

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2016

THESE N°: 47

**PLACE ET INDICATIONS DES RETINOIDES
EN DERMATOLOGIE PEDIATRIQUE**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr. Abderrahmane BOUBOUAL

Né le 31 Juillet 1989 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Rétinoïdes – Indications – Effets secondaires – Dermatologie pédiatrique.

JURY

Mr. A. BENTAHILA

Professeur de Pédiatrie

Mme. F. JABOUIRIK

Professeur de Pédiatrie

Mme. S. EL HAMZAOU

Professeur de Microbiologie

Mme. Z. BERNOUSSI

Professeur d'Anatomie Pathologique

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969	: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974	: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981	: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989	: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997	: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003	: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013	: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

<i>Doyen</i>	: Professeur Mohamed ADNAOUI
<i>Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines</i>	Professeur Mohammed AHALLAT
<i>Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération</i>	Professeur Taoufiq DAKKA
<i>Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie</i>	Professeur Jamal TAOUFIK
<i>Secrétaire Général</i>	: Mr. El Hassane AHALLAT

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS

ET PHARMACIENS

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENSALID Younes	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989

Pr. ADNANOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique

Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*

Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie **Inspecteur du SS**
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne

Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Anesthésie Réanimation – **Dir. HMIM**

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur ERSM**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Radiologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
Neurologie – **Doyen Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie

Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. EL MANSARI Omar*
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
Pr. NAITLHO Abdelhamid*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *

Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie

Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHABOUZE Samira
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophthalmologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophthalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophthalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Cardiologie
Ophthalmologie
Ophthalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie

Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Saïd*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. ESSAMRI Wafaa
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou*
Pr. AOUMI Sarra

Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL
Parasitologie

Pr. BAITE Abdelouahed*	Anesthésie réanimation
Pr. BALOUCH Lhousaine*	Biochimie-chimie
Pr. BENZIANE Hamid*	Pharmacie clinique
Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
Pr. CHARKAOUI Naoual*	Pharmacie galénique
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*	Chirurgie générale
Pr. ELABSI Mohamed	Chirurgie générale
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid	Anesthésie réanimation
Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
Pr. GANA Rachid	Neuro chirurgie
Pr. GHARIB Nouredine	Chirurgie plastique et réparatrice
Pr. HADADI Khalid*	Radiothérapie
Pr. ICHOU Mohamed*	Oncologie médicale
Pr. ISMAILI Nadia	Dermatologie
Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*	Anesthésie réanimation
Pr. LOUZI Lhoussain*	Microbiologie
Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
Pr. MAHI Mohamed*	Radiologie
Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
Pr. MASRAR Azlarab	Hématologique
Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
Pr. MRABET Mustapha*	Médecine préventive santé publique et hygiène
Pr. MRANI Saad*	Virologie
Pr. OUZZIF Ez zohra*	Biochimie-chimie
Pr. RABHI Monsef*	Médecine interne
Pr. RADOUANE Bouchaib*	Radiologie
Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
Pr. SEKHSOKH Yessine*	Microbiologie
Pr. SIFAT Hassan*	Radiothérapie
Pr. TABERKANET Mustafa*	Chirurgie vasculaire périphérique
Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*	Chirurgie générale
Pr. TANANE Mansour*	Traumatologie orthopédie
Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
Pr. TOUATI Zakia	Cardiologie

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN	Ophtalmologie
------------------------	---------------

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*	Anesthésie Réanimation
Pr TAHIRI My El Hassan*	Chirurgie Générale

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*	Médecine interne
Pr. AGDR Aomar*	Pédiatre
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*	Chirurgie Générale
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia	Neurologie
Pr. AKHADDAR Ali*	Neuro-chirurgie

Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. AZENDOUR Hicham*
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. ZOUHAIR Said*

Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie
 Microbiologie

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem

Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie

Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. LEZREK Mounir
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSEFFAJ Nadia
Pr. BENSghIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad

Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Immunologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique

Pr. EL JOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologie
Pr. EL KHLouFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryim	Radiologie
Pr. GHANIMI Zineb	Pédiatrie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophthalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. GHOUNDALE Omar*	Urologie
Pr. ZYANI Mohammad*	Médecine Interne

****Enseignants Militaires***

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. BARKYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootechne
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

Mise à jour le 09/01/2015 par le

Service des Ressources Humaines

- 9 JAN 2015



Dédicaces



Je dédie cette thèse à

Mes très Chers Parents, Saadia et Abdelouahed,

*Tous les mots du monde ne sauraient exprimer
l'immense amour que je vous porte, ni la profonde gratitude
que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous
n'avez jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être.*

J'espère avoir répondu aux espoirs que vous avez fondés en moi.

*Je vous rends hommage par ce modeste travail en guise de ma
reconnaissance éternelle et de mon infini amour.*

*Que Dieu tout puissant vous garde et vous procure santé,
bonheur et longue vie pour que vous demeuriez
le flambeau illuminant mon chemin.*

To my Dear Wife, Dovilė,

No words will be enough to fully describe my great love to you.

