponse à l'acide rétinoïque.

### **c. Récepteurs nucléaires :**

#### *c-1 Classification :*

La découverte de l'existence de récepteurs nucléaires à l'acide rétinoïque tout trans a permis de faire progresser de manière déterminante la compréhension du mécanisme d'action biologique des rétinoïdes. Les récepteurs à l'acide rétinoïque (RAR) appartiennent à la super famille des récepteurs aux hormones stéroïdiennes, aux hormones thyroïdiennes et de la vitamine D. Les rétinoïdes exercent donc leur action biologique d'une manière comparable à celle des hormones stéroïdiennes [16].

On décrit différents sous types de récepteurs à l'acide rétinoïque, il y'a le RAR- $\alpha$ , RAR- $\beta$  et RAR- $\gamma$ , ainsi que plusieurs isoformes. La peau humaine adulte contient RAR- $\gamma$  et exprime fortement RAR- $\alpha$ , principalement RAR- $\alpha$ 1, qui est par ailleurs peu exprimé au sein des autres tissus [64]. A l'inverse, RAR- $\beta$  est faiblement exprimé dans la peau. L'application d'acide rétinoïque tout trans topique induit cependant son expression au niveau du fibroblaste [18].

Plus récemment, des rétinoïdes X receptors (RXR) ont été découverts. Et donc on a également trois sous types,  $\alpha$   $\beta$  et  $\gamma$  [19].

Les deux familles de récepteurs des rétinoïdes (RAR et RXR) diffèrent par :

- Leur ligand naturel dont l'affinité pour les récepteurs est élevée (acide tout trans pour les récepteurs à l'acide rétinoïque et acide 9-cis pour les rétinoid X receptors).
- Leur distribution tissulaire.

Les retinoid X receptors sont normalement exprimés par la peau humaine normale, notamment par le follicule pileux, mais aussi par le kératinocyte, le mélanocyte, le fibroblaste et la cellule de Langerhans [20].

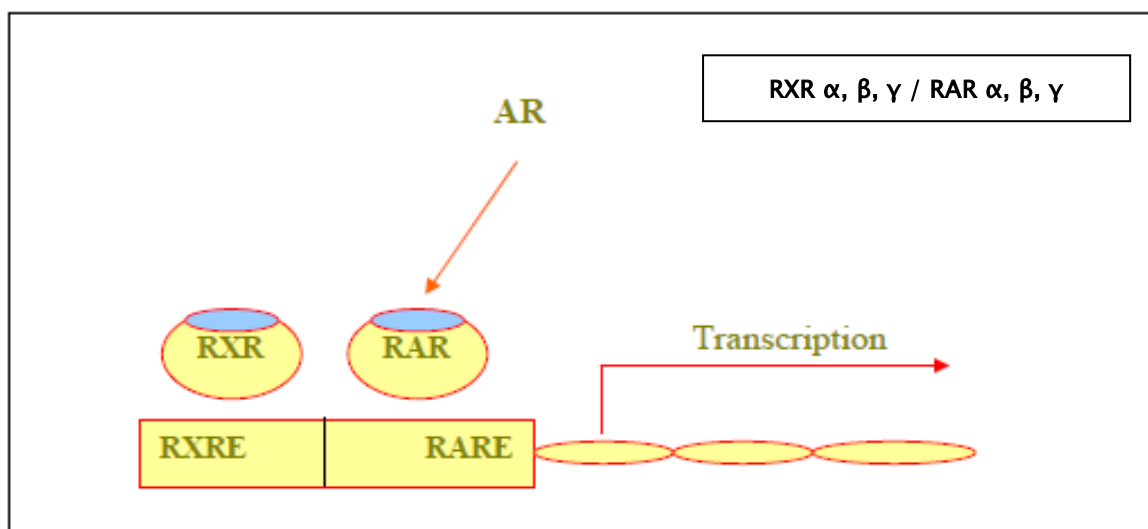
L'épiderme psoriasique lésionnel exprime des quantités d'ARNm réduites pour RAR- $\alpha$  et RXR [21]. La progression tumorale de carcinomes induits chez la souris s'accompagne d'une diminution de l'expression des récepteurs à l'acide rétinoïque et d'une augmentation de l'expression des retinoid X receptors.

L'interprétation de ce phénomène reste à faire. Des cellules de certains carcinomes mammaires perdent l'expression de RAR- $\beta$ , de même que les leucoplasies orales au cours de leur transformation carcinomateuse [22].

Ces récepteurs activent la région promotrice des gènes cibles en se fixant sur des sites précis de l'acide désoxyribonucléique (ADN), au niveau des éléments de récepteurs à l'acide rétinoïque (RAR) sous forme d'hétérodimères ou d'homodimères dans lesquels les RXR sont constants (RXR-RAR, RXR- RXR).

Des hétérodimères peuvent également se former avec des récepteurs aux hormones thyroïdiennes et à la vitamine D3 (VDR /RX R et TR /RXR) qui activent d'autres éléments de récepteurs [19]. (fig.13)

Cette modulation de la synthèse protéique sous-tend probablement en grande partie l'action pharmacologique complexe des rétinoïdes de synthèse (cf. infra).



**Figure 11 : récepteurs nucléaires pour les rétinoïdes**

*c-2 Ligands :*

L'acide rétinoïque tout trans et l'acide 9-cis rétinoïque sont les ligands naturels des récepteurs à l'acide rétinoïque [23]. L'acide 9-cis rétinoïque est le ligand naturel des récepteurs X. Il apparaît ainsi comme un antagoniste. Les rétinoïdes de synthèse (cf. infra) se lient également d'une manière variable et encore imparfaitement connue aux récepteurs nucléaires. Ainsi s'élabore une nouvelle définition des rétinoïdes, en fonction de leur spécificité de liaison aux récepteurs nucléaires. A noter qu'il existe des agonistes des récepteurs nucléaires. (fig.14)

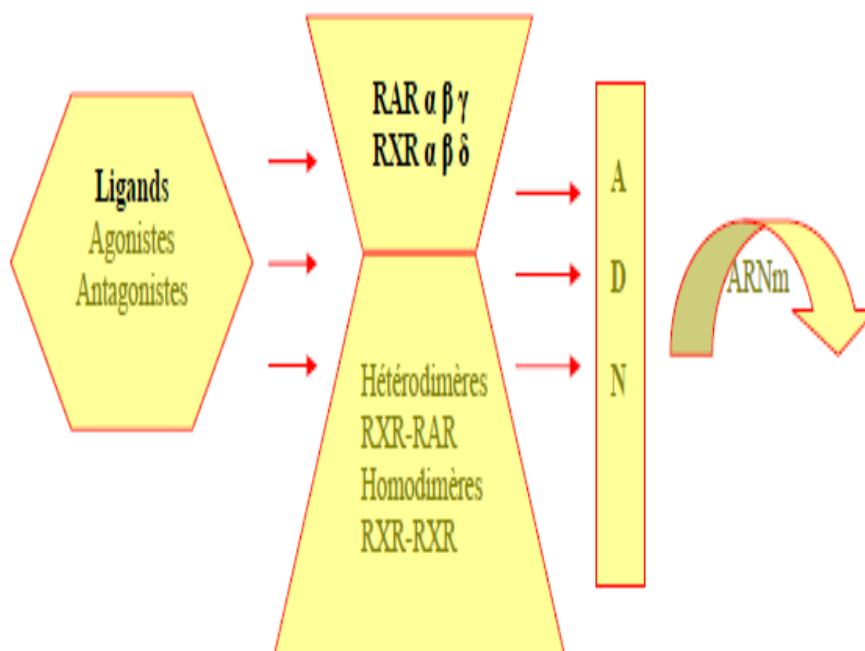
On connaît de mieux en mieux le dialogue entre les récepteurs nucléaires, ainsi que les conséquences de la liaison des ligands (naturels ou de synthèse) avec les hétérodimères [16].

Les hétérodimères RXR-RAR sont sélectivement activés par les ligands RAR mais les ligands RXR peuvent potentialiser l'action transcriptionnelle des ligands RAR.

Les agonistes RXR stimulent la croissance folliculaire alors que les agonistes RAR l'inhibent [24].

Les hétérodimères RXR-RAR seraient plus puissants que les homodimères RXR-RXR dans l'inhibition de la croissance des cellules néoplasiques [25].

On connaît de mieux en mieux, grâce à l'observation d'effets de molécules connues agonistes ou antagonistes, la fonction physiologique des récepteurs nucléaires. De plus, le développement des modèles animaux transgéniques permet d'optimiser cette connaissance [26].



RXR : retinoid x receptors ; RAR : récepteurs à l'acide rétinoïque.

**Figure 14 : Mécanisme d'action des rétinoïdes [27].**

Les RAR- $\gamma$  seraient ainsi les médiateurs de l'irritation cutanée imputable aux rétinoïdes. L'utilisation expérimentale des rétinoïdes de synthèse agonistes RAR- $\alpha$  n'entraîne pas d'irritation. Les souris déficientes en RAR- $\gamma$  ne présentent pas d'effets toxiques de type rétinoïde sous traitement [28]. L'activation des RAR par l'acide 9-cis rétinoïque et l'acide

rétinoïque tout trans entraîne l'apoptose des lymphocytes T [29].

Au sein du sébocyte, les RAR induiraient des effets antiprolifératifs et antidifférenciants (particulièrement importants concernant l'action pharmacologique de l'isotrétinoïne). Les RAR seraient responsables de l'effet différenciant de l'acide rétinoïque tout trans sur les cellules de la lignée HL60 (leucémie promyélocytaire humaine) [30].

### **3-2 Les rétinoïdes de synthèse :**

#### **a. Mécanisme d'action :**

Beaucoup d'incertitude persiste dans la compréhension du mécanisme d'action pharmacologique des rétinoïdes de synthèse.

- Liaison aux récepteurs nucléaires : parmi les molécules mises sur le marché, l'acide rétinoïque tout trans, l'isotrétinoïne, l'acitrétine, le tarazotène et l'adapalène se lient aux récepteurs à l'acide rétinoïque. Cependant, seul l'acide rétinoïque tout trans et l'isotrétinoïne présentent comme ligands des récepteurs nucléaires [31]. L'acitrétine a en effet une affinité très faible avec les récepteurs nucléaires [8].
- Liaison aux récepteurs cytosoliques: tous les rétinoïdes de synthèse ont une affinité de liaison, variable, avec cellular retinoic acid binding protein. L'isotrétinoïne est 30 à 50 fois moins affine que l'acide rétinoïque tout trans [32].
- Variation des concentrations de cellular retinoic acid binding protein: l'administration d'acitrétine au cours du psoriasis entraîne une augmentation de près de 200% des concentrations de cellular retinoic acid binding protein épidermique en peau lésionnelle. (Absence de modification significative en peau psoriasique au sein de laquelle les taux de base sont élevés).

L'administration d'isotrétinoïne entraîne une augmentation des concentrations en

cellular retinoic acid binding protein 2 au sein du sébocyte [33]. In vitro, l'acide rétinoïque tout trans augmente également très significativement les concentrations cellulaires en cellular retinoic acid binding protein 2. L'acide rétinoïque tout trans topique augmente l'expression cutanée des ARNm de cellular retinoic acid binding protein 2 [34]. La signification de ces modifications n'est pas claire.

**b. Interaction avec le métabolisme des rétinoïdes naturels :**

Il n'existe pas une réponse suffisante à cette question, mais on sait que les rétinoïdes synthétiques [6] :

- Ne se lie pas à la retinol binding protein plasmatique, donc ils n'entrent pas en compétition avec le rétinol pendant l'entrée dans la cellule.
- Ne se lie pas à la cellular retinol binding protein.
- Se lie à la cellular retinoic acid binding protein, donc entrent en compétition avec l'acide rétinoïque naturel présent dans la cellule.
- Inhibent in vitro le système enzymatique, qui transforme le rétinol en acide rétinoïque, et modulent donc la quantité de l'acide rétinoïque disponible pour la liaison aux récepteurs nucléaires.
- Se lie d'une façon variable selon l'analogie synthétique aux récepteurs nucléaires de l'acide rétinoïque.

L'acide rétinoïque et l'isotrétinoïne diminuent de manière très significative la transformation cutanée du rétinol en 3-4-didéhydrorétinol (métabolite qui s'accumule dans certaines circonstances pathologiques), alors que l'acitrétine (rétinoïde aromatique) a peu d'effets sur cette transformation [13].

Durant un traitement antiacnéique par l'isotrétinoïne, on note une augmentation des concentrations épidermiques du rétinol et des rétinylesters de 50%, alors que la concentration de la 3-4-didéhydro rétinylester va baisser de 75%. Après arrêt du traitement ces concentrations vont revenir à leurs valeurs initiales [35].

On déduit donc qu'une partie des effets pharmacologiques des rétinoïdes synthétiques peut être due à la modification des effets des rétinoïdes naturels, mais la possibilité d'une action distincte de celle des rétinoïdes naturels reste possible. Le mécanisme d'action actuellement suspecté est celui de la modification de l'expression génomique. L'action pouvant s'exprimer sur de nombreux gènes.

De plus, ces produits auraient un rôle en tant que cofacteur des réactions de glycoconjugaison. En effet, la formation des complexes mannose-phosphate-rétinyl, modifierait les glycoconjugués membranaires et par conséquent les récepteurs hormonaux et la réponse aux facteurs de croissance.

Le mode d'action des rétinoïdes topiques est un sujet de controverse. Certains pensent que leurs effets empruntent les mêmes voies que lorsqu'ils sont administrés par voie systémique, d'autres suggèrent que leurs effets correspondent à une action sur les membranes cellulaires, ne faisant pas intervenir la liaison aux récepteurs nucléaires.

## **I. Acné**

### **1. Introduction**

L'acné est une pathologie inflammatoire chronique du follicule pilosébacé évoluant par poussée. Elle touche 70% à 80% des adolescents adultes. Elle apparaît généralement à la puberté et disparaît le plus souvent à l'âge adulte. L'acné est une pathologie «banale» chez l'adolescent, et la survenue d'une acné avant la puberté est rare et souvent diagnostiquée avec retard. Il s'agit d'une pathologie complexe, faisant intervenir plusieurs facteurs : une prédisposition génétique, une production excessive de sébum sous l'influence d'un facteur hormonal, une kératinisation de l'épithélium folliculaire anormale et une inflammation associée à la présence au sein du follicule de *Propionibacterium acnes* (PA), bactérie à Gram positif anaérobie [1].

## 2. Epidémiologie

La première publication réalisée en 1931 par Bloh B a montré que l'âge de début de l'acné était de 12 ans chez le garçon et chez la fille [36].

L'acné touche en premier lieu les adolescents entre 12 et 18 ans avec une prévalence en France supérieure à 70%. D'autres tranches d'âge peuvent être touchées: les jeunes adultes de plus de 20 ans, particulièrement les femmes et les nourrissons surtout de sexe masculin. Au cours d'un sondage mené par l'institut Sofres, il y a quelques années, 5,98 millions de Français déclaraient présenter de l'acné [37].

Ghods SZ et al ont constaté que la prévalence de l'acné chez l'adolescent en Belgique et la chine a été de l'ordre de 90% et ne serait que de 50% en Angleterre et au Pérou [38].

Dréno B a noté que le pic de fréquence de l'acné se situe aux alentours de 15-16 ans chez le garçon comme chez la fille [39].

Collier CN et al ont montré que le pic de fréquence des sujets acnéiques, chez les trentaines, est de 35% chez les femmes et 20% chez les hommes [40].

Amina R a rapporté que la tranche des 21-30 ans est prédominante avec 55,5% des cas, vient ensuite la tranche des 16-20 ans près de 44% avec une prédominance féminine dans plus de 60% [6].

Notre étude confirme que l'acné est une dermatose de l'adulte jeune et l'adolescent, puisque la tranche d'âge des 16-20 ans est prédominante avec 44 % des cas, vient ensuite la tranche des 21-30 ans avec près de 39,7 % et la prédominance du sexe féminin en consultation s'explique par le fait que les femmes sont plus préoccupées par leur image corporelle que les hommes.