*Your sacrifices, your kindness and your presence
always meant the world to me.*

*Thank you for giving a meaning to my life and filling
it with happiness and joy.*

To you, Darling, I dedicate this humble work,

Greitai būsime kartu ...

Aš širdyje labai myliu tave, katyte.

A mes chers frères, Ayoub, Hamza, Mohamed et Nouh,

Nulla dedicace ne saurait exprimer ma grande estime.

*Les phrases me manquent en ce moment pour vous exprimer
ma grande reconnaissance et mon admiration profonde.*

*Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur,
de santé et de réussite. Puisse l'amour
et la fraternité nous unissent à jamais.*

A toute la Famille :

*Veillez accepter l'expression de ma profonde gratitude
pour votre soutien, encouragements, et affection.*

*J'espère que vous retrouvez dans la dédicace de ce travail,
le témoignage de mes sentiments sincères
et de mes vœux de santé et de bonheur.*

A mes chers amis :

*Veillez accepter l'expression de mon amour,
ma gratitude pour votre amitié, compréhension et encouragements.*

Je vous souhaite beaucoup de réussite, de bonheur et prospérité.

Remerciements



*A notre maître et président de thèse
Mr. Le Professeur A. BENTAHILA
Professeur de cardio-pédiatrie et chef du service de pédiatrie IV
de l'hôpital d'enfants de Rabat :*

*Vous me faites le grand honneur de bien vouloir accepter
de juger mon travail avec une grande amabilité.*

*Veillez trouver ici, Cher Maître, l'expression de ma respectueuse
considération et ma profonde admiration pour toutes
vos qualités scientifiques et humaines.*

A Notre Maître et Rapporteur de Thèse

Mme. Le Professeur F. JABOUIRIK

*Professeur agrégé de dermato-pédiatrie au service de pédiatrie IV
de l'hôpital d'enfants de Rabat :*

*Vous avez bien voulu me confier ce travail riche d'intérêt
et me guider à chaque étape de sa réalisation.*

Je vous remercie d'avoir veillé à la réalisation de cette thèse.

J'espère avoir mérité votre confiance.

*Vous m'avez toujours réservé le meilleur accueil, malgré
vos obligations professionnelles.*

*Vos encouragements inlassables, votre amabilité,
votre gentillesse méritent toute admiration.*

*Je saisis cette occasion pour vous exprimer ma profonde
gratitude tout en vous témoignant mon respect,
ma vive reconnaissance et ma profonde estime.*

A notre maître et juge

Mme. Le Professeur S. EL HAMZAOUI

*Professeur de microbiologie à la faculté de médecine
et de pharmacie de Rabat :*

Vous me faites l'honneur d'accepter d'être dans le jury de cette thèse.

*Vos qualités professionnelles et la sympathie que vous témoignez
à tous ceux qui vous sollicitent suscitent notre admiration.*

*Permettez-moi de vous exprimer mon profond respect
et ma grande considération.*

A notre maître et juge
Mme. Le Professeur Z. BERNOUSSI
Professeur d'anatomie pathologique à la faculté
de médecine et de pharmacie de Rabat :

J'ai le privilège et l'honneur de vous avoir parmi les membres du jury.

Veillez accepter mes remerciements et mon admiration
pour vos qualités d'enseignant et votre compétence.

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN	: Acide désoxyribonucléique.
AF	: Activation function.
AIB1	: Amplified in breast 1.
ARNm	: Acide ribonucléique messenger.
ATTR	: acide tout-trans-rétinoïque.
CRBP	: cellular retinol binding protein.
CREB	: cAMP-responsive element binding protein.
DHICA	: 5,6-dihydroxyindole-2-carboxylic acid
DSC	: Desmocolline.
DSG	: Desmogléine.
FDA	: Food and Drug Administration.
FGF	: fibroblast growth factor
GM-CSF	: Granulocyte macrophage colony-stimulating factor
HGF	: human growth factor
HMB45	: Human melanoma black 45.
IHC	: Immunohistochimie.
IL-1	: interleukine-1.
JDE	: Jonction dermo-épidermique.
LRAT	: Lécithine rétinol acyltransférase.
ME	: microscopie électronique
MSH	: melanocyte stimulating hormone
PAS	: periodic acid schiff.

PKG : Plakoglobine

PPARc : Peroxisome proliferator-activated receptor

RAR : Récepteurs de l'acide rétinoïque.

RAREs : Retinoic Acid Response Elements.

RBP : retinol binding protein.

RNR : Récepteurs nucléaires de l'acide rétinoïque.

RXR : Récepteurs rétinoïde X.

SA : Semaine d'aménorrhée

SRC1 : Steroid receptor coactivator-1.

STRA6 : Stimulated by retinoic acid 6.

TIF2 : Transcriptional mediators/intermediary factor.