**Tableau IX : Comparaison du pic de fréquence et du sexe de l'acné**

Auteur	Pic de fréquence (ans)	Sexe	
		H (%)	F (%)
Dréno B [39]	15-16	50	50
Collier CN et al [40]	30	20	35
Amina R [6]	21- 30	37	63
Notre étude	16-20	22,7	77,3

### **3. Facteurs influençant les lésions/poussées d'acné**

Plusieurs facteurs influençant l'acné ont été identifiés et notamment, la notion de terrain génétique : l'existence d'antécédents familiaux d'acné chez le père ou la mère est plus volontiers associée à des acnés plus précoces, sévères ou résistantes au traitement [39].

Parmi les facteurs acquis, le tabac influencerait notamment la formation des lésions rétentionnelles. En effet, certains articles montrent que l'acné serait significativement plus fréquente chez les fumeurs (41,5%) que chez les non fumeurs (9,7%). Ceci pourrait s'expliquer par le fait que les kératinocytes présentent des récepteurs nicotiques à l'acétylcholine pouvant induire une hyperkératinisation lors de fortes concentrations de nicotine [42].

Le stress joue aussi un rôle majeur dans la survenue de poussée d'acné par l'intermédiaire de la sécrétion de neuromédiateurs libérés par les terminaisons nerveuses périphériques entourant le follicule pilosébacé et la présence de récepteurs à ces neuromédiateurs au niveau des glandes sébacées [43].

Le rôle de l'alimentation, en particulier du lait et du sucre, est toujours discuté dans l'acné et aussi le rôle de l'insuline-like growth factor (IGF1) comme effecteur du régime a reçu quelques éléments de preuve [44].

Certains produits cosmétiques peuvent-être responsables de la survenue de l'acné «l'acné cosmetica» réalisent une acné comédonienne du visage [39].

Certains médicaments représentent un facteur déclenchant dans la survenue de l'acné, qui doit être suspecté devant une acné qui survient en dehors de l'âge habituel de l'adolescence, d'apparition récente et rapide, sans polymorphisme lésionnel, de topographie inhabituelle, avec une notion de prise médicamenteuse récente [39]. (Tableau IX)

Dans notre étude, trois cas ont été rapportés la notion de prise médicamenteuse (dermocorticoïdes, anti bacillaires). Ceci rejoint les données de la littérature qui présentent certains médicaments comme facteurs favorisant l'apparition d'acné.

**Tableau X:** Principales étiologies des éruptions acnéiformes d'origine médicamenteuse [39].

<b>Hormones</b>	Androgènes et stéroïdes anabolisants – Corticoïdes –ACTH – Progestatifs.
<b>Halogène</b>	Brome – Iode – Chlore – Fluor.
<b>Antiépileptiques</b>	Dérivés de l'hydrantoïne – phénobarbital – triméthadione
<b>Divers</b>	Azathioprine – ciclosporine – cyanocobalamine – sels d'or – vitamine D – Lithium – dantrolène – maprotiline – Psoralènes – quinine – quinidine – barbituriques – actinomycine.

#### **4. Physiopathologie**

L'acné est une maladie de l'unité fonctionnelle pilo-sébacée formée par le follicule pileux auquel est appendue la glande sébacée.

Il existe trois facteurs principaux pour la physiopathologie de l'acné [45] : (Fig.15)

- L'hyperséborrhée.
- L'hyperkératinisation folliculaire anormale et l'obstruction infundibulaire.
- L'inflammation folliculaire.

#### **4-1. Hyperséborrhée**

La glande sébacée secrète le sébum. Sa sécrétion est augmentée au cours de l'acné: c'est la séborrhée. Celle-ci est essentiellement hormonodépendante, en particulier sous l'effet des androgènes, qui stimulent la sécrétion sébacée.

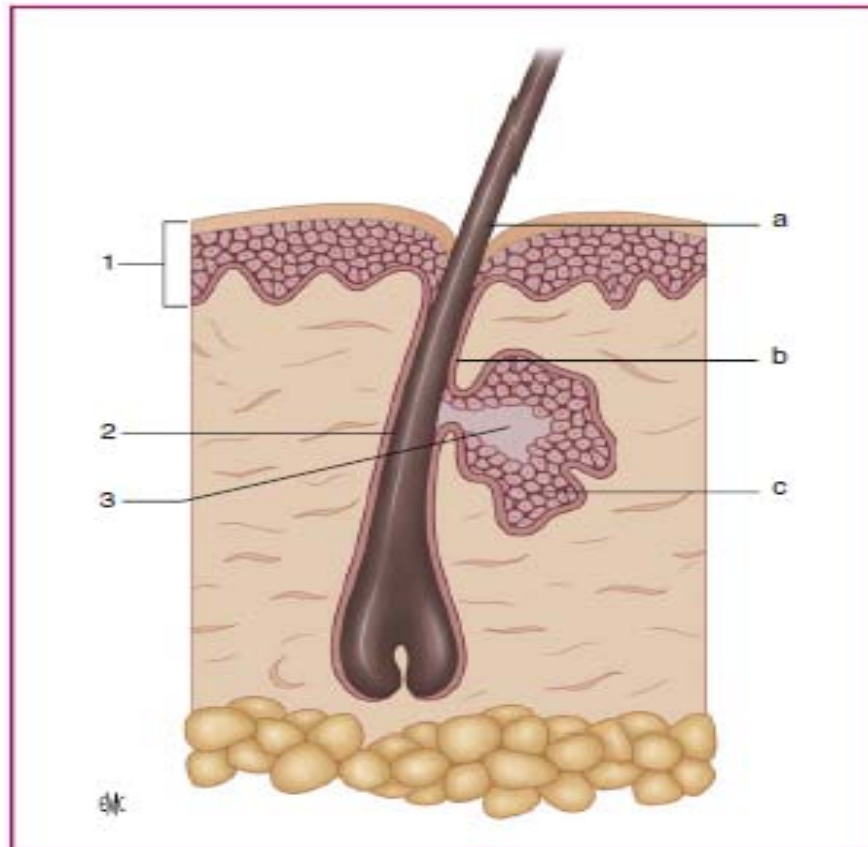
Les gonades et les glandes surrénales produisent la majorité des androgènes circulants. Ils peuvent aussi être produits localement à l'intérieur de la glande sébacée à partir du sulfate de déhydroépiandrostérone [46]. Chez l'homme, la testostérone est le principal androgène sécrété par les cellules de Leydig du testicule et en plus faible quantité par les surrénales. Chez la femme, ce sont surtout les précurseurs de la testostérone qui sont sécrétés.

Les précurseurs de la testostérone et la fraction libre de la testostérone peuvent être transformés en dihydrotestostérone (5% de la testostérone circulante), seule capable de stimuler la synthèse de sébum [47]. (fig.16)

La dihydrotestostérone se fixe sur un récepteur cytosolique spécifique de la glande sébacée pour stimuler les gènes intervenant dans la formation du sébum.

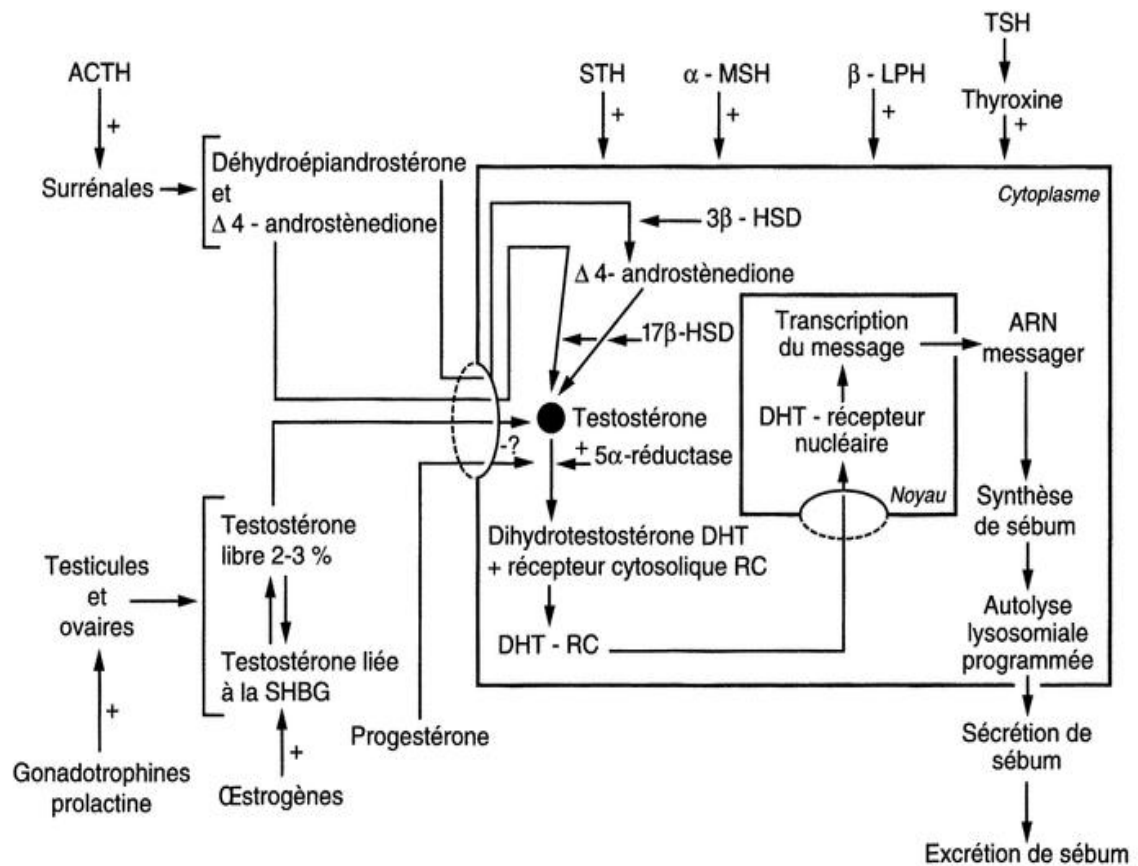
L'activité des androgènes dépend donc de leur production, de leur quantité, de leur transport, du taux de la sex hormon binding globulin circulante, de leur capacité à se lier aux récepteurs des androgènes, et de leur transformation au niveau des tissus périphériques [48]. A ce niveau, les aromatasés transforment les androgènes en oestradiol et œstrone. La progestérone et l'œstradiol ont la capacité de se fixer sur les récepteurs aux androgènes et d'exercer ainsi un effet anti-androgène par complétion directe [46].

L'augmentation du taux des androgènes circulants est un facteur favorisant, mais ne peut à elle seule expliquer l'acné, puisque dans la majorité des cas, il n'y a pas de troubles hormonaux.



1. Epiderme ;
2. Canal Folliculaire ;
- 3 .glande sébacée.
  - a. Obstruction infundibulaire .
  - b. prolifération bactérienne de *Propionibacterium acnes* : rôle dans la formation du microcomédon et dans la phase inflammatoire ;
  - c. hypersécrétion sébacée

**Figure 15:** Physiopathologie de l'acné.



ACTH : adrenocorticotrophic hormone ; ARN : acide ribonucléique ; HSD : hydroxystéroïde-déshydrogénase ; LPH : hormone  $\beta$ -lipotrope ; MSH : hormone mélanotrope ; SHBG : sex hormone binding globulin ; STH : hormone somatotrope ; TSH : hormone thyroïdote.

**Figure 16:** Stimulus de la sécrétion sébacée [49]

L'hyperactivité sécrétoire des glandes sébacées peut être donc la conséquence de :

- L'augmentation du taux des androgènes circulants.
- L'hypperréceptivité des glandes sébacées aux androgènes.
- L'augmentation de l'activité de la 5  $\alpha$  réductase de type1, aboutissant à une surproduction de DHT.

#### **4-2 Hyperkératinisation folliculaire anormale et obstruction infundibulaire [6]**

Le comédon, qui constitue la lésion fondamentale de l'acné, est un follicule élargi par un matériel corné, appelé filament sébacé, prenant naissance dans la région infra-infundibulaire, à la suite d'un trouble de la kératinisation.

Dans l'acné, il existe une hyperkératose de prolifération et de rétention.

On distingue trois stades dans la comédogenèse :

- Le microcomédon, visible uniquement en microscopie optique;
- Le microkyste ou comédon fermé ou point blanc, avec un ostium non dilaté, correspondant à l'accumulation de sébum et de nombreuses cellules kératinisées, véritable "bombe à retardement", susceptible de se rompre et de provoquer une réaction inflammatoire par libération des différents éléments bactériens, lipidiques et par des polynucléaires.
- Le comédon ouvert ou point noir, avec ostium dilaté, résultant de la production continue de cellules cornées et de sébum, dilatant l'ostium folliculaire, pouvant s'éliminer spontanément ou créer une réaction inflammatoire locale.

#### **4-3 Inflammation folliculaire**

- Trois types de micro-organismes représentant la flore résidente, se retrouvent dans le follicule pilo-sébacé [50] :
  - ✓ Les Propionibacteriae ;
  - ✓ Les Micrococcaceae ;
  - ✓ Le Pityrosporum orbiculare.
- Parmi les Propionibacteriae, le Propionibacterium acnes, germe gram positif, anaérobie, joue le rôle le plus important:
  - ✓ Il colonise les régions basses du follicule pilo-sébacé ;
  - ✓ Il se caractérise par sa richesse en matériel enzymatique (lipases, protéases, hyaluronate-lyase, composés "histamine like", "substances

prostaglandines like", facteurs chimiotactiques). Grâce à ses lipases, il y a hydrolyse des triglycérides du sébum en acides gras libres, irritants et comédogènes.

- Parmi les Micrococcaceae, le Staphylococcus epidermidis serait responsable de l'élastolyse périfolliculaire cicatricielle, grâce à son système élastique [50].
- Enfin, Pityrosporum orbiculare est une levure lipophile riche en lipases, phosphatases et protéinases, dont la prévalence dans les lésions acnéiques est égale à celle de Propionibacterium acnes, voire supérieure dans les comédons fermés. Il possède une action proinflammatoire.
- Les bactéries ne sont pas les initiateurs du processus pathologique, mais interviennent dans la réaction inflammatoire en tant qu'amplificateurs grâce à leurs enzymes.
- L'inflammation est, de plus, la conséquence de la rupture du sac comédonien, et de la propagation au derme de tous ces phénomènes qui aboutissent à la formation de papules et de pustules de la lésion nodulokystique [20].

## **5. Manifestations cliniques**

### **5-1 Lésions élémentaires de l'acné**

Les lésions élémentaires de l'acné sont rétentionnelles et/ou inflammatoires [32] :

- Les lésions rétentionnelles correspondent à des follicules pilo-sébacés distendus. (fig.17)
  - comédons ouverts (points noirs) ;
  - comédons fermés ou microkystes (élément surélevé blanc de 1 à 3 mm de diamètre).
- Les lésions inflammatoires se développent à partir des lésions rétentionnelles ; il s'agit : (fig.18)
  - ✓ Papules: éléments rouges en relief, de 1 à 5 mm de diamètre, parfois sensibles,

évoluant souvent vers la pustule (collection purulente blanc jaunâtre) ;

- ✓ Nodules plus profonds, d'un diamètre supérieur à 5 mm, pouvant évoluer vers l'abcédation et la rupture.
- ✓ Macules : taches érythémateuses sans relief, très affichantes sur les peaux noires.
- ✓ Cicatrices: s'observent surtout après les nodules mais aussi après n'importe quelle lésion inflammatoire.

### **5-2 Sièges des lésions**

L'acné prédomine au visage (99%), mais siège aussi sur le cou, le dos et la poitrine.

Elle débute en général au front, puis gagne le bas du visage et enfin le dos et la poitrine. La résolution suit le même parcours [51].

Ceci est en désaccord avec notre étude (68,8%). La fréquence des localisations de l'acné au niveau du dos est peu connue, sans doute parce qu'elle est moins un motif de plainte que les lésions du visage. Notre étude a montré ainsi que 4,25% des patients avaient des lésions d'acné sur le dos, ce qui est mentionné dans la littérature.



**Figure 18 : Acné papulopustuleuse  
du visage [39].**



**Figure 17: Acné rétentionnelle du front [39].**

### **5-3 Formes cliniques de l'acné**

Les formes les plus fréquentes sont les suivantes :

#### **a. Acné juvénile polymorphe**

C'est la forme habituelle, classique de l'adolescent, dite aussi acné «vulgaire». Elle associe des lésions rétentionnelles et des lésions inflammatoires papuleuses et pustuleuses d'importance variable (fig.19). Elle atteint le visage, mais aussi les épaules, le dos et le thorax. Elle débute par quelques lésions rétentionnelles avant la puberté, se termine le plus souvent avant 20 ans, atteint surtout le visage [52].

#### **b. Acné nodulaire**

Elle est chronique, sévère et à évolution cicatricielle. Elle survient surtout chez l'homme de 18-30 ans, plus fréquemment sur le tronc. L'acné conglobata (fig.20) est une variante d'acné sévère, définie par l'existence en plus de nodules, de comédons multiples et de tunnels suppuratifs [50].

#### **c. Acné papuleuse et/ou nodulaire de la femme adulte**

Elle est chronique et résistante. Elle siège dans les régions mandibulaires.

#### **d. Acné médicamenteuse**

Elle est suspectée devant une acné survenue en dehors de l'âge habituel de l'adolescence, d'apparition récente et rapide, sans polymorphisme lésionnel, de topographie inhabituelle, avec une notion de prise médicamenteuse récente et une résistance à un traitement classique bien conduit. Chez l'enfant, il peut s'agir de médicaments administrés à la mère pendant la grossesse. La liste des médicaments pouvant entraîner une acné est longue. (Tableau IX)

**e. Acné cosmétique**

Les principales substances responsables sont les huiles végétales (huile d'amande, d'olive, de lin, beurre de cacao), lanoline, les cosmétiques dépigmentants et certains colorants utilisés dans les fonds de teint.

Ces acnés régressent en quelques mois après l'arrêt de cette crème de beauté.

**f. Acné excoriée**

L'acné excoriée est observée surtout chez les jeunes filles. Il s'agit en général d'une acné très banale, mais auto-entretenu par un grattage ou d'excoriations intempestives responsable par la suite de cicatrice [35].

**g. Acné fulminans**

C'est la forme la plus grave de l'acné, touchant avec prédilection les malades de sexe masculin. Les lésions siègent sur le tronc et sont surtout des nodules inflammatoires et suppuratifs, donnant issue à du pus hémorragique, ou évoluant vers des ulcérations nécrotiques. (fig.21)

C'est une affection systémique associant une fièvre, une arthrite des grosses articulations, une altération de l'état général, une élévation de la vitesse de sédimentation, une hyperleucocytose, une anémie avec présence de complexes immuns circulants [53].

**h. Acné infantile**

L'acné infantile, peu fréquente, apparaît vers l'âge de 4 à 6 mois, surtout chez les garçons. On observe des microkystes et des comédons, localisés le plus souvent sur les pommettes (fig.22), mais parfois le menton et le front sont également atteints. Le plus souvent cette acné guérit spontanément en plusieurs mois ou années. L'acné infantile pourrait correspondre à une hypersensibilité des glandes sébacées aux androgènes endogènes ou à un signe de puberté dissocié [53].



**Figure 20:** Acné conglobata [53].



**Figure 19 :** Acné juvénile du front [52]



**Figure 22:** Acné infantile [53].



**Figure 21 :** Acné fulminans[53].

#### **5-4 Sévérité de l'acné**

C'est un ensemble de facteurs qui définit cette sévérité :

- Les facteurs séméiologiques permettent de grader l'acné selon, l'aspect, le nombre des lésions, leur densité et la surface atteinte. De nombreuses échelles ont été élaborées, basées sur des scores, des photographies et le comptage des lésions. Certaines sont trop subjectives et pas assez reproductibles. D'autres sont de réalisation trop longue pour la pratique courante, en particulier celles basées sur le comptage des différents types de lésions, souvent exigé. Dans les études thérapeutiques, et d'ailleurs même ainsi, la reproductibilité n'est pas parfaite. La tendance est donc aujourd'hui d'évoluer vers des échelles d'évaluation globale, d'application très rapide, de bonne reproductibilité. C'est le cas de l'échelle GEA (Global Evaluation Acne) mise au point par le Groupe Expert Acné [54] (Tableau II).
- Autres facteurs séméiologiques de gravité de l'acné :
  - l'atteinte du tronc surtout quand elle descend plus bas que la pointe des omoplates.
  - la présence de cicatrices, liées à la prédominance de lésions inflammatoires et au traitement tardif de l'acné.
- Facteurs anamnestiques :
  - la notion d'une acné sévère chez le père et surtout la mère, ou les deux, a une incidence sur la sévérité de l'acné, sa durée d'évolution et sa résistance au traitement [55].
  - l'âge de début précoce, pré pubertaire des lésions [56].
  - la résistance au traitement.
  - la rechute précoce à l'arrêt du traitement, surtout s'il s'agit de l'isotrétinoïne.
  - une longue durée d'évolution de l'acné et sa persistance au-delà de 25 ans.

- le stress dans la vie personnelle et professionnelle est un élément d'aggravation de l'acné.
- Enfin, il faut tenir compte de l'impact sur la qualité de vie : perte de la confiance en soi, dépression, liée à une acné assez affichante. La dysmorphobie, où le retentissement psychologique est disproportionné par rapport à une acné discrète, est aussi considérée comme un signe de gravité.
- Ghodzi SZ et al ont noté qu'une acné modérée à sévère varie suivant les pays entre 14% en Iran et 48% à Singapour [38].
- Pawin H et al ont rapporté que chez une population de sujets jeunes adultes, l'acné sévère est observée dans 47% et l'acné modérée dans 13% des cas [57].
- Dans notre étude nous avons trouvé 53,9 % d'acné sévère et 41,84% d'acné modérée par rapport à l'ensemble des consultants et ceci rejoint les données de la littérature.

**Tableau II : Global Evaluation Acne (GEA)**

Score	Grade	L'échelle GEA (Global Evaluation Acne)
0	Pas de lésion	Une pigmentation résiduelle et un érythème peuvent être présents
1	Pratiquement pas de lésions	rare comédons ouverts ou fermés dispersés et rares papules
2	Légère	facilement identifiable. Moins de la moitié du visage est atteinte. quelques comédons ouverts ou fermés et quelques papulo-pustules.
3	Moyenne	plus de la moitié du visage est atteinte. Nombreuses papulo-pustules, nombreux comédons ouverts ou fermés. un nodule peut être présent.
4	Sévère	tout le visage est atteint, couvert de nombreuses papulo-pustules, comédons ouverts ou fermés et rares nodules.
5	Très sévère	Acné très inflammatoire recouvrant le visage avec des nodules

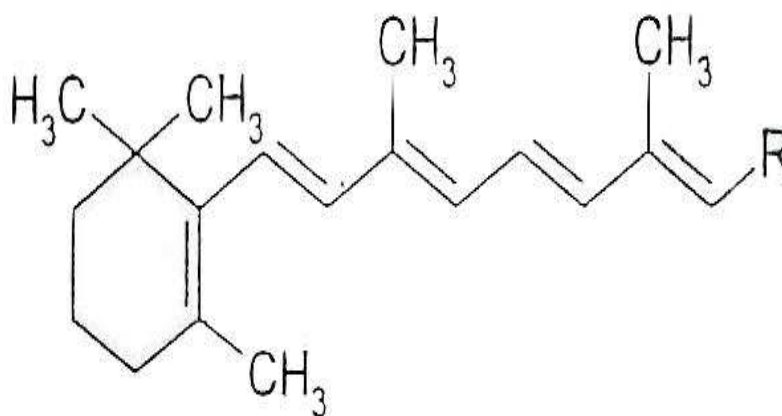
## II. La place de rétinoïde dans le traitement de l'acné

### 1. Rétinoïdes topiques

#### 1-1 Trétinoïne

##### a. Caractères physico-chimiques

La trétinoïne est la vitamine A acide, il s'agit d'un métabolite physiologique formé à partir du rétinol et du rétinaldéhyde, sa structure chimique est la suivante : R=COOH. (fig.23)



**Figure 23** : Structure chimique de trétinoïne.

Sa formule est: C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>, avec un poids moléculaire de 300,4. La trétinoïne se présente sous forme d'une poudre cristalline, jaune à orange pâle, pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans le chlorure de méthylène, peu soluble dans l'alcool. La trétinoïne est sensible à l'air, à la chaleur et à la lumière, surtout en solution. Pour cela, sa conservation se fait en récipient étanche, à l'abri de la lumière, à une température ne dépassant pas 25 °C.

**b. Mécanisme d'action:**

Son action est très spécifique, elle agit au niveau de la kératinisation anormale de l'infra infundibulum du follicule sébacé acnéique [58]. Ainsi la couche cornée devient moins cohérente, se détache et s'élimine facilement avec le sébum. Elle a donc à la fois un effet préventif sur la formation de microcomédons et un effet curatif éliminant les microcomédons, comédons et certains microkystes déjà formés.

Par contre, elle entraîne des réactions inflammatoires papulo-pustuleuses en début du traitement, qui peuvent inquiéter un malade non prévenu et le conduire à abandonner le traitement. Ces réactions sont liées à l'augmentation de la perméabilité du sac folliculaire aux agents chimiotactiques libérés par les colonies de PA [59].

A part l'action comédolytique et anti-inflammatoire, la trétinoïne n'a pas d'action anti-séborrhéique, ni anti-infectieuse.

**c. Indications :**

- Les acnés modérées du type rétentionnel avec comédons et microkystes représentent l'indication essentielle de la trétinoïne [58].
- Elle peut être aussi utilisée dans les acnés mixtes, rétentionnelles et inflammatoires d'intensité modérée ou moyenne [60].
- Elle est utilisée seule si les lésions sont non inflammatoires et en association à des traitements locaux ou généraux lorsque les signes inflammatoires sont plus ou moins intenses.

Récemment, la trétinoïne a bénéficié d'un regain d'intérêt surtout de la part des cosmétologues, puisqu'elle est susceptible d'agir sur le vieillissement cutané photo-induit [61].

**d. Précautions d'emploi: [58]**

- La trétinoïne sera appliquée un quart d'heure après la toilette du soir, sur une peau sèche.
- Elle sera appliquée largement sur l'ensemble des zones acnéiques et ou comédoniennes.
- Des crèmes hydratantes seront utilisées le matin pour limiter et corriger l'irritation due à l'application thérapeutique de la vitamine A acide le soir.
- L'exposition au soleil est déconseillée en été :
  - les applications de la trétinoïne seront espacées.
  - l'acnéique se protège par un écran total.
  - La trétinoïne ne sera pas associée au peroxyde de benzoyle, qui pourrait ajouter ses effets irritatifs et photo sensibilisants propres.
  - on évitera l'utilisation simultanée de savons alcalins, de détergents et d'astringents alcooliques.
  - Il faut éviter l'application de trétinoïne sur les contours des yeux et de la bouche.
  - Le produit ne doit pas être appliqué immédiatement après rasage.

**e. Formes galéniques et spécialités pharmaceutiques: [62]**

De nombreuses spécialités existent sur le marché. Elles se présentent sous forme de gel, tampons, crème, solution à la concentration 0,025%, 0,05%, 0,1%, 0,2%, 0,3% (ces trois dernières concentrations étant uniquement disponibles sous forme d'une solution).

Les principales spécialités sont :

**Tableau XI : Formes galéniques et spécialités pharmaceutiques de trétinoïne (non associée).**

	<b>Spécialités</b>	<b>Composition</b>	<b>Présentation</b>
<b>Non associée</b>	<b>Locacid Sol ®</b> Lab. Maphar	Pour 100g trétinoïne 0,1g	<b>Sol pour appl locale</b> 0,1 % fl 15 ml
	<b>Locacid Crème ®</b> Lab. Maphar	Pour 100g trétinoïne 0,05g	<b>Crème 0,05 %</b> Tube 30 g
	<b>Retacnyl Crème ®</b> Lab. Sothéma	Pour 100g trétinoïne 25mg	<b>Crème 0,025 %</b> Tube 30 g
	<b>Retacnyl Crème ®</b> 0,05 % Lab. Sothéma	Pour 100g trétinoïne 50mg	<b>Crème 0,05 %</b> Tube 30 g
	<b>Rétisol-A Crème ®</b> 0,01 % Lab. PH I	Pour 100g trétinoïne 10mg	<b>Crème 0,01 %</b> Tube 25 g
	<b>Rétisol-A Crème ®</b> 0,025 % Lab. PH I	Pour 100g trétinoïne 25mg	<b>Crème 0,025 %</b> Tube 25 g
	<b>Rétisol-A Crème</b> 0,05 % Lab. PH I	Pour 100g trétinoïne 50mg	<b>Crème 0,05 %</b> Tube 25 g
	<b>Rétisol-A Crème ®</b> 0,1 % Lab. PH I	Pour 100g trétinoïne 100mg	<b>Crème 0,05 %</b> Tube 25 g

**Tableau XII : Formes galéniques et spécialités pharmaceutiques de trétinoïne (associée).**

	<b>Spécialité</b>	<b>Composition</b>	<b>Présentation</b>
<b>Associée</b>	<b>Antibio-aberel Gel®</b> Lab. Aventis	Pour 100g trétinoïne 0,025g érythromycine 4g	<b>Gel pour appl locale</b> Tube de 20g
	<b>Antibio-aberel Tampon®</b> Lab. Aventis	Pour 100g trétinoïne 0,05g érythromycine 4g	<b>Tampon pour appl locale Bte 15</b>
	<b>Stievamycin Doux®</b> Lab. STIEFEL	Pour 100g trétinoïne 0,01g érythromycine 4g	<b>Gel pour appl locale</b> Tube de 25g
	<b>Stievamycin Régulier®</b> Lab. STIEFEL	Pour 100g trétinoïne 0,025g érythromycine 4g	<b>Gel pour appl locale</b> Tube de 25g
	<b>Stievamycin Forte®</b> Lab. STIEFEL	Pour 100g trétinoïne 0,05g érythromycine 4g	<b>Gel pour appl locale</b> Tube de 25g

**f. Mode d'emploi et Posologie :**

Le choix de la forme galénique et de la concentration se fait en fonction de la sévérité de l'acné, de sa topographie et de type de la peau.

Le gel et la crème sont utilisés sur le visage, les tampons ou les lotions sont utilisés pour les acnés du dos.

Il est important de ne pas se tromper sur le dosage: [62]

- 0.025%: acnés du visage sur peau fragile, ou traitement d'entretien.
- 0.05%: acnés du visage sur peau épaisse et résistante.
- 0.10%: acnés du dos.

Chez les sujets blonds ou roux, les applications doivent être espacées pour apprécier la susceptibilité et la peau du patient.

Chez les sujets bruns, une application par jour est faite, sauf sur les zones fragiles.

La tolérance sera vérifiée après 15 jours, et la fréquence des applications sera adaptée [63].

En règle générale, il est conseillé une à deux applications quotidiennes le soir, pendant deux à trois mois en traitement d'attaque.

Pour le traitement d'entretien, la posologie est réduite progressivement d'une à deux applications par semaine, en choisissant des préparations moins concentrées.

Il est conseillé de commencer progressivement le traitement, soit en préconisant une application un jour sur deux, soit en conseillant une concentration basse pendant les premières semaines.

Il faut en moyenne quatre mois pour observer un effet thérapeutique.

Enfin, il ne faut pas oublier de prévenir le patient d'une poussée «paradoxale» pendant les premières semaines de traitement en attendant la rémission qui survient 5 à 6 semaines après le début. Cette réaction est normale et témoigne de l'efficacité du traitement. Elle ne doit pas faire modifier la posologie [64].

Le traitement n'est que suspensif, il devra durer plusieurs mois ou années.

**g. Efficacité clinique:**

Le bénéfice thérapeutique est obtenu en 4 mois en moyenne. Des résultats satisfaisants ont été observés dans 70% à 80% des cas. L'association à d'autres topiques antiacnéiques est possible, notamment à l'érythromycine [13].