TNF : Tumor necrosis factor

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
HISTORIQUE	4
RAPPELS	7
I. EMBRYOLOGIE DE LA PEAU	8
1. L'épiderme	8
A. Les kératinocytes.....	8
B. Les mélanocytes	10
C. Les cellules de Langerhans	13
D. Les cellules de Merkel.....	13
2. Le derme et l'hypoderme.....	14
3. Les annexes cutanées.....	15
A. Les follicules pileux	15
B. Les glandes sébacées	16
C. Les glandes apocrines	17
D. Les glandes sudoripares.....	17
II. HISTOLOGIE DE LA PEAU NORMALE :	19
1. L'épiderme :	20
A. La couche basale	22
B. La couche spinocellulaire	23
C. La couche granuleuse	24
D. La couche de kératine.....	26
E. La membrane basale	26
F. Les cellules épidermiques non kératinisantes	29
2. Le derme	35
3. L'hypoderme	38

4. Les jonctions	38
A. Les jonctions serrées	39
B. Les jonctions communicantes	39
C. Les jonctions adhérentes	39
D. Les desmosomes.....	40
E. La jonction dermo-épidermique	42
5. Les annexes cutanées.....	43
A. Les follicules pilosébacés	43
B. Les glandes sébacées	46
C. Les glandes sudoripares eccrines	47
D. Les glandes sudoripares apocrines	49
CLASSIFICATION DES RÉTINOÏDES	51
I. RETINOÏDES NATURELS	52
II. RETINOÏDES DE SYNTHÈSE	53
MÉTABOLISME DES RÉTINOÏDES	56
I. TRANSPORT PLASMATIQUE	57
II. MÉTABOLISME INTRACELLULAIRE DES RETINOÏDES	58
1. Schéma d'ensemble	58
2. Voie de synthèse des métabolites actifs	58
3. Récepteurs cytosoliques.....	61
4. Voie d'estérification	62
5. Action sur l'expression des gènes cibles	62
III. PERSPECTIVES	74
ACTION SUR LA PEAU	75
I. ACTION SUR LA DIFFÉRENCIATION ÉPITHÉLIALE	76
1. Sur épiderme normal	76
2. Sur épiderme pathologique	77

II. ACTION AU NIVEAU DU DERME ET SUR L'INFLAMMATION	80
III. MODULATION DES REPOSES IMMUNITAIRES	81
ACTION SUR LES CELLULES NEOPLASIQUES	81
INDICATIONS ET CONDUITE THERAPEUTIQUE	85
I. ACNE	86
1. Rappel clinique.....	86
A. Lésions élémentaires	86
B. Formes cliniques.....	88
2. Traitement	92
A. Traitement topique	92
B. Traitement systémique.....	96
II. ICTHYOSE ET DERMATOSES ICTHYOSIFORMES.....	108
1. Ichtyose lamellaire	109
2. L'érythrodermie ichtyosiforme non bulleuse congénitale.....	114
3. Le bébé collodion	116
4. L'ichtyose Harlequin	118
5. L'hyperkératose épidermolytique	120
III. AUTRES TROUBLES DE KERATINISATION	123
1. La kératodermie palmo-plantaire	123
2. Pityriasis Rubra Pilaire	125
3. La maladie de Darier	128
4. Psoriasis	132
A. Traitement rétinoïde local.....	132
B. Traitement rétinoïde per os	133
IV. AUTRES INDICATIONS	137
CONCLUSION	148
RÉSUMÉS.....	153
RÉFÉRENCES	157



Introduction

Les rétinoïdes représentent l'une des principales avancées en thérapeutique dermatologique dans le présent siècle. Ils sont devenus des outils indispensables pour le traitement de troubles de la kératinisation notamment le psoriasis, l'ichtyose, et l'acné. L'ichtyose et l'acné sont des maladies prédominantes chez les enfants et les adolescents; par conséquent, ils ont trait principalement à la dermatologie pédiatrique. En raison de leurs nombreux effets pharmacologiques, les rétinoïdes sont également parmi les médicaments les plus recherchés perpétuellement, afin de trouver des composés plus efficaces et moins toxiques.

Les rétinoïdes, comme la plupart des nouveaux médicaments "merveilleux", ont des effets indésirables importants en plus de leurs propriétés thérapeutiques, qui peuvent être nuisibles au cours de la croissance et le développement de l'être humain de la gestation à l'adolescence.

Définition des rétinoïdes

Les **rétinoïdes** sont des **dérivés de synthèse de la vitamine A**.

« **Rétinoïde** » est un terme qui dérive du mot **rétinol** qui est le **terme chimique de la vitamine A**. La vitamine A est une vitamine **essentielle à la vie**, elle intervient dans de nombreux processus physiologiques, telles:

- La croissance et différenciation des tissus épithéliaux
- La vision
- La reproduction
- Les fonctions immunitaires

Les rétinoïdes naturels (vitamine A) sont présents dans l'**alimentation** (carottes, œufs, tomates, laitage, viande, lait, foie). Le produit alimentaire naturel est le **carotène**.

Au niveau de l'intestin, le carotène est transformé par **hydroxylation en rétinol** qui est ensuite absorbé par la muqueuse intestinale et circule dans le sang en direction de cellules cibles.