- FRANCIS C, THIERRY B ont rapporté que l'amélioration est notable après six semaines. Mais trois à quatre mois sont nécessaires avant de juger de leur pleine efficacité [65].

- Leyden et al ont montré dans une publication colligeant les résultats de 2 essais cliniques, que la réduction moyenne du nombre de lésions inflammatoires était de 13% et la réduction moyenne du nombre de lésions non inflammatoires était de 20% [66].
- Dans notre travail, nous avons trouvé une nette supériorité de trétinoïne locale avec 80% de rémission complète et 20 % de réponse partielle pour l'acné légère et 71,5% de rémission complète prescrite à 21 patients pour l'acné modérée.

### **1-2 Isotrétinoïne Topique**

#### **a. Mécanisme d'action [67]**

Les études ont montré l'efficacité de l'isotrétinoïne locale sur chacun des mécanismes impliqués dans la genèse de l'acné. L'action sur la sécrétion sébacée n'a pas été mise en évidence chez l'homme. In vitro, les études réalisées sur des glandes sébacées humaines en culture, ont montré que les taux de lipogenèse, de synthèse protéique et de synthèse de l'ADN diminuaient en présence d'isotrétinoïne à la concentration d'une micromole.

En pharmacologie animale, il a été observé une diminution dose dépendante de la production sébacée. Cependant l'effet sébo-suppresseur n'existe pas comme après une prise par voie orale.

L'isotrétinoïne présente une action antikératinisante. Elle a un impact sur la différenciation épidermique. De plus, elle possède une action anti-inflammatoire proche de celle obtenue avec le peroxyde de benzoyle. Il a été démontré que l'application topique d'isotrétinoïne inhibe la chimiotaxie des polynucléaires de façon significative par rapport au placebo.

Les études réalisées ne permettent pas de proposer un mécanisme d'action précis.

#### **b. Indications**

L'isotrétinoïne est utilisée dans les indications suivantes: [58]

- L'acné polymorphe juvénile.
- L'acné à prédominance rétentionnelle, à composante inflammatoire modérée.
- Elle est utilisée aussi en relais des traitements par l'isotrétinoïne per os ou en cas

de récurrence.

**c. Précautions d'emploi [62,68]**

Une prudence s'impose lors d'un traitement simultané ayant un pouvoir desquamant.

- Il est conseillé d'éviter l'emploi des produits parfumés ou alcoolisés qui majorent l'irritation cutanée.
- L'exposition au soleil et aux lampes à rayonnement U.V doit être évitée, car elle provoque une irritation supplémentaire.
- Le contact avec le contour des yeux, la bouche, les muqueuses, doit être évité. Par ailleurs, il ne faut pas oublier de se laver les mains après l'application du produit.
- De plus, si le malade a été traité par un kératolytique ou un exfoliant, il faut attendre la fin des phénomènes irritatifs avant de débiter un traitement par l'isotrétinoïne.

**d. Mode d'emploi et posologie**

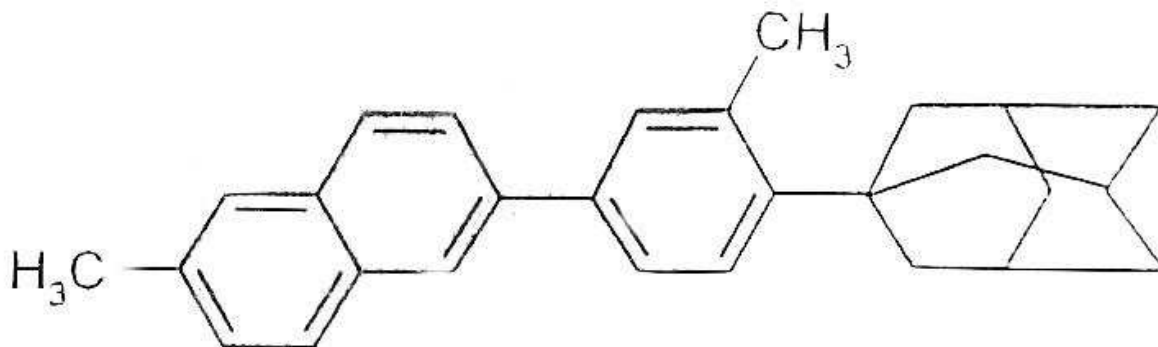
La posologie usuelle est de 1 à 2 applications par jour. Les premiers signes d'amélioration cliniques apparaissent généralement dès la fin du premier mois de traitement. La durée moyenne du traitement est de trois mois [68].

Les doses seront modulées en fonction de la sensibilité de chaque patient. En cas d'irritation trop importante, on peut espacer les applications ou suspendre temporairement le traitement [59].

### 1-3 Adapalène

#### a. Molécule et pharmacocinétique

L'adapalène est un nouveau rétinoïde appartenant à la classe des diffélines. Sa structure chimique se présente comme suit :



**Figure 24** : Structure chimique de l'adapalène.

L'adapalène est faiblement absorbée par la peau (environ 4 % de la dose appliquée). Le métabolisme se fait principalement par O-déméthylation, hydroxylation, conjugaison. Son excrétion se fait par voie biliaire [62].

#### b. Mécanisme d'action

L'adapalène se lie de la même manière que la trétinoïne aux récepteurs nucléaires [62], c'est un agoniste sélectif des récepteurs à l'acide rétinoïque  $\beta$  et  $\gamma$ . L'adapalène possède une activité comédolytique et également des effets sur les processus anormaux de kératinisation et de différenciation épidermique. Le mode d'action de l'adapalène semble être une normalisation de la cohésion des cellules de l'épithélium folliculaire, qui se traduit par une diminution de la formation des microcomédons [69].

L'adapalène a une activité anti-inflammatoire in vivo et in vitro. L'adapalène agit en inhibant les réponses chimiotactiques des leucocytes polynucléaires humains ainsi que le métabolisme de l'acide arachidonique par lipo-oxydation lors de stimuli inflammatoires. Ce profil pharmacologique peut laisser espérer une activité de l'adapalène sur la composante inflammatoire de l'acné.

**c. Indications**

Acné de sévérité moyenne, particulièrement indiqué dans l'acné rétentionnelle.

**d. Formes galéniques et spécialités pharmaceutiques [62]**

**Tableau XIII : Formes galéniques et spécialités pharmaceutiques**

Spécialité	DCI	Présentation
Différintes® Lab. Sothéma	Adapalène	Gel pour appl cutanée 0,1 % Tube 30 g

**e. Mode d'emploi et posologie [69]**

La posologie habituelle est d'une application par jour sur les lésions acnéiques, avant le coucher après avoir lavé et bien séché la peau.

L'amélioration devrait être visible après 4 à 8 semaines de traitement, avec une amélioration nette au bout de 3 mois de traitement. La tolérance du gel ou de la crème d'adapalène a été démontrée sur une période de 6 mois de traitement. Il est recommandé d'évaluer l'amélioration du patient après 3 mois de traitement.

En cas d'arrêt du traitement ou de diminution de fréquence des applications en raison de phénomènes d'irritation, il est possible de reprendre ou de réaugmenter le rythme des applications selon la tolérance du patient au traitement.

Une augmentation des quantités appliquées n'améliorerait ni l'activité ni la rapidité d'action du produit, mais pourrait provoquer une desquamation et un inconfort.

**f. Efficacité clinique**

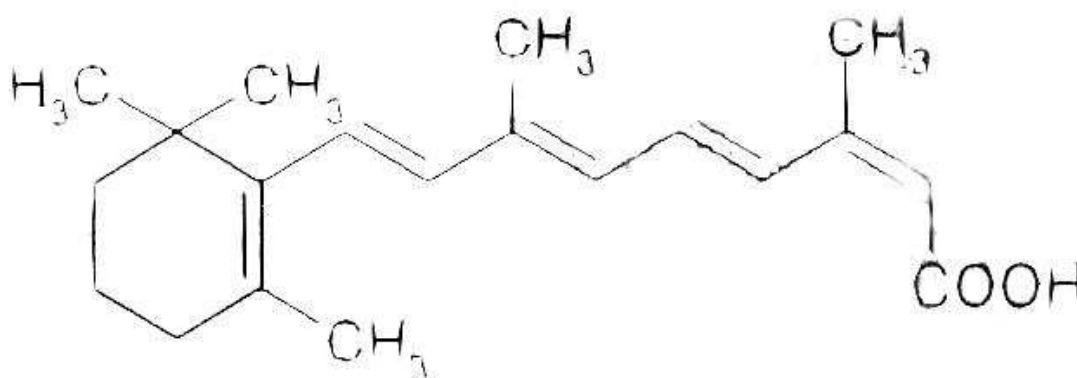
Cunliffe WJ et al ont montré dans une méta-analyse intégrant 5 essais cliniques comparant adapalène gel et trétinoïne gel sur un total de 900 sujets atteints d'acné légère à modérée que l'efficacité en termes de diminution de lésion inflammatoires, non inflammatoires n'était pas différente entre les deux topiques [70].

## 2. Rétinoïdes oraux

### 2-1 ISOTRETINOÏNE ORALE

#### a. Caractères physico-chimiques

L'isotrétinoïne est l'isomère 13-cis de l'acide rétinoïque, sa structure chimique est la suivante :



**Figure 25:** Structure chimique d'isotrétinoïne.

#### b. Mécanisme d'action

##### *b-1 Action sur la glande sébacée*

C'est le seul rétinoïde qui réduit significativement la sécrétion sébacée et entraîne une modification biochimique des lipides de surface, avec atrophie des glandes sébacées et réduction complète du débit d'excrétion du sébum.

##### *b-2 Action au niveau de l'infundibulum du canal Pilo-sébacé*

L'isotrétinoïne entraîne une diminution du nombre et de la cohésion des cornéocytes, une désorganisation des kératinocytes et des altérations des desmosomes [71]. L'hyperkératose folliculaire régresse, ce qui provoque l'ouverture et l'expulsion des éléments rétentionnels.

Cet effet anticomédonien est plus progressif et moins spectaculaire que l'effet sébosuppresseur précédemment décrit.

### *b-3 Autres actions*

L'isotrétinoïne possède une action immunomodulatrice et anti-inflammatoire. Elle inhibe la chimiotaxie des PNN et des monocytes. Elle exerce également une autre activité anti-inflammatoire par diminution de la libération d'acide arachidonique et inhibition de la synthèse des prostaglandines et des leucotriènes [72].

Il n'a pas été isolé de récepteur cellulaire spécifique de l'isotrétinoïne qui semble pénétrer de façon libre dans la cellule. L'isotrétinoïne se lie à la CRABP et entre donc en compétition avec l'acide rétinoïque naturel.

### **c. Indications**

- Acnés ayant résisté à un traitement classique d'au moins 3 mois (traitement antibiotique avec des traitements locaux) [73].
- Acnés sévères (nodulokystique et conglobata). L'isotrétinoïne est sans effet bénéfique sur les kystes constitués, qui doivent faire l'objet d'une exérèse complémentaire.
- Acné fulminans, ici l'isotrétinoïne est utilisée à faible dose en association avec une corticothérapie par voie générale [74]. Les corticoïdes sont prescrits à la dose de 0,5 à 1 mg /kg/j et progressivement réduits dès l'amélioration significative (4ème ou 6ème semaine), pour être arrêtés en plusieurs mois. Ils sont rapidement efficaces sur les symptômes inflammatoires et les douleurs [75].

d. Formes galéniques et spécialités thérapeutiques [62]

**Tableau XIV : Formes galéniques et spécialités thérapeutiques**

Spécialités	DCI	Présentation
CURACNE®	Isotrétinoïne	Caps 5mg, 10mg, 20mg, 40mg Bte 30

e. Précautions d'emploi [59,62,68,76]

Une surveillance régulière clinique et paraclinique est nécessaire avant, pendant et après le traitement.

Chez les sujets à risques (diabète, obésité, alcoolisme, troubles du métabolisme lipidique), on préconise des contrôles plus fréquents, la peau étant plus sensible au soleil. Il vaut mieux éviter de s'exposer au soleil ou rayon UV, et/ou utiliser une crème écran total.

Parce que le médicament étant un dérivé de la vitamine A, il ne faut pas prendre d'autres médicaments, ou de produits de régime contenant de la vitamine A.

Il faut éviter d'appliquer durant le traitement des produits kératolytiques ou exfoliants qui risquent d'aggraver la sécheresse et l'irritation de la peau.

En raison de la sécheresse oculaire fréquente, il est préférable que les porteurs de lentilles utilisent des lunettes pendant la durée du traitement. Par ailleurs, l'utilisation de larmes artificielles peut être utile.

Il est aussi recommandé d'utiliser des cosmétiques adaptés pour lutter contre la sécheresse et l'irritation de la peau.

Contre la sécheresse nasale, les pommades grasses qui favorisent l'hydratation nasale, appliquées le soir dans les narines, sont efficaces.

Au cours du sport, il faut savoir que la peau des paumes des mains et des plantes de pied est rendue fragile par le traitement.

Les dons du sang doivent être évités, tout au long du traitement et au cours des deux semaines suivant l'arrêt.

**f. Posologie et mode d'emploi**

PECK avait employé une dose variable entre 1 à 3,3 mg/kg/j, l'efficacité était excellente.

Rapidement après, il s'est aperçu que des doses dix fois plus faibles donnaient également de très bons résultats. Après, il a été proposé de considérer la dose cumulative par kg qui tient compte de la durée du traitement [65].

Actuellement, la posologie optimale est de 0,5–1 mg/kg/j en fonction de la sévérité des lésions, de la topographie (1 mg/kg/j en cas d'atteinte du tronc) et de la tolérance. Cette posologie quotidienne peut être obtenue progressivement, afin de permettre une adaptation progressive à la survenue des effets secondaires cutanéomuqueux inéluctables [77].

La dose totale cumulative optimale recommandée par cure (une cure étant la durée pendant laquelle le patient reçoit un traitement continu) est de 120–150 mg/kg. Ce paramètre est très utile en pratique car il permet d'adapter la dose journalière à la situation clinique [6]. Il est calculé par la relation suivante:

<b>Dose totale : <math>\frac{\text{Dose journalière} \times \text{nombre de jours}}{\text{Poids du patient}}</math></b>
---

En dessous de 100 mg/kg, il existe un risque élevé de récurrence.

Des posologies plus faibles, de l'ordre de 0,1–0,5 mg/kg/j peuvent être efficaces dans les formes d'intensité moyenne, mais exposent à des récurrences plus fréquentes [78].

Les capsules doivent être absorbées au cours des repas, soit en prise unique quotidienne, soit en doses fractionnées réparties sur les trois repas.

La durée habituelle du traitement est de 4 à 6 mois. Mais les formes sévères peuvent nécessiter des traitements plus prolongés (10 à 12 mois) [6].

**g. Conduite et surveillance du traitement**

*g-1 Avant la prescription*

- Information du risque tératogène qui est la contre indication absolue en cas de grossesse ou d'allaitement ou d'absence de contraception efficace.
- Remise d'une notice d'information.
- Signature d'un document concernant l'accord de soin et de contraception efficace concernant les femmes en âge de procréer.
- Evaluation du niveau de compréhension du risque tératogène et de la nécessité d'une contraception efficace et d'un suivi.
- Informer sur la nécessité de ne pas donner le traitement à une autre personne et à ne pas faire de don de sang.
- Information de consulter au plus vite en l'absence de règle et d'arrêter le traitement [77].
- Mise en place ou poursuite d'une contraception efficace et information de la patiente de la nécessité de poursuivre la contraception pendant toute la durée du traitement et le mois suivant l'arrêt du traitement.
- Bilan: triglycérides, cholestérol total, transaminases, bêta HCG plasmatique qualitatif à faire le 2ème ou le 3ème jour des règles (femmes en âge de procréer).

*g-2 An cours du traitement*

- Test de grossesse sérique qualitatif datant de moins de 3 jours, fait au 2ème ou au 3ème jour des règles, au bout d'un mois de traitement, puis tous les mois.
- Bilan: transaminases, triglycérides, cholestérol total: à la fin du premier mois de traitement, puis régulièrement chez des sujets présentant des facteurs de risque (diabète, obésité, alcoolisme, troubles du métabolisme lipidique).

*g-3 A la fin du traitement :*

Test de grossesse sérique qualitatif 5 semaines après l'arrêt du traitement.

**h. Efficacité clinique:**

- Amichai B et al ont noté dans une étude prospective menée chez 638 patients ayant une acné modérée sous isotrétinoïne pendant 6 mois, une rémission complète chez 94,8% des patients [79].
- Gollnik HP et al ont montré chez 85 sujets ayant une acné sévère, une rémission complète chez 91% [80].
- CUNLIFFE et LAYTONAM ont montré que l'absence de rémission complète est de l'ordre de 15% [81].
- Ceci est en accord avec notre étude qui montre clairement efficacité d'isotrétinoïne systémique dans le traitement de l'acné sévère (plus de 90% de rémission complète).

**Tableau XV: Comparaison de l'efficacité clinique de l'isotrétinoïne**

Auteur	Rémission complète (%)	Rémission partielle (%)
Amichai B et al	94,8	5,2
Gollnik HP et al	91	9
CUNLIFFE et LAYTONAM	85	15
Notre étude	95,4	0,7

*h-1 Chronologie des effets cliniques*

La diminution de l'hyperséborrhée est objectivée dès la première semaine. Une exacerbation transitoire des lésions inflammatoires et pustuleuses est classique à la 2<sup>ème</sup> semaine. Dans certains cas, des aggravations brutales et importantes peuvent survenir et nécessitent une conduite à tenir spécifique. Les lésions inflammatoires du visage régressent vers la 4<sup>ème</sup> semaine, celle du tronc entre la 6<sup>ème</sup> et la 8<sup>ème</sup> semaine. Un blanchissement s'observe dans la grande majorité des cas, mais nécessite parfois plusieurs mois de traitement [77].

*h-2 Aggravation de l'acné sous isotrétinoïne*

Au cours du traitement par l'isotrétinoïne, on peut observer une exacerbation transitoire de l'acné. Cette aggravation paradoxale est très variable d'un malade à un l'autre, mais se produit généralement le premier mois du traitement, le plus souvent après 14 jours. Certains peuvent avoir un caractère aigu et redoutable dont l'évolution semble échapper à toute thérapeutique. Ces poussées comprennent trois grands stades de gravité croissante, relevant pour certains auteurs du même mécanisme étiopathogénique: poussé de lésions nodulokystiques et inflammatoires, lésions à type de granulomes pyogéniques et enfin association à des signes systémiques pouvant réaliser le tableau d'une véritable acné fulminans. Si les facteurs prédictifs d'une telle évolution ne sont pas tous connus, certains paramètres semblent être d'authentiques facteurs de risque, à savoir: le sexe masculin, l'âge inférieur à 18 ans, le caractère récurrentiel de l'acné et la dose quotidienne d'isotrétinoïne égale ou supérieure à 0,5 mg/kg /j [97].

En tout état de cause et en raison du caractère parfois dramatique de ces poussées responsables des séquelles cicatricielles graves, l'ensemble de ces quatre facteurs doit être pris en compte avant la mise en route d'un traitement par l'isotrétinoïne [33].

Ces poussées pourront s'expliquer par des modifications brutales de l'environnement du *Propionibacterium acnes*, dues à la fragilité de l'épithélium du conduit pilo-sébacé induite par le rétinoïde. Une effraction de l'épithélium permettrait la libération de nombreux antigènes du *Propionibacterium acnes* dans la microcirculation, source d'une réaction inflammatoire. Les comédons fermés, profondément situés dans l'infra infundibulum, constituent un foyer idéal pour l'inflammation, qui les transforme en lésions nodulokystiques. A un stade plus avancé les effets anticollagénase et la stimulation des fibroblastes par le rétinoïde pourraient aboutir à la formation d'un tissu de granulation.

Pour diminuer les risques entraînés par cette exacerbation notamment les séquelles cicatricielles plus importantes, il convient dans les cas les plus sévères d'associer une corticothérapie systémique de courte durée.

### *h-3 Acné résistant à l'isotrétinoïne et responsabilité des androgènes*

L'acné est une affection hormonodépendante où le rôle des androgènes n'est plus à démontrer, qu'il s'agisse de l'enfant ou de l'adulte. Chez la femme, cette hormonodépendance est illustrée par de nombreuses études, invoquant souvent la responsabilité des androgènes d'origine ovarienne. Les pathologies ovariennes sont elles-mêmes connues pour être une cause d'échec à tout traitement y compris à l'isotrétinoïne orale [82]. Chez l'homme, la littérature apporte des données peu cohérentes voire contradictoires. Dans quelques séries on trouve une augmentation significative des taux de testostérone par rapport à des groupes témoins. Pour d'autres il n'y aurait pas de différence significative entre les groupes acnéiques et les groupes témoins, qu'il s'agisse de la testostérone totale ou de la fraction libre, de la dihydrotestostérone, du sulfate de déhydroépiandrostérone ou de la Sexual Hormon Binding globuline.

### *h-4 Optimisation du traitement par l'isotrétinoïne*

- Gestion des aggravations paradoxales

Il est classique d'observer un "flare-up" modéré et transitoire au début d'un traitement par l'isotrétinoïne per os. Dans un faible nombre de cas, l'introduction du traitement s'accompagne d'une aggravation brutale et massive des lésions acnéiques, qui deviennent inflammatoires, nodulaires, douloureuses et extensives. L'état général est cependant conservé dans la plupart des cas et le tableau ne s'accompagne que rarement de signes systémiques, tels qu'on les rencontre dans les acnés fulminans (fièvre, arthralgies, myalgies) [77].

La conduite à tenir fait appel à une corticothérapie par voie générale. L'isotrétinoïne étant réduite significativement, puis réintroduite à doses progressivement croissantes, alors que la corticothérapie est très progressivement réduite dès une nette amélioration pour éviter les rebonds.

Une étude prospective analysant les modifications immunitaires, bactériologiques et inflammatoires accompagnant ces aggravations paradoxales permettrait de mieux définir d'éventuels facteurs prédictifs. Le traitement préliminaire de l'ensemble des comédons fermés est une mesure indispensable à tout traitement par isotrétinoïne per os.

- Optimisation pharmacocinétique par l'isotrétinoïne micronisée

Une nouvelle formulation d'isotrétinoïne micronisée, possédant une meilleure biodisponibilité, notamment quelles que soient les conditions d'absorption (au cours d'un repas ou non), a été comparée aux formules utilisées actuellement. Une étude contrôlée multicentrique a comparé la forme classique d'isotrétinoïne (1 mg/kg/j réparti en 2 prises quotidiennement au cours d'un repas) à la forme micronisée (0,4mg/kg/j) prise à jeun [94]. Trois cents patients présentant une acné sévère ont été inclus dans chaque groupe. La durée de l'étude était de 20 semaines. Aucune différence significative n'a été observée dans les deux groupes. La tolérance a été meilleure dans le groupe "isotrétinoïne micronisée", tant sur le plan des effets secondaires cutanéomuqueux que de certains effets biologiques (hypertriglycémie) [84].

### III. Effets secondaires

#### 1. Effets secondaires des rétinoïdes topiques

L'application de trétinoïne locale est responsable d'une dermite d'irritation et après 24 à 48 heures survient des signes subjectifs (brûlure, tiraillement, démangeaison) objectivés par une sécheresse, une desquamation et une rougeur. Il y a une aggravation des lésions par élimination des comédons ou rupture des microkystes.

Une photosensibilité modérée induite par l'amincissement de la couche cornée peut exister.

Des hypo ou des hyperpigmentations transitoires peuvent apparaître.

Pour l'isotrétinoïne, la tolérance est bonne. Il n'y a pas d'effets sensibilisant, ni photo allergisant et la sécheresse cutanée est exceptionnelle.

Il n'y a pas de passage systémique ni de modifications biologiques. Mais la prudence reste de mise en ce qui concerne la toxicité systémique après l'application topique notamment en ce qui concerne le risque tératogène.

- Ellis a constaté au cours d'une étude à propos de 259 patients qui présentent une acné modérée, traités par Adapalène 0,1% et trétinoïne 0,025%, qu'il n'y a pas de différence pour des effets secondaires comme l'érythème, la sécheresse buccale et la desquamation, mais plus de prurit avec Adapalène [52].
- Tu et al ont rapporté à propos de 139 patients qui présentent une acné légère à modéré, que le trétinoïne 0,025% est moins bien toléré (fréquence et/ou intensité) concernant l'érythème, la desquamation, la brûlure et la sécheresse buccale par rapport à l'Adapalène 0,1% [85].
- Cunliffe et al ont rapporté que l'Adapalène est mieux tolérée (irritation) que trétinoïne [86].

- Dans notre étude, nous avons relevé plus de sécheresse buccale et d'irritation dermique avec la trétinoïne. Ce qui correspond parfaitement aux données rapportées par la littérature.

**Tableau XVI : Comparaison de la tolérance clinique des rétinoïdes topiques**

Auteur	Type d'acné	Le traitement	Tolérance
Ellis	Modérée	Adapalène 0,1% /trétinoïne 0,025%	Pas de différence comme effet secondaire pour l'érythème, la sécheresse buccale et la desquamation avec plus de prurit avec adapalene.
Tu	Légère à modérée	Adapalène 0,1% /trétinoïne 0,025%	trétinoïne est moins bien tolérée (fréquence et/ou intensité) sur l'érythème, la desquamation, la brûlure et la sécheresse par rapport à l'adapalene.
Cunliffe	Modérée	Adapalène 0,1% /trétinoïne 0,025%	Irritation mieux tolérée avec adapalène
Notre étude	Légère à modérée	Adapalène 0,1% /trétinoïne 0,025%	Plus d'irritation et de sécheresse buccale avec trétinoïne

## 2. Les effets secondaires des rétinoïdes oraux

### 2-1 Tératogénicité

Les rétinoïdes sont hautement tératogènes. Cet effet se produit précocement au cours de l'embryogenèse. Il ne semble pas dose dépendant et peut se produire même avec la voie locale et conduit à des avortements spontanés ou à des malformations gravissimes [54]. Les rétinoïdes entraînent une suppression de la chondrogenèse et de l'épidermogenèse, des anomalies du développement (absence de fermeture du tube neural, fentes palatines), des malformations du système nerveux central (hydrocéphalie, microcéphalie), des malformations

cardiaques (transposition des gros vaisseaux, téréatologie de Fallot), des arcs branchiaux, du thymus (ectopie, aplasie) et du système cranio-facial (anotie, microtie, hypoplasie des os de la face, micrognathie) [87].

Les mécanismes responsables de la tératogénicité sont mal connus. Les travaux les plus récents impliquent préférentiellement certains récepteurs nucléaires.

En conséquence, les rétinoïdes sont contre-indiqués chez la femme enceinte et il est impératif de s'assurer, chez la femme en période d'activité génitale, d'une bonne adhésion de la patiente au programme de prévention de la grossesse.

**a. Les effets secondaires cliniques**

*a-1 Cutanéomuqueux*

Ils sont dose-dépendante et réversibles à la diminution des doses ou à l'arrêt du traitement [13]. Ils sont inéluctables et traduisent l'imprégnation de l'organisme par la molécule.

- Une publication de Mc Lane colligeant les données de tolérance de deux essais cliniques (N=369) ayant une acné modérée à sévère montre que l'évolution des effets cutanéomuqueux au cours du traitement par l'isotrétinoïne (1mg/kg/jour) était la suivante : Erythème facial (34,1%), sécheresse oculaire (35,3%), sécheresse nasale ou épistaxis (19,8%), sécheresse cutanée (77%) et chéilite (95%) [7].
- Amichai B et al, dans une étude prospective menée chez 638 patients ayant une acné modérée à sévère sous une dose d'isotrétinoïne (0,3 à 0,4 mg/j) pendant 6 mois ont noté que les effets indésirables cutanéomuqueux étaient fréquents avec une chéilite qualifiée de légère chez 91% des patients et une sécheresse cutanée chez 43% des patients. Des épistaxis étaient rapportées par 2,5% des sujets [79].

- Notre étude montre que l'évolution des effets cutanéomuqueux au cours du traitement par l'isotrétinoïne (0,6 mg/kg/jour) était la suivante : chéilite (92%), sécheresse oculaire (88%), sécheresse cutané (28%) et sécheresse nasale ou épistaxis (0,7%). Ce qui est comparable avec la littérature.

**Tableau XVII : Comparaison des effets cutanéomuqueux**

Auteur		Mc Lane [7]	Amichai B et Al [79]	Notre étude
Effectifs (N)		369	638	71
Type d'acné		Modéré à sévère	Modéré à sévère	Sévère
Le traitement		Isotrétinoïne (1 mg/kg/j)	Isotrétinoïne (0,3-0,4 mg/kg/j)	Isotrétinoïne (0,6 mg/kg/j)
Les effets secondaires (%)	Chéilite	95 %	91 %	92 %
	Sécheresse cutanée	77 %	43 %	28 %
	Sécheresse oculaire	35,3 %	-	88 %
	Sécheresse nasale/épistaxis	19,8 %	2,5 %	0,7 %
	Desquamation palmo-plantaire	-	-	1,2 %
	Erythème faciale	34,1 %	-	-

#### *a-2 Ostéoligamentaires*

L'hypervitaminose A entraîne une soudure prématurée des cartilages de conjugaison, des calcifications ligamentaires, une hyperostose du périoste et une ostéoporose [89].

Ces anomalies sont rapportées avec une fréquence et une intensité variables en fonction de la molécule, des posologies utilisées et surtout de la durée du traitement.

Aujourd'hui l'isotrétinoïne est utilisée pratiquement uniquement dans le traitement de l'acné et pour une période courte (6 mois). Les manifestations rapportées sont essentiellement des arthralgies, des myalgies ou des ostéalgies. L'aspect radiologique étant dans la majorité des cas normal. Il y va différemment pour l'acitrétine qui est utilisé au long cours chez l'enfant ou l'adulte pour traiter des maladies chroniques comme l'ichtyose ou le

psoriasis, le médicament ayant uniquement un rôle suspensif [90].

- Leachman et al ont ainsi mesuré prospectivement la densité osseuse et le métabolisme calcique chez des jeunes hommes (17 à 25 ans) traités par isotrétinoïne comparativement à des sujets sains non traités. La densité moyenne était significativement plus faible au niveau du triangle de Ward, dans le groupe traité par isotrétinoïne. La densité moyenne globale diminuait de 4,4% après 6 mois de traitement. Aucune anomalie du métabolisme du calcium n'était mise en évidence, plaidant pour un effet osseux direct de l'isotrétinoïne.
- Guillonnet et al montrent que l'acide rétinoïque tout trans entraîne une mort programmée des chondrocytes articulaires [54], et par la suite une atrophie du cartilage. Ces effets sont à l'origine des restrictions d'indications chez l'enfant.
- Dans notre étude, les arthralgies (au niveau de la cheville) avaient été notées dans 3,5%.

#### *a-3 Musculaires*

Des myalgies avec élévation des enzymes musculaires (créatine phosphokinase principalement) peuvent être observées, principalement avec l'isotrétinoïne. Les myalgies et l'augmentation des CPK traduisent une atteinte des muscles squelettiques. L'atteinte musculaire observée au cours du traitement par l'isotrétinoïne est un effet secondaire fréquent, en général sous-estimé car non recherché et d'évolution probablement bénigne et réversible.

#### *a-4 Effets secondaires cliniques plus rares : [88]*

Asthénie, Céphalées, dysesthésies, nausées, anomalies de la vision, entéropathies inflammatoires et hypertension intracrânienne bénigne.

Des syndromes dépressifs peuvent s'observer, avec risque suicidaire, avec l'isotrétinoïne, nécessitant une attention particulière face à la survenue de symptômes débutants.

Des réactions anaphylactiques ont exceptionnellement été rapportées, de même que des vascularites allergiques sévères. Un bronchospasme peut s'observer très rarement, en particulier chez des patients asthmatiques.