Généralités

La découverte des rétinoïdes, une famille de molécules naturelles ou synthétiques qui dérivent de la vitamine A, a constitué un progrès majeur dans la prise en charge thérapeutique de dermatoses telles que l'acné sévère, le psoriasis et les troubles de kératinisation.

La carence en vitamine A s'exprime dans le tissu cutané par une xérose, une hyperkératose et une métaplasie squameuse des muqueuses. L'analogie de ces manifestations avec certains états pathologiques cutanés a conduit à proposer la vitamine A dans le traitement de diverses dermatoses : acné, psoriasis, ichtyose, maladie de Darier, états précarcinomateux. La nécessité d'utiliser de fortes doses, exposant à des manifestations cliniques d'hypervitaminose A ^[1], qui donne, quand elle se produit sur le mode aigu, des symptômes gravissimes, dont le premier signe est une mauvaise vision dans l'obscurité suivie par une xérophtalmie, des ulcérations cornéennes et d'une cécité. Il peut y avoir aussi une hyperkératose et une peau sèche. Sur le plan chronique, elle donne lieu notamment à une anorexie, des nausées et vomissements, une perte de poids et des douleurs articulaires et osseuses avec un risque accru des fractures.

En plus de ça, la vitamine A n'a pas donné de résultats thérapeutiques satisfaisants, ce qui a conduit à synthétiser puis à développer des dérivés de synthèse (rétinoïdes) à la fois plus efficaces et moins toxiques.



Les rétinoïdes sont des dérivés naturels et synthétiques de la vitamine A ou rétinol. Leur utilisation en thérapie remonte à l'Égypte ancienne, où le foie était utilisé pour traiter la nyctalopie endémique.^[2] Dans l'histoire moderne, Stepp en 1909^[3] découvrit dans le jaune d'œuf un facteur essentiel pour la viabilité de l'embryon, qu'il a appelé la graisse insoluble A.^[2] Drumond en 1920 lui donna le nom de vitamine A.^[3, 4]

Les propriétés antikératosiques de la vitamine A (rétinol) sont connues depuis les années 1930.^[5, 6] En 1949, on montre que l'administration *per os* à fortes doses de rétinyl palmitate (un précurseur du rétinol) diminue la prolifération épidermique, au prix d'une hypervitaminose A. Malheureusement, le rétinylpalmitate s'est avéré inefficace par voie topique. Ses effets cutanés devaient donc être dus à des métabolites non produits localement après application topique. La longue (encore non terminée) recherche des métabolites du rétinol allait débiter. Elle aboutira aux rétinoïdes, dont les relations structurales avec la vitamine A sont de plus en plus éloignées.

La vitamine A acide (acide tout-trans-rétinoïque, ATTR), le métabolite principal du rétinol, fut l'un des premiers rétinoïdes synthétisés (1946). On pensa d'abord que son intérêt principal était cosmétique et un brevet fut déposé en 1962, la décrivant comme un « régénérateur de la peau ». La communauté dermatologique fut d'abord réticente sur ce produit, perçu comme trop irritant. En 1969, les travaux de Kligman montrant sa grande efficacité dans l'acné vulgaire et précisant son mode d'action l'amènèrent « sous les feux de la rampe » : c'était en effet le premier traitement local vraiment efficace de l'acné vulgaire. Son mode d'action dans les maladies de la kératinisation était également décrit, permettant de rejeter l'hypothèse alors en vogue : les effets cutanés de la vitamine A acide résultent simplement de son effet irritant.

L'ATTR par voie systémique se révélait en revanche décevant en raison d'effets secondaires jugés à l'époque trop importants et les recherches portant sur d'autres rétinoïdes moins toxiques par voie générale commencèrent. Elles aboutirent d'abord à l'isotrétinoïne et à l'étrétinate (respectivement Roaccutane[®] et Tigason[®]), qui ont bouleversé le traitement des acnés graves et du psoriasis. L'ironie veut que les années 1990 soient marquées par un regain majeur pour l'ATTR par voie systémique dans la leucémie à promyélocytes et, à un degré moindre, dans la maladie de Kaposi du SIDA. [7] Il n'apparaît plus, à nos yeux habitués aux rétinoïdes synthétiques systémiques, comme vraiment toxique.

Un progrès majeur a été la description du mode d'action nucléaire et la découverte en 1987 des récepteurs nucléaires de l'acide rétinoïque (RNR). L'industrie tenta progressivement de cibler de plus en plus finement (en termes de spécificité d'action et d'amélioration de la tolérance) à l'aide de différents modèles animaux et in vitro, puis en s'aidant de la connaissance de ces récepteurs. Ils sont séparés en deux familles : les récepteurs de l'acide rétinoïque (RAR), dont le ligand naturel est l'acide rétinoïque et les RXR dont le ligand naturel est l'acide 9-*cis*-rétinoïque. D'innombrables rétinoïdes ont été synthétisés dont quelques-uns ont acquis le statut de médicament. Afin d'améliorer leur efficacité, des technologies innovantes permettent de nouvelles formulations, et ainsi d'augmenter les concentrations des agents actifs et d'améliorer la tolérance et donc une meilleure adhésion au traitement. [8, 9, 10]



I. EMBRYOLOGIE DE LA PEAU [11]

La peau est constituée de trois couches qui sont essentiellement l'épiderme, le derme et l'hypoderme qui est souvent appelé les tissus sous cutané. Ces différentes couches sont peuplées par des cellules spécialisées. Les couches formant la peau et les différentes cellules qui y siègent n'ont pas toujours la même origine embryologique.