**b. Les effets secondaires biologiques :**

*b-1 Anomalies hépatiques :*

- Amina R a rapporté une élévation discrète des transaminases dans 5 à 10% des cas traités par les rétinoïdes per os. Dans la plupart des cas, ces élévations sont modérées et la normalisation des bilans s'observe à l'arrêt du traitement [6].
- Roenigk et al ont analysé les aspects microscopiques de ponctions–biopsies hépatiques effectuées avant traitement, puis après 2 ans de traitement par acitrétine chez 128 patients traités pour psoriasis à la posologie de 25 à 75 mg/j (83 paires de biopsies analysables). Dans 59 % des cas, aucune modification n'a été observée. Une amélioration des aspects histologiques a été observée dans 24 % des cas et une aggravation dans 17% des cas. Les autres ont conclu à une absence d'hépatotoxicité de l'acitrétine et à l'inutilité de pratiquer des biopsies hépatiques systématiques au cours du traitement par acitrétine [8].

Dans notre étude aucun cas n'a été mis en évidence.

Il convient donc de s'assurer de la normalité du bilan hépatique avec le traitement puis tous les 15 jours pendant les deux premiers mois, puis régulièrement pendant toute la durée du traitement. Des anomalies du bilan hépatique sont une contre-indication au traitement par rétinoïdes et il convient d'être prudent sur certains terrains (œnolisme, obésité, polymédication).

*b-2 Hyperlipidémies*

- Mc Lane a rapporté chez 369 sujets traités par 1 mg/kg/j d'isotrétinoïne que le taux plasmatique de triglycérides et/ou de cholestérol s'élève de façon plus modérée de 14% par rapport à la valeur de base [7].
- Amina R a observé des valeurs supérieures aux taux normaux de cholestérol total et/ou de triglycérides dans 10 à 20 % des cas [6].
- Amichai B et al ont noté dans une étude prospective menée chez 638 patients ayant une acné modérée sous une dose d'isotrétinoïne (0,3 à 0,4 mg/j) pendant 6 mois, une élévation des triglycérides jusqu'à 20% de la limite supérieure de la normale chez 4,2% [79].
- Nous avons trouvé de notre étude que l'anomalie lipidique s'élève de 10% par rapport à la valeur de base chez 2,1%.

Il convient donc de s'assurer de la normalité du bilan lipidique avant traitement, puis 1 à 2 semaines après l'initiation du traitement, ensuite régulièrement pendant toute la durée du traitement.

*b-3 Anomalies pancréatiques*

Un cas de pancréatite fulminante fatale a été rapporté, associé à une élévation majeure des triglycérides. Pichon et coll. ont récemment rapporté un cas de pancréatite aiguë sévère révélée par un coma acidocétosique chez un patient traité par acitrétine [92].

## IV. Les contres indications

### 1. Les contre-indications des rétinoïdes topiques [8]

La grossesse : reste par prudence une contre-indication. Il est conseillé de ne pas prescrire des rétinoïdes topiques à une femme désirant une grossesse, en raison de la pénétration percutanée, augmentée par l'état de la grossesse et du caractère de la peau de cette dernière.

Les autres contre-indications :

- Exposition solaire.
- Hypersensibilité à l'un des constituants.
- Association avec d'autres produits irritants.

### 2. Contre-indications des rétinoïdes oraux [8]

- Grossesse.
- Allaitement.
- Femme en âge de procréer en l'absence de moyens efficaces de contraception
- Insuffisance rénale ou hépatique.
- Hypervitaminose A.
- Hyperlipidémie.
- Hypersensibilité aux rétinoïdes.
- Interactions médicamenteuses:
  - L'association tétracyclines-isotrétinoïne est proscrite. Elle expose au risque d'hypertension intracrânienne [93].
  - L'administration concomitante de vitamine A et des rétinoïdes fait courir le risque d'une hypervitaminose A (les rétinoïdes entre eux aussi).

- L'étrétinate pourrait être déplacé de ses sites liaison protéiques par des antiépileptiques (surtout la phénytoïne) et par les barbituriques [94].
- Des interférences ont été notées avec l'étrétinate en cas de prises simultanées d'aspirine, de lithium, d'indométacine, de  $\beta$ -bloquants, d'antimalariques et de tétracyclines à faibles doses.
- L'association étrétinate-méthotrexate: toxicité élevée.

Cette combinaison entre un cytostatique et un rétinoïde a été préconisée pour le traitement du psoriasis récalcitrant.

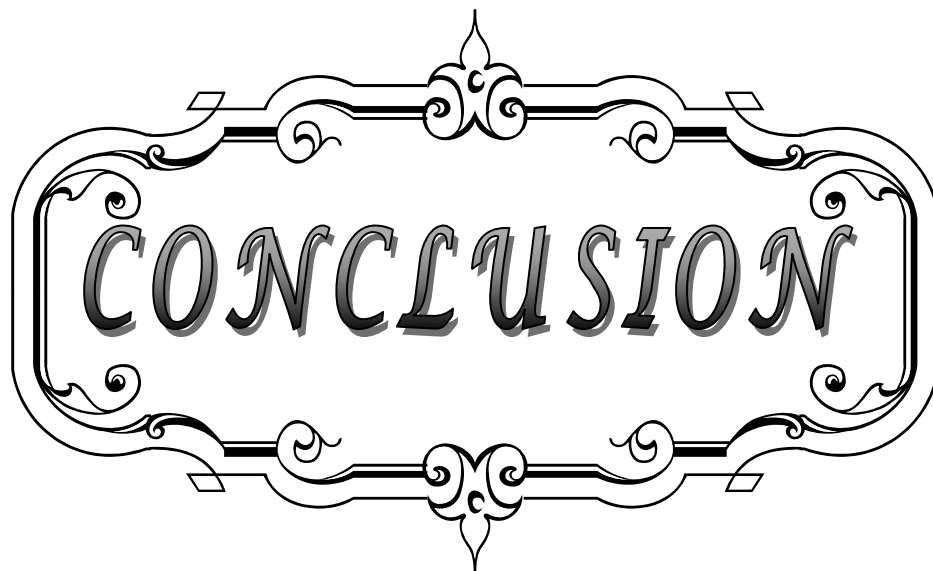
L'étrétinate majorerait la toxicité du méthotrexate en augmentant sa concentration plasmatique [95].

## **V. Les perspectives des nouveaux rétinoïdes**

La découverte puis la caractérisation des récepteurs nucléaires aux rétinoïdes ont permis la mise en évidence de plusieurs agonistes sélectifs. Le profil de liaison aux récepteurs et/ou aux hétérodimères permet une nouvelle définition des rétinoïdes. La relation structure-affinité est de mieux en mieux étudiée et permet de définir de façon plus précise les rôles physiologiques des récepteurs nucléaires [96].

Les analogues sélectifs RAR $\beta$  n'entraînent pas d'effet irritant. Les agonistes RAR $\alpha$  inhibent la croissance des cellules néoplasiques. Les agonistes RAR $\gamma$  seraient responsables des effets secondaires cutanés des rétinoïdes. On conçoit ainsi qu'une optimisation des traitements rétinoïdes sera la conséquence du développement de ces nouvelles molécules sélectives [8].

Plusieurs molécules, définies plus par leur affinité avec les récepteurs nucléaires aux rétinoïdes que par leur structure moléculaire (relativement éloignée de celle du rétinol), sont actuellement en cours de développement, principalement en oncologie.



CONCLUSION

Les rétinoïdes sont une famille de molécules naturelles ou synthétiques qui dérivent de la vitamine A naturelle ou rétinol. Le développement de l'acide rétinoïque topique dans le traitement de l'acné, puis la mise de l'isotrétinoïne et des rétinoïdes aromatiques actifs per os, a fait progresser de manière très significative la prise en charge des formes les plus sévères d'acné.

La découverte des récepteurs nucléaires aux rétinoïdes a permis de progresser dans la compréhension du mécanisme d'action physiologique des rétinoïdes naturels et donne lieu actuellement au développement de plusieurs molécules agonistes de synthèse de ces récepteurs. Certaines molécules, ayant un profil différenciant particulièrement intéressant en thérapeutique anticancéreuse.

En plus de leur action modulatrice sur la prolifération et la différenciation épidermique, les rétinoïdes possèdent des propriétés anti-inflammatoires et immunomodulatrices complexes qui ont conduit à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché récente dans le lichen.

En effet il s'agit d'une étude rétrospective ayant pour but d'analyser la place qu'occupent les rétinoïdes dans le traitement de l'acné.

Des points sont à relever. En premier, il semble qu'il y ait une nette prédominance du sexe féminin en consultation avec un taux supérieur à 60%. Cela s'explique par le fait que les femmes sont plus préoccupées par leur image corporelle que les hommes. Quant à l'âge, la tranche des 16-20 ans est prédominante avec 44 % des cas, vient ensuite la tranche des 21-30 ans avec près de 39,7 %. Ceci confirme que l'acné est une dermatose de l'adulte jeune et de l'adolescent.

Les rétinoïdes qu'ils soient oraux ou topiques servent à traiter plusieurs types d'acné, dont l'acné mixte qui constitue la forme la plus courante dans notre enquête.

Grâce aux études de tératogénécité, les prescripteurs restent informés du risque potentiel des rétinoïdes sur le fœtus. C'est la raison pour laquelle ils sont contre-

indiqués chez la femme enceinte et nécessitent une contraception efficace chez la femme en période d'activité génitale.

Avant d'instaurer un traitement par rétinoïdes, il est primordial d'effectuer un bilan pré thérapeutique afin de prévenir les effets indésirables.

Pour ce qui est de la voie et de la durée d'utilisation des rétinoïdes, elles découlent des considérations physiopathologiques et varient selon le degré et la topographie de l'acné.

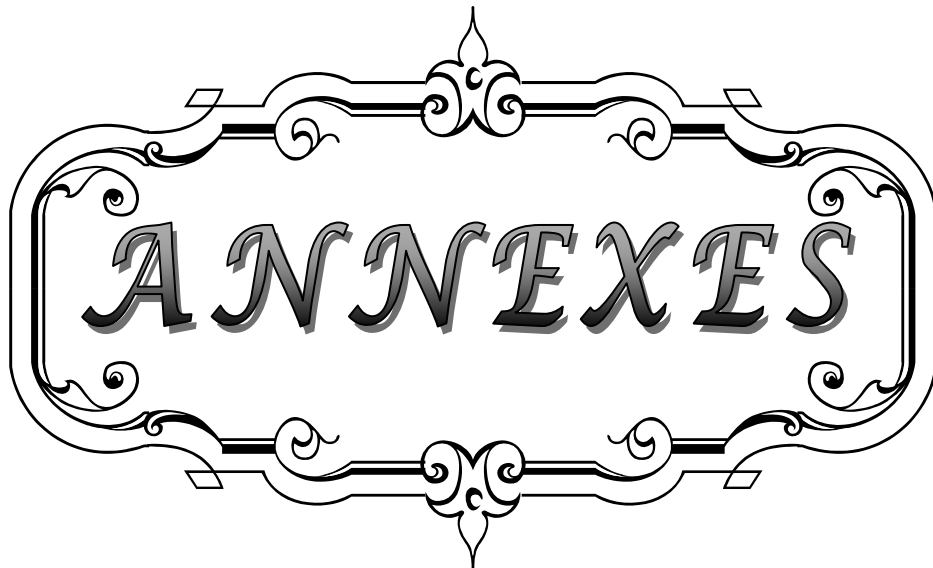
Quel que soit le type d'acné en question, l'évolution sous rétinoïdes est marquée par une amélioration nette, voire une guérison au bout de 3 mois de traitement.

Les cas de résistances ou de récurrences sont retrouvés chez les patients ayant une mauvaise observance du traitement.

C'est ainsi que la découverte des rétinoïdes a constitué un progrès majeur, puisqu'elle a permis d'enrichir l'arsenal thérapeutique et de faire progresser la prise en charge thérapeutique de diverses dermatoses telles que l'acné sévère.

Ces dernières années, les connaissances sur les effets biologiques des rétinoïdes et sur leurs mécanismes d'action moléculaire, ouvrent de réelles perspectives en oncologie. Cependant, ces produits ne sont pas faciles à manipuler puisqu'ils posent énormément de problèmes au niveau de la pharmacovigilance, à cause de leurs multiples effets secondaires, qui sont parfois graves et dont l'effet le plus spectaculaire est l'effet tératogène potentiel. Cet effet indésirable grave impose des conditions de prescription, très strictes.

Malgré tout, cette famille médicamenteuse reste très prometteuse à condition de respecter les règles de prescription et de conduite à suivre lors du traitement, notamment en thérapeutique anticancéreuse. Le développement de nouveaux analogues synthétiques, à la fois plus sélectifs des récepteurs nucléaires et mieux tolérés, aura des perspectives intéressantes.



ANNEXES

## Annexe 1 : La fiche d'exploitation

**Nom complet :**

**Age :**

**Sexe:**

**Numéro de la fiche:**

**Niveau socio-économique:**

**Date de première consultation:**

**Adresse:**

**Tél:**

**Antécédents:**

**Age de début de l'acné :**

**Poids :**

**Les facteurs favorisants:**

	Oui	Non	Si oui lesquels
Les cosmétiques			
Les médicaments			
Autres			

**Localisation:**

\*Visage :

\*Dos:

\*Visage +Dos :

\*Visage+ Tronc :

**Type d'acné :**

\*Rétentionnelle :

\*Inflammatoire :

\*Mixte :

**Evaluation de la sévérité de l'acné:**

<i>Score</i>	<i>Grade</i>	l'échelle GEA (Global Evaluation Acné)
0	Pas de lésion	Une pigmentation résiduelle et un érythème peuvent être présents
1	Pratiquement pas de lésions	rare comédons ouverts ou fermés dispersés et rares papules
2	Légère	facilement identifiable. Moins de la moitié du visage est atteinte. Quelques comédons ouverts ou fermés et quelques papulo-pustules.
3	Moyenne	plus de la moitié du visage est atteinte. Nombreuses papulo-pustules, nombreux comédons ouverts ou fermés. 1 nodule peut être présent.
4	Sévère	tout le visage est atteint, couvert de nombreuses papulo-pustules, comédons ouverts ou fermés et rares nodules.
5	Très sévère	Acné très inflammatoire recouvrant le visage avec des nodules

**Ordre de prescription:**

- \* 1<sup>er</sup> intention :
- \* 2<sup>ème</sup> intention :
- \* 3<sup>ème</sup> intention :

**Bilan demandé avant la prescription des rétinoïdes oraux:**

- Numération formule sanguine.
- Bilan hépatique complet (SGOT, SGPT).
- Bilan lipidique (cholestérol total, triglycérides).
- βHCG chez les jeunes femmes.


**Durée du traitement:**

- 3 mois :
- 6 mois :
- Plus de 6 mois :

**Les rétinoïdes dans le traitement de l'acné: le rationnel, les contraintes et les dérivés  
à travers l'expérience du service de dermatologie de l'Hôpital Avicenne de Marrakech**

---

**Le traitement:**

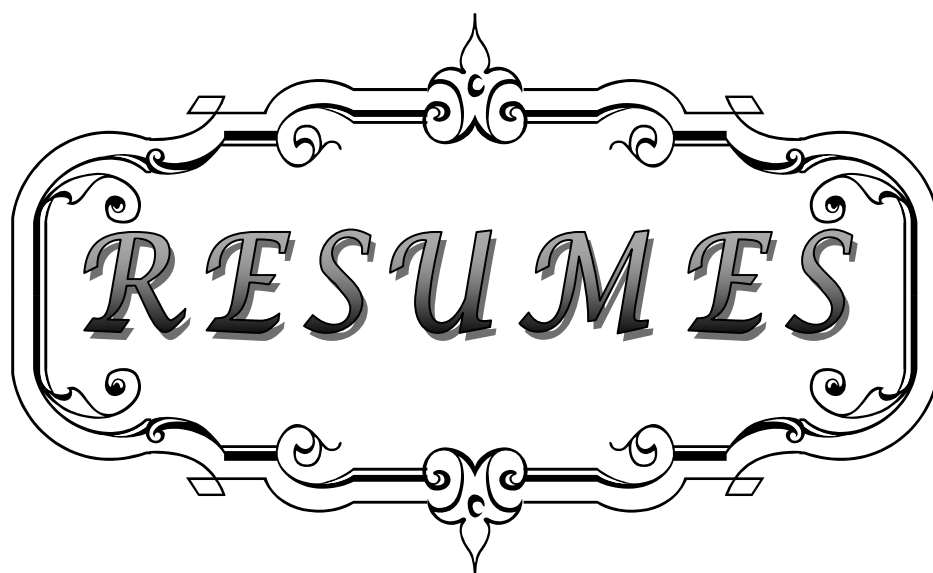
Local	Trétinoïne	Locacid® solution	0,01%	
		Locacid® crème.	0,05%	
		Rétacnyl® crème	0,025%	
			0,05%	
		Rétisol® crème	0,01%	
			0,025%	
			0,05%	
	0,1%			
	Effederm® crème			
	Effederm® solution			
Adapalene + Peroxyde de Benzoyle	Epiduo			
Adapalène	Différine® gel	0,01%		
	Différine® Crème	0,01%		
Général	Isotrétinoïne	Trétacné® caps	5mg	
			10mg	
			20mg	
		Curacné® caps	5mg	
			10mg	
			20mg	
			40mg	
		Acno®	10 mg	
			20 mg	

**Les effets secondaires:**

<b>Rétinoïdes Topiques</b>	Irritation dermique	
	Sécheresse de la muqueuse buccale	
	Autres	
<b>Rétinoïdes Oraux</b>	Tératogénéicité	
	Chéilite	
	Sécheresse oculaire	
	Sécheresse cutanée	
	Conjonctivite	
	Prurit	
	Epistaxis	
	Arthralgies	
	Myalgies	
	Desquamation palmo-plantaire	
	Atteinte hépatique	
	Atteinte lipidique	
	Autres	

**L'évolution de l'acné sous rétinoïdes :**

- Progression
- Stabilité
- Rémission partielle
- Rémission complète
- Récidive
- Abandonnée



*RESUMES*

## **RESUME**

L'acné est une pathologie inflammatoire chronique des follicules pileux et des glandes sébacées, évoluant par poussée. À travers une étude rétrospective d'une série de 141 patients acnéiques portant sur tous adultes jeunes et adolescents, sous traitement par les rétinoïdes, colligés au service de dermatologie de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech, nous avons essayé de tracer le profil épidémiologique, clinique de l'acné et la place des rétinoïdes dans le traitement de l'acné. La période d'étude s'est étalée de 1er janvier 2010 à le 31 juin 2012, l'âge de nos patients variait entre 12-42 ans, avec une moyenne d'âge de 20,5 ans, un ratio de 3,4 et une nette prédominance féminine (77,3%). Sur le plan clinique, nous avons noté que 68,8% des patients avaient une localisation au niveau du visage, suivie par une atteinte du visage et du dos chez 23,4%, dos (4,25%), le visage, le tronc et le dos (2,83%) et le visage et le tronc (0,7%). Parmi les 141 cas atteints d'acné, 78% sont des types mixtes, 14,2% sont des types inflammatoires et 7,8% sont des types rétentionnelles. Une fois le choix des rétinoïdes est décidé, un bilan pré-thérapeutique est nécessaire. les rétinoïdes ont été très bien acceptés par les patients, seuls 7% ayant abandonné le traitement en raison d'événement indésirable. L'irritation dermique et la sécheresse de la muqueuse buccale ont été plus fréquemment observées avec l'utilisation des rétinoïdes topiques et oraux. Les résultats obtenus dans ce travail sont encourageants et confirment l'impact des rétinoïdes et principalement l'isotrétinoïne dans la stratégie thérapeutique du dermatologue dans le traitement de l'acné et qui permet d'améliorer le confort des patients et la tolérance tout en maintenant et/ou renforçant l'efficacité de ceux-ci.

## SUMMARY

The acne is an inflammatory chronic pathology of the hairy follicles and sebaceous glands, evolving by pus. Through a retrospective study of a series of 141 acned patients concerning every young and adolescent adults, under treatment by rétinoïdes, brought together in the service of dermatology of the Military Hospital Avicenne of Marrakesh, we tried to draw the epidemiological profile, the private hospital of the acne and the place in the treatment of the acne. The period of study spread out from January 1<sup>st</sup>, 2010 till June 31<sup>st</sup>, 2012, the age of our patients varied between 12–42 years, with a mean age of 20,5 years, ratio of 3,4 and feminine ascendancy (77,3%).

On the clinical plan, we noted that 68,8% of the patients had on the face, followed by infringement of the face and the back to 23,4%; the back (4,25%), the face, the trunk and the back (2,83%) and the face and the trunk (0,7%). Among 141 cases affected by acne, 78% are of mixed, 14,2% are inflammatory and 7,8% are rétinoïdes. Once the choice of rétinoïdes is decided, a therapeutic-balance is necessary. Rétinoïdes was very well accepted by the patients, only 7% having abandoned the treatment because of event unwanted. The dermic irritation and drought of the oral mucous membrane were observed more frequently with the use of the topical and oral rétinoïdes.

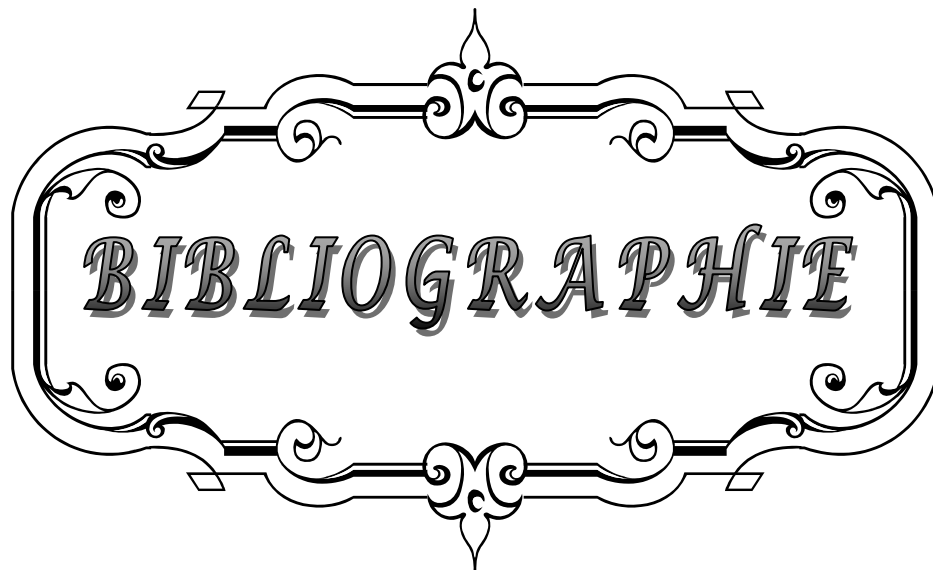
The results obtained in this work are encouraging and confirm the impact of retinoids and isotretinoin mainly in the therapeutic strategy of the dermatologist in the treatment of acne and helps to improve patient's comfort and safety while maintaining and/or increasing the efficiency of this drugs.

## ملخص

يعتبر حب الشباب مرضاً التهابياً مزمناً للجُريبات الشعيرية والغدد الدهنية. من خلال دراسة استعدادية لـ 141 مريض بحب الشباب، شملت الشباب و المراهقين تحت دواء الريتينويد، بمصلحة الامراض الجلدية بالمتشفى العسكري ابن سينا بمراكش. حاولنا دراسة الخصائص الوبائية و السريرية و معرفة المكانة التي يحتلها الريتينويد في معالجة حب الشباب. إمتدت الدراسة في سنتين و نصف (الأول من يناير 2010 و 31 من يونيو 2012). و تراوح سن المرضى ما بين 12 و 42 سنة، مع متوسط أعمارهم 20 سنة و نصف، نسبة الجنس تساوي 3,4 و مثلت نسبة النساء 77,3 بالمائة. على المستوى السريري، لاحظنا أن 68,8 بالمائة من هذا المرض يتركز على مستوى الوجه يليه الوجه و الظهر ب 23,4 بالمائة و الظهر وحده ب 2,83 بالمائة والوجه و الصدر ب 0,7 بالمائة. و توزعت هذه الحالات بين حب الشباب الممزوج (78 بالمائة)، حب الشباب الالتهابي (14,2 بالمائة) وحب الشباب الإحتباسي (7,8 بالمائة).

و بمجرد إختيار الريتينويد عن طريق الفم في علاج حب الشباب، مجموعة من التحاليل البيولوجية القبلية تعتبر ضرورية. وقد لقي قبولاً حسناً لدى المرضى، فقط 7 بالمائة تخلت عن متابعة العلاج لوجود تأثيرات جانبية. يعتبر إتهاب الأدمة و جفاف الغشاء المخاطي للفم الأكثر حضوراً من ناحية التأثيرات الجانبية سواء في إستعمال الريتينويد عن طريق الفم أو الجلد.

تعتبر النتائج المحصّل عليها في هذا العمل مشجّعة و تؤكّد أنّ الريتينويد وأساساً الإزوترتينوين لها الأثر الإيجابي في الإستراتيجية العلاجية في علاج حب الشباب والتي أبانت عن أهميتها و فعاليتها رغم التأثيرات الجانبية الغير المرغوب فيها.



*BIBLIOGRAPHIE*

1. **GRUPPER C, BERRETTI B.**  
Lupus erythematosus and etretinate.  
Retinoid therapy (Cunliffe W.J, Miller A.J), Lancaster MTP, Press: 1984; P. 73-82.
2. **DRENO B, POLI F, PAWIN H, et al.**  
Development and evaluation of a global acne severity scale (GEA scale) suitable for France and Europe  
J Eur Acad Dermatol Venereol, 2011 25:43-48
3. **BERMOND P.**  
Vitamine A.  
Encycl. Méd. Chir (Paris).Thérapeutique, 4.3.03, Fasc. 25151 A-30, 1996 ; P .27-29.
4. **DRUMOND J.**  
The nomenclature of the so-called accessory food factors (vitamins).  
Biochem J :1920 ; Vol.14, P.660.
5. **RYBOJAD M, LEBB C.**  
Acné éditions techniques.  
Encyl.Med.Chir. (Paris-France) 25-700-A-10, 1990 ; P.6-8.
6. **AMINA R.**  
Place des rétinoïdes dans le traitement de l'acné.  
Thèse Méd., Rabat, 2002, n°67.
7. **McLane J.**  
Analysis of common side effects of isotretinoin.  
J Am Acad Dermatol 2001;45:S188-94.
8. **BERBIS P.**  
Acitrétine.  
Ann Dermatol Venereol 2001; 128: 737-45.
9. **FENAUX P, CHOMIENNE C.**  
Thérapeutique des hémopathies malignes par l'acide tout trans rétinoïque.  
La presse médicale 1997 ; 26 : 1399-1405.
10. **BLANER W S, OLSON J A.**  
Retinol and retinoic acid metabolism.  
Raven Press, New York, 1994,229-255.

11. **JOSEPH L.**  
Interactions of retinoid binding proteins and enzymes in retinoid metabolism.  
Biochimica et Biophysica Acta 1999; 1440: 139–162.
12. **ONG D E, NEWCOMER M E, CHYTIL F.**  
Cellular retinoids and glucocorticosteroid on protein and type IV collagen synthesis  
in HAT-1080 (human basement membrabne forming).  
Dermatologica 1989; 179–14
13. **BERBIS P.**  
Rétinoïdes.  
Encycl Méd Chir, Dermatologie 98–938–A–10, 2001 ;14 P.
14. **FOGH K, VOORHEES JJ, ACTROM A.**  
Expression, Purification, and binding proprieties of human cellular retinoic acid binding  
protein type I and type II.  
Arch Biochem Biophys 1993; 300: 751–755.µ
15. **PILETTA P, JACONI S, SIEGENTHALER G, DIDIERJEAN L, SAURAT J II.**  
Topical glucocorti–costeroids modulate the expression of CRABP I et II in human skin  
differently.  
Exp Dermatol 1994; 3: 23–28.  
Pharmacopée européenne 2000.
16. **JULIE BASTIEN.**  
Nuclear retinoic receptors and the transcription of retinoid–targetgenes.  
Gene 2004; 328: 1–16.
17. **KASTNER P. KNIST A, MENDELSON C GARNIER JM ET AL MURINE .**  
Isoforms of retinoic acid receptor gamma with specific patterns of expression.  
Proc Natl Acad Sci USA 1990; 87: 2700.
18. **Tsou H, Lee X, Si S, Peacocke M.**  
Regulation of retinoicacid receptor expression in derma fibroblasts.  
Exp Cell Res 1994; 211: 74–81.
19. **QIANG Z, SCOTT A, MICHAEL L.**  
Structural Basis of RXR–DNA interactions.  
J Mol Biol 200; 296: 509.

20. **LI G, WALCH E, YANG X, LIPMANN SM, CLIFFORD JL.**  
Cloning and characterization of the human retinoid X receptor alpha gene: conservation of structure with the mouse homolog.  
Biochem Biophys Res comun 2000; 269: 54-57.
21. **TORMA H, KARISSEON T, MICHAELSSON G, ROLLMAN O, VAHIQUIST A.**  
Decreased mRNA levels of retinoic acid receptor alpha, retinoic X receptor alpha and thyroid hormone receptor alpha in lesional psoriatic skin.  
Acro Derm Venereol 2000; 80: 4-9.
22. **SUN S Y, LOTAN R.**  
Retinoic and their receptors in cancer development and chemoprevention.  
Critical Reviews in Oncology Hematology 2002; 41: 41-55.
23. **FUSHER G, DATTA S, VOORHEES JJ.**  
Retinoic acid receptor gamma in human epidermidis preferentially traps all trans retinoic acid as its ligand rather than 9-cis retinoic acid.  
Invest Dermatol 1998; 110: 279-300.
24. **BILLONI N, GAUTIER B, MAHE Y F, BERNARD BA.**  
Expression of retinoid nuclear receptor superfamily membres in human hair follicles and its implication in hair growth.  
Acta Derm Venereol 1997;77: 350-355.
25. **GEORGE H ET AL.**  
Retinoid Inhibit Squamous Cell Carcinoma Growth and Intracellular Communication.  
Journal of Surgical Research 2002; 103: 183-189.
26. **GOYETTE P, FENG CHEN C, WANG W, SEGUIN F, LOHNS D.**  
Characterization of retinoic acid receptor deficient Kératinocytes.  
J Biol Chem 200; 275: 16; 497-505.
27. **STANDVEN A, TENG M, CHANDRARATNA R.**  
Lack of involvement of retinoic acid receptor alpha in retinoid induced skin irritation in hairless mice. Toxical Lett 1997; 92: 231-240.
28. **LOOK J ET AL.**  
Marked resistance of RAR gamma deficient mice to the toxic effects of retinoic acid.  
Am J Physiol 1995; 269: 91-98.

29. **SZONDY Z, REICHER U, FESUS L.**  
Retinoic acid regulate apoptosis of T lymphocytes through an interplay between RAR and RXR receptors.  
Cell Death Differ 1998; 5: 4-10
30. **DEGOS L.**  
Traitement par différenciation des leucémies aigues: effets de l'acide tout trans rétinoïque dans la leucémie aigue promyélocytaire.  
Nouv Rev Fr Hematol 1993 ; 35 : 193-195.
31. **LE MOTTE P, KEIDEL S, APFEL C.**  
Characterization of synthetic retinoids with selectivity for retinoic acid or retinoid X nuclear receptors. Biochim Biophys acta 1996; 1289: 298-304.
32. **AFSSAPS.**  
Traitement de l'acné par voie générale: argumentaire.  
Ann Dermatol Venereol 1999 ; 126 : 224-31.
33. **CHARLES N. ELLIS, KENT J.**  
Used and complications of isotretinoin therapy.  
J Am Acad Dermatol 2001; 45: 5150-7.
34. **TAVAKKOL A, GRIFFITH CE, KEANE KM, PALMER RD, VOORHEES JJ.**  
Cellular localisation of ARNm for cellular retinoic acid binding protein II and nuclear retinoic acid receptor gamma 1 in retinoic acid treated human skin.  
J invests dermatol 1992; 99: 146-150.
35. **HANS TÖRMÄ.**  
Interaction of isotrétinoin with endogenous retinoids.  
Atteinte musculaire au cours du traitement par isotrétinoïne.  
Ann. Dermatol. Venereol. 1998; 125: 94-97.
36. **Bloh B.**  
Metabolism, endocrine glands and skin disease, with special reference to acne vulgaris and xanthoma.  
Br J Dermatol 1931;43:77-87
37. **Wolkenstein P, Grob JJ, Bastuji-Garin S, Rusczyński S, Roujuea JC, Revuz J.**  
French people and skin diseases: results of a survey using a representative sample.  
Arch Dermatol 2003; 139: 1614-9.