1. L'épiderme

L'épiderme est formé essentiellement de kératinocytes. On y retrouve également les mélanocytes, des cellules de Langerhans, et des cellules de Merkel.

A. Les kératinocytes

L'ectoblaste est à l'origine de la plupart des cellules de l'épiderme. A l'origine il n'est constitué que d'une seule assise cellulaire qui va proliférer après la neurulation pour former une nouvelle couche, externe, appelé périoderme. La couche basale proliférative prend ainsi le nom de couche basale. Les cellules du périoderme desquament progressivement dans le liquide amniotique jusqu'à disparaître à 21 semaines. A la onzième semaine, la prolifération de la couche basale donne une couche intermédiaire, juste en dessous de l'épiderme, qui sera le précurseur des trois couches externes de l'épiderme à maturité et la couche basale prend désormais le nom de *stratum germinatum* qui assurera le renouvellement des cellules de l'épiderme durant toute la vie. La couche intermédiaire est riche en kératinocytes qui produisent une protéine caractéristique de l'épiderme qui est la kératine. Au début du cinquième mois la couche intermédiaire est remplacée par les trois couches de kératinocytes qui sont le *stratum spinosum*, interne, le *stratum granulosum*, intermédiaire, et le *stratum corneum*, externe. Les cellules du stroma germinatif sont les seuls à se diviser.

Différents facteurs maintiennent un équilibre entre la production et la différenciation des cellules de l'épiderme. Parmi ces facteurs on note l'*epidermal growth factor*, les *transforming growth factor* α et β , le *keratin growth factor*, le calcium, l'acide rétinoïque et les interleukines cytokines IL-1 α et IL-6. Un dérèglement de ce système entraîne des troubles de la prolifération de la peau.

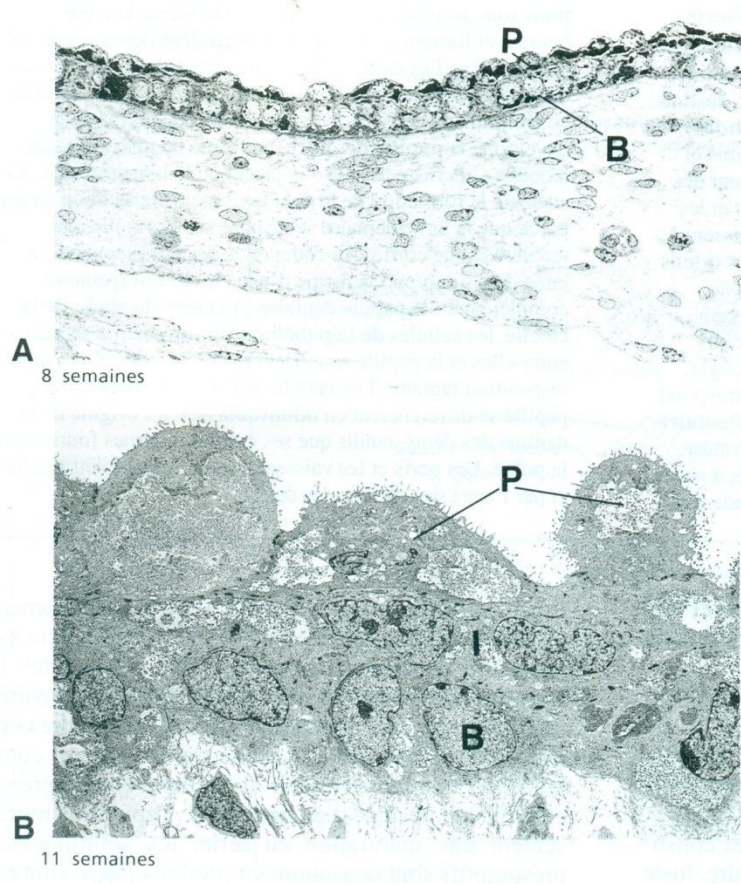


Figure1 : différenciation de l'ectoblaste en épiderme primitif

- A. A 8 semaines : Prolifération de l'ectoblaste superficiel pour constituer le périoderme (P) et la couche proliférative est appelée couche basale
- B. A 11 semaines : la couche basale produit la couche intermédiaire (I) alors que la couche externe, complète mais irrégulière est apparente.

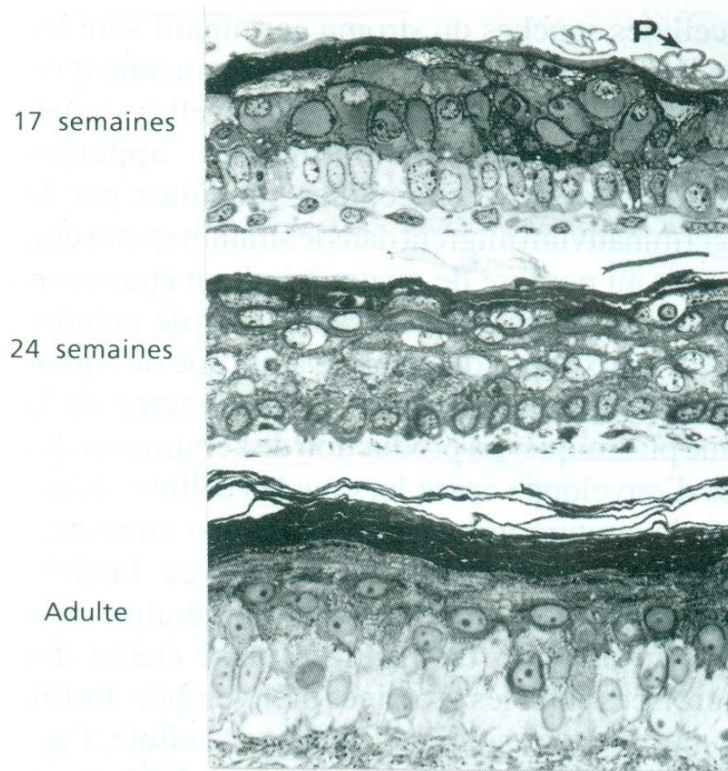


Figure 2 : différenciation de l'épiderme à maturité

B. Les mélanocytes

Les mélanocytes se différencient à partir de la crête neurale qui se détache du tube neural, au cours de la sixième semaine et migrent dans l'épiderme en développement. Leur nombre va en décroissant. Il s'associe aux follicules pileux en formation où leur fonction est de pigmenter les poils et les cheveux. Leur rôle est de protéger la peau contre les radiations solaires.

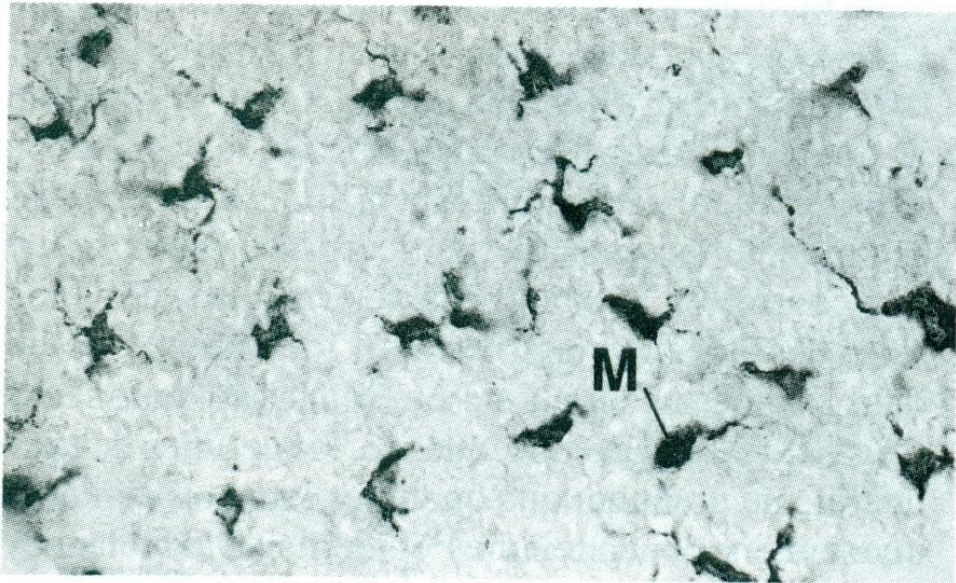


Figure 3 : les mélanocytes au niveau de l'épiderme au cours de la 7eme semaine

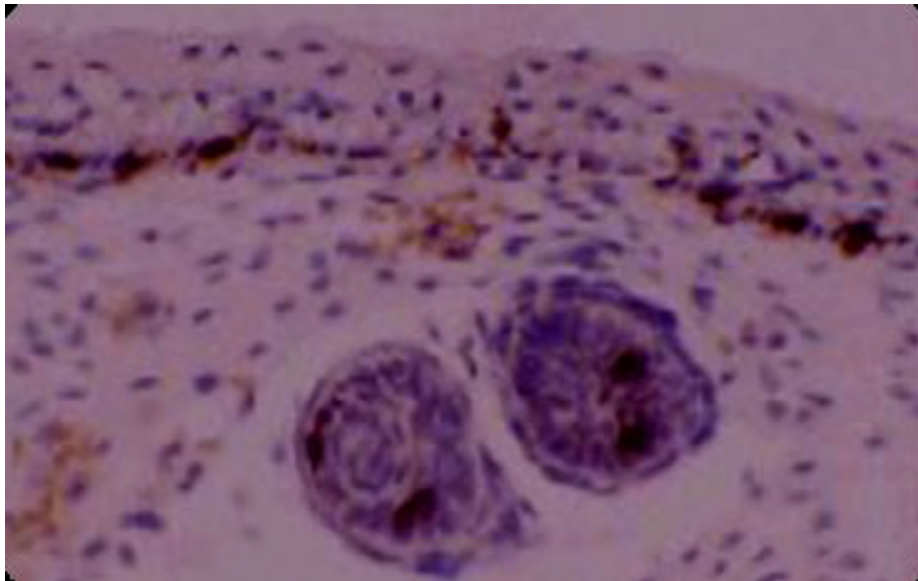


Figure 4 : 14 semaines : les mélanocytes colonisent les follicules pilosébacés (IHC Ac HMB45)