38. **Ghods SZ, Orawa H, Zouboulis CC.**  
Prevalence, severity, and severity risk factors of acne in high school pupils: a community-based study.  
J Invest Dermatol 2009;129: 2136–41.
39. **Ballanger-Desolneux F, Dreno B.**  
Acne Le journal de pédiatrie et de puériculture et l'EMC 2011 ; 24 : 28–38.
40. **Collier Cn, Harper JC, Cantrell WC, Wang W, Foster KW, Elewski BE.**  
The prevalence of acne in adults 20 years and older.  
J Am Acad Dermatol 2008;58:56–9.
41. **Poli F, Dreno B, Verschoore M.**  
An epidemiological study of acne in female adults: results of a survey conducted in France.  
J Eur Acad Dermatol Venereol 2001;15:541–5.
42. **Capitanio B, Sinagra JL, Ottaviani M, Bordignon V, Amantea A, Picardo M.**  
Smoker's acne: a new clinical entity.  
J Dermatol 2007;157:1040–85.
43. **Zouboulis CC, Böhm M.**  
Neuroendocrine regulation of sebocytes : a pathogenetic link between stress and acne.  
Exp Dermatol 2004;13:13–5.
44. **Revuz J.**  
Acné et l'alimentation.  
Annales de Dermatologie (2010) 137, supplément 2,S60–S61.
45. **JAES J, LEYDEN.**  
A review of the use of combination therapies for the treatment of acne vulgaris.  
J Am Acad Dermatol 2003; 49: 200–210.
46. **AUFFRET N.**  
Quoi de neuf en physiopathologie dans l'acné ?.  
Ann Dermatol Venereol 2003 ; 130 : 101–106.
47. **IMPERATO M C GINLEY J, GAUTIER T, CAI L-Q, YEE B, EPSTEIN J, POCHI P.**  
The androgen control of sebum production: Studies of subjects with dihydrotestosterone deficiency and complete androgen insensitivity.  
J Clin Endocrin Metab 1993; 76: 524–8.

48. **SULTAN C, POUJOL N, GOBINET J.**  
Action moléculaire des androgènes.  
*Ann Dermatol Venereol* 2001 ; 128 : 257-259.
49. **Verschoore M**  
Aspects hormonaux de l'acné.  
*Ann Dermatol Venereol* 1987 ; 114 : 439-454
50. **AUFFRET N.**  
L'acné aujourd'hui : Qui de neuf ?  
*Presse Méd* 2000 ; 29 :1091-7.
51. **HUMBERT P, CHIVOT M, AUFFRET N.**  
Impact médecin hebdo : mai 1997 ; N° 366, p.1-14
52. **K . Ellis CN, Millikan LE, Smith EB, Chalker DM, Swinyer LJ, Katz IH et al.**  
Comparison of adapalene 0,1% solution and tretinoin 0,025% gel in the topical treatment of acne vulgaris.  
*British Journal of Dermatology* 1998, 129 : Suppl-7.
53. **Christine Léauté L.**  
L'acné de la naissance à l'adolescence.  
*Revue du praticien* : 2007 ; Vol.10, N° 5, P.296-297.
54. **GUILLONNEAU M, JACQZ-AIGRAIN E.**  
Teratogenicity of vitamin A and derivatives.  
*Archives de pédiatrie* 1997; 867-943.
55. **BALLANGER F, BAUDRY P, N'GUYEN JM, et al.**  
Heredity : A prognostic factor for acne.  
*Dermatology*, 2006, 212 : 145-149.
56. **LUCKY AW, BIRO FM, SIMBARTI LA, et al.**  
Predictors of severity of acne vulgaris in young adolescent girls : results of a five-year longitudinal study.  
*J Pediatr*, 1997, 130 : 30-39.
57. **Pawin H, Chivot M, Beylot M, Poli F, Revuz J, et al.**  
A study of adolescent's personal experiences.  
*Dermatology* 2007 ;215 :308-14.

58. **AUFFRET N.**  
Traitement de l'acné.  
Revue du praticien : 1993 ; Vol.18, N° 43 ? P. 2339-2343.
59. **DANIEL F, DRENO B, CHIVOT M .**  
Réalités thérapeutiques en dermato-vénéréologie.  
Avril 1998 ; N° 77, P. 15-29
60. **CHERKAOUI B.**  
Importance des vitamines A, E et C en cosmétologie.  
Officinal : 2001 ; N°26, P.40
61. **SASSOLAS B, GUILLET G.**  
Peau et vitamines.  
Objectif médical : Octobre 1991 ; N°88, P. 14-17.
62. **NAJIB KETTANI .**  
MEDIKA : Le guide pratique des médicaments au Maroc.  
Editions Horizons ; 2001.
63. **BENABED K.**  
Thérapeutique de l'acné, Acquisitions nouvelles.  
Thèse Pharm .Rabat, 1996 ; n° 52.
64. **DOROSZ**  
Guide pratique des médicaments Dorosz, 18ème édition 1998.
65. **FRANCIS C, THIERRY B.**  
Traitement de l'acné.  
Concours médical : 2001 ; Vol. 123. N° 20, P : 1980-1982.
66. **Leyden JJ, Krochmal L, Yaroscinsky A.**  
Two randomized, double-blind, controlled trials of 2219 subjects to compare the combination clindamycin/tretinoin gel each agent alone vehicle for the treatment of acne vulgaris.  
J Am Acad Dermatol 2006;54:73-81

- 67. WEIGAND U W, CHOU RC.**  
Pharmacokinetics of acitretin and étrétinate.  
J Am Acad Dermatol 1998; 39: 525-533.
- 68. CROIZARD E.**  
Les traitements et les soins d'hygiène chez l'acnéique.  
Thèse Pharm., Université, Toulouse 3, 1996; n°96.
- 69. MICHEL S, JOMARD A, DEMARCHEZ M.**  
Pharmacology of adapalene.  
Br J dermatol 1998; 139: 3-7.
- 70. Cunliffe WJ, Poncet M, Leosche C, Verschoore M.**  
A comparison of the efficacy and tolerability of adapalene 0,1% gel versus tretinoin 0,025% gel in patients with acne vulgaris: a meta-analysis of five randomized trials.  
Br J Dermatol 1988;139(S52): 48-56.
- 71. DALZIEL K, BARTONS S, MARKS R .**  
The effects of isotretinoin on follicular and sebaceous gland differentiation.  
Br. J. Dermato: 1987 Vol. 11, P. 317-323.
- 72. MARTIN J, LOOKINGBILL, LEYDEN, CUNLIFFE, FRANKE W.**  
Réalités thérapeutiques en dermato-vénérologie.  
Septembre 1997; N° 70, P. 20-24.
- 73. BENZEKRI L, LOCHE F SANS B, BAZEX J.**  
Folliculite disséquante du cuir chevelu.  
Ann Dermatol Venereol 2003 ; 130 : 1154-5.
- 74. MISERY L, PLANTIN P.**  
Dermatite Séborrhéique.  
Ann.Dermatol. Venereol 1997; 124: 30-36.
- 75. DHAOUI M A, MEBAZZA A, DOSS N.**  
Cellulite disséquante du cuir chevelu. Traitement par isotrétinoïne.  
Ann Dermatol Venereol 2001 ; 128 : 688.
- 76. MARTINE C.**  
L'acné.  
Objectif médicale : 1998 ; Vol.24, P.24-27.

77. **BERBIS P.**  
Traitement des acnés sévères. *Ann Dermatol Venereol* 2003 ; 130 : 136-141
78. **VAHLQUIST A.**  
Retinol Binding Proteins and the plasma transport of tretinoin (Ro 10-9359) in man. *Advances in basic research and therapy* (Orfanos Ed), Springer, Berlin: 1981; P.109-116.
79. **Amichai B, Schemer A, Grunwald MH.**  
Low-dose isotretinoin in the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:644-6.
80. **Gollnick HP, Graupe K, Zaumseil RP.**  
Comparison of combined azelaic acid cream plus oral minocycline with oral isotretinoin in severe acne. *Eur J Dermatol.* 2001;11:538-44.
81. **CUNLIFFE WJ, LAYTONAM.**  
Oral isotretinoin : Patient selection and management. *J Dermatol Treat* 1993; 4: S 10-5.
82. **CHASPOUX C, LEHUCHER-CEYRAC D, MOREL P, LEFRANCOIS II, BOUDON P, FIET J, VEXIAUX P.**  
Acné de l'homme résistant à l'isotrétinoïne et responsabilité des androgènes: 9 cas, implications thérapeutiques. *Ann Dermatol Venereol* 1999 ; 126 : 17-9.
83. **LEYDEN JJ, LOOKINGBILL DP, LA, HANIFIN JM, ET AL.**  
A randomized trial of the efficacy of a new micronized formulation versus a standard formulation of isotretinoin in patients with severe recalcitrant nodular acne. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 187-95.
84. **STRAUSS JS, LEYDEN JJ, LUCKY AW, LOOKINGBILL DP, DRAK LA, HANIFIN JM, Et Al.**  
Safety of a new micronized formulation of isotretinoin in patients with severe recalcitrant nodular acne : A randomized trial comparing micronized isotretinoin with standard isotretinoin. *J Am Acad. Dermatol* 2001; 45: 196-207.

85. **Tu P, Li GQ, Zhu XJ, Zheng J, Wong WZ.**  
A comparison of adapalene gel 0,1% vs tretinoin gel 0,025% in the treatment of acne vulgaris in China.  
J Eur Acad Dermatol venereal 2001;15 (S3):31-6.
86. **Cunliffe WJ, Danby FW, Gold MH, Gratton D, Greenspan A.**  
Randomised, controlled trial of the efficacy and safety of adapalene gel 0,1% and tretinoin cream 0,05% in patients with acne vulgaris.  
Eur J Dermatol. 2002;12:350-4.
87. **DOS SANTOS AM VAILLANT C, PEDESPAN J M, FONTAN D, GUILLARD JM.**  
Teratogénécité de l'isotrétinoïne.  
Archive pédiatrique 1998 ; 5 : 1046-7.
88. **Berbis P.**  
Rétinoïdes par voie générale (acitrétine-isotrétinoïne).  
Ann Dermatol Venereol 2007 ;134 :935-41
89. **CARTRON L, DIFFERT C ET AL.**  
Traitement anti-séborrhéique prolongé par isotrétinoïne responsable d'effets secondaires osseux : à propos d'un cas.  
Nouv Dermatol 2000 ; 19 : 258-259.
90. **BERBIS P.**  
Ostéoporose induite par les rétinoïdes.  
Ann Dermatol Venereol 2002 ; 129 : 459-61.
91. **BART STAELS.**  
Regulation of lipid and lipoprotein metabolism by retinoids.  
J Am Acad Dermatol 2001; 31: 124-127.
92. **PICHON V, THEISSEN O, LOEB JP.**  
Coma acido-cétosique mode de découverte d'une pancréatite aigue sévère chez un patient non diabétique prenant de l'acitretine.  
Ann Fr Anesth Reanim 1996 ; 15 : 1230-1.
93. **GREKUN RC C, ELLIS C N, YOOR HEES J J .**  
Retinoid in the treatment of psoriasis: Menotherapy and combination.  
Dermatol Clinics: 1989; Vol. N° 3, P. 439-454.

- 94. ORFANOS C E.**  
Current development of retinoid therapy with 3 generations of drugs: non aromatic, monoaromatic and polyaromatic retinoids.  
Curr. Prob. Dermatol: 1985; Vol. 10, P. 38-62.
- 95. SIGAL M, AUFFRET N.**  
Rétinoïdes : Pharmacologie, effets biologiques, mécanisme d'action, et perspectives d'avenir.  
Ann Dermatol Venereol: 1986; Vol 113, P. 1109-1121.
- 96. Thacher S, Vasudevan J, Chandraratna L.**  
Therapeutic applications for ligands of retinoids receptors.  
Curr Pharm Res 2000;6:25-8.
- 97. LEHUCHE-CEYRAC D, CHASPOUX C, SULIMOVIC L, MOREL P, LEFRANCQ H.**  
Aggravation de l'acné sous isotrétinoïne.  
Ann Dermatol Venereol 1998 ; 125 : 496-9.

## قسم الطبيب

اقسِمُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

أَنْ أُرَاقِبَ اللَّهَ فِي مِهْنَتِي.

وَأَنْ أَصُونَ حَيَاةَ الْإِنْسَانِ فِي كَافَّةِ أَطْوَارِهَا فِي كُلِّ الظُّرُوفِ وَالْأَحْوَالِ

بِإِذْنِ اللَّهِ وَسَعْيِي فِي اسْتِنْقَاذِهَا مِنَ الْهَلَاكِ وَالْمَرَضِ وَالْأَلَمِ وَالْقَلْقِ.

وَأَنْ أَحْفَظَ لِلنَّاسِ كِرَامَتَهُمْ، وَأَسْتُرَ عَوْرَتَهُمْ، وَأَكْتُمَ سِرَّهُمْ.

وَأَنْ أَكُونَ عَلَى الدَّوَامِ مِنْ وَسَائِلِ رَحْمَةِ اللَّهِ،

بِإِذْنِ اللَّهِ رِعَايَتِي الطَّبِيبَةَ لِلْقَرِيبِ وَالْبَعِيدِ، لِلصَّالِحِ وَالطَّالِحِ، وَالصَّدِيقِ وَالْعَدُوِّ.

وَأَنْ أَتَأْبِرَ عَلَى طَلْبِ الْعِلْمِ، أُسَخِّرُهُ لِنَفْعِ الْإِنْسَانِ .. لَا لِأَدَاةٍ.

وَأَنْ أُوقِّرَ مَنْ عَلَّمَنِي، وَأُعَلِّمَ مَنْ يَصْغُرُنِي، وَأَكُونَ أَخًا لِكُلِّ زَمِيلٍ فِي الْمِهْنَةِ الطَّبِيبَةِ

مُتَعَاوِنِينَ عَلَى الْبِرِّ وَالتَّقْوَى.

وَأَنْ تَكُونَ حَيَاتِي مِصْدَاقَ إِيمَانِي فِي سِرِّي وَعَلَانِيَتِي ،

نَفْيَةً مِمَّا يَشِينُهَا تَجَاهَ اللَّهِ وَرَسُولِهِ وَالْمُؤْمِنِينَ.

وَاللَّهِ عَلَى مَا أَقُولُ شَهِيدٌ



جامعة القاضي عياض  
كلية الطب و الصيدلة  
مراكش

أطروحة رقم 63

سنة 2014

**الريتينويد في معالجة حب الشباب:  
المنطق، الخروج عن المألوف والإكراهات  
من خلال التجربة في المستشفى العسكري بمراكش**

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2014/06/23

من طرف

السيد **عبد العزيز أعمار**

المزاداد في 1986/12/30 ب مراكش

**لنيل شهادة الدكتوراه في الطب**

**الكلمات الأساسية:**

حب الشباب – الريتينويد – الفعالية – التأثيرات الجانبية.

**اللجنة**

الرئيس

السيد **س. أمال**

أستاذ في أمراض الجلد

المشرف

السيد **م. بويي**

أستاذ مبرز في أمراض الجلد

الحكام

السيد **ع. بلمكي**

أستاذ في أمراض الدم والبيولوجي

السيد **م. الزياتي**

أستاذ مبرز في الطب الباطني