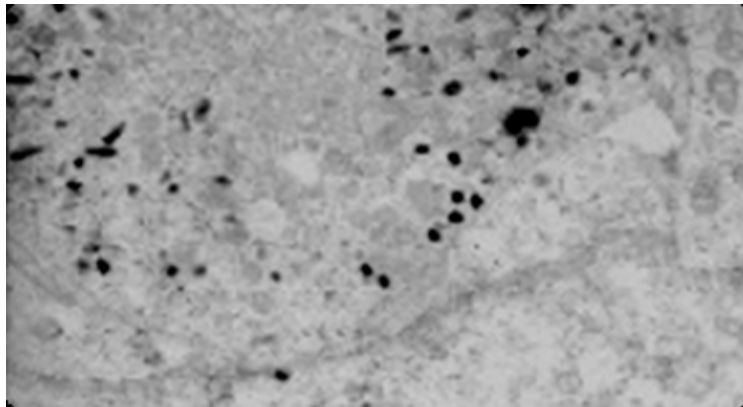


Figure 5 : 21 semaines : les mélanosomes sont bien développés (ME)

Les mélanocytes proviennent des **crêtes neurales**

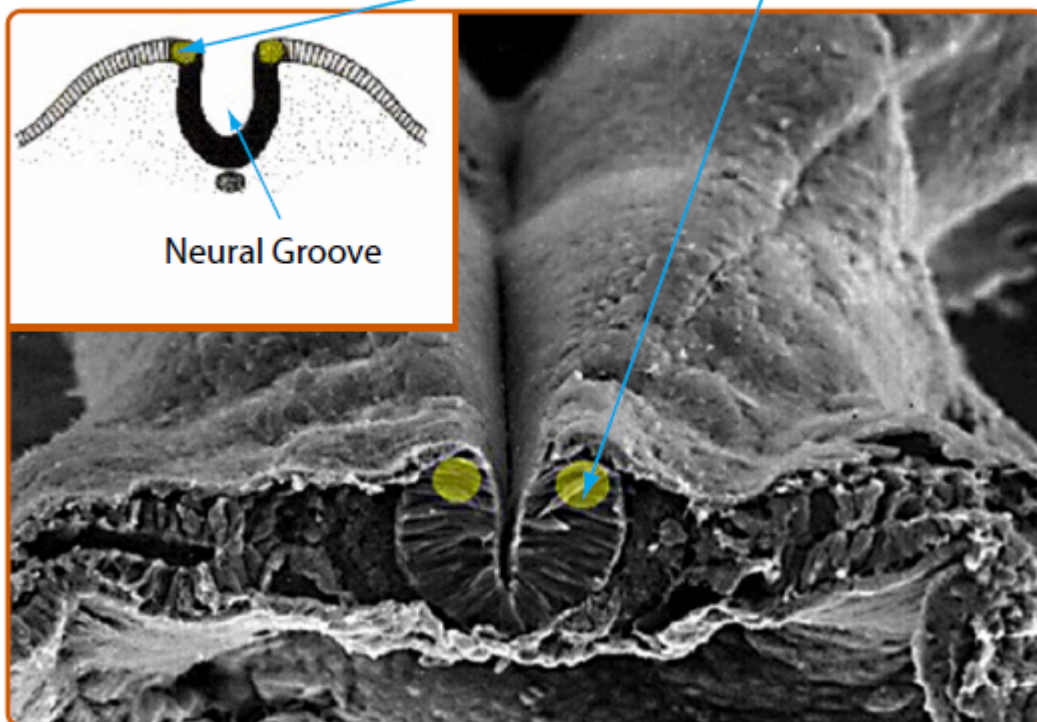


Figure 6: gouttière neurale en microscopie électronique ^[12]

*Neural Groove : Gouttière neurale

C. Les cellules de Langerhans

Les cellules de Langerhans proviennent de la moelle osseuse, sont présentes à partir de la septième semaine et migrent durant toute la vie de manière continue. Elles constituent le système immunitaire de la peau.

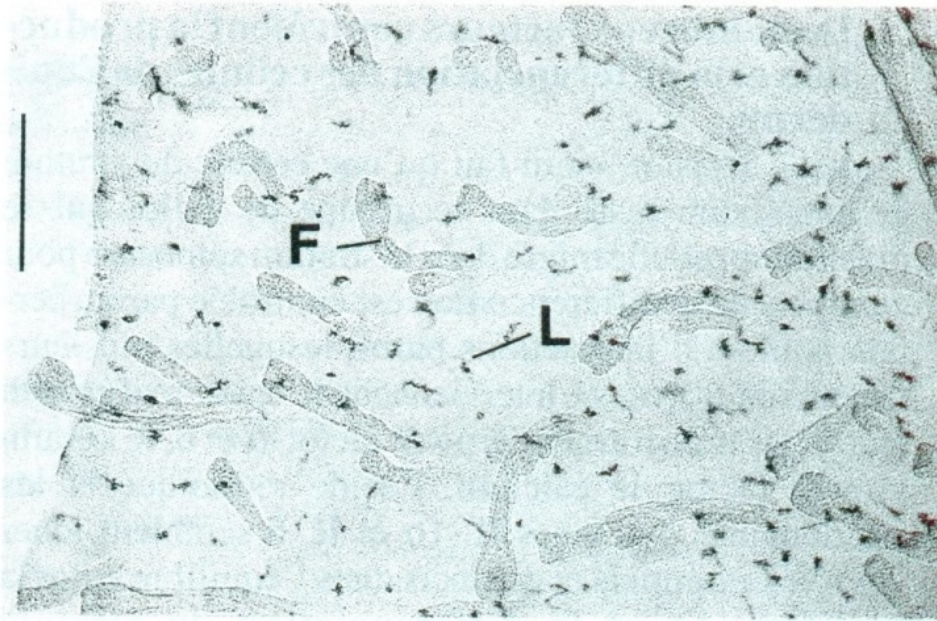


Figure 7 : les cellules de Langerhans (L) et les follicules pileux (F) au niveau de l'épiderme au cours de la 7ème semaine.

D. Les cellules de Merkel

Les cellules de Merkel apparaissent entre la quatrième et la sixième semaine. Elles sont un type modifié de kératinocytes. Elles ne sont présentes qu'au niveau de la partie épaisse des régions palmaires et plantaires où elles agissent comme des mécanorécepteurs barosensibles.

2. Le derme et l'hypoderme

Le **derme** est la couche cutanée sous l'épiderme. Elle contient les vaisseaux sanguins, les follicules pileux, les terminaisons nerveuses, et les récepteurs sensitivo-sensoriels. L'essentiel du derme provient du **mésoblaste** de la somatopleure de la lame latérale mais une partie dérive des dermatomes des somites. Au cours du troisième mois la couche externe du derme en développement prolifère pour donner les papilles dermiques qui feront saillie dans l'épiderme sus jacent. Cette région superficielle formera la **couche papillaire** alors que l'épais matelas dense sous-jacent de tissus conjonctif est appelé la **couche réticulaire**.

Le derme acquiert sa constitution finale entre le deuxième et le troisième trimestre bien qu'il soit mince à la naissance s'épaississe au cours de l'enfance.

Les vaisseaux sanguins se forment au cours de la quatrième semaine dans le mésenchyme sous-cutané en dessous du derme en constitution. Des collatérales de ces vaisseaux suivent les nerfs et pénètrent dans la couche papillaire pour s'associer dans le follicule pileux.

La peau du nouveau-né contient vingt fois plus de vaisseaux sanguins que ce que requiert son propre métabolisme ; cet excès est nécessaire à la thermorégulation. Tout le système sera réorganisé durant les premières semaines de vie.

Le système de crête et de sillon présent au niveau de la peau provient des papilles dermiques. Il se développe au cours de la onzième et de la douzième semaine. Il a un aspect de boucles et de spirales au niveau de la paume et de la plante des pieds, et de toile d'araignée au niveau de la partie supérieure du tronc.

3. Les annexes cutanées

Les annexes cutanées sont représentées essentiellement par les follicules pileux, les glandes sébacées et les glandes sudoripares.

A. Les follicules pileux

Le follicule pileux est formé à la fois par l'épiderme et le derme. Il apparaît d'abord comme un petit amas de cellules ectoblastiques, le germe du poil qui se situe dans la partie basale de l'épiderme primitif bistratifié. Le germe du poil prolifère pour former un cordon qui s'enfonce dans le derme : le bourgeon pileux. Dans celui-ci la pointe du bourgeon s'aplatit formant le bulbe du poil. Les cellules du derme situé juste en dessous du bulbe forment un petit relief, la papille dermique. La couche proliférative d'ectoblaste qui recouvre la papille dermique à la base du bulbe pileux devient ainsi la matrice germinative qui est responsable de la production de la tige du poil. La prolifération de cette matrice produit des cellules qui subissent un processus spécialisé de kératinisation et qui sont ajoutés à la base de la tige du poil qui par sa croissance est poussée vers l'extérieur, à travers le canal du follicule. Les kératinocytes incorporent le pigment produit par les mélanocytes. Les poils de première génération sont fins et non pigmentés, ils constituent le lanugo qui apparaît vers la douzième semaine et disparaît pour la plupart avant la naissance pour être remplacé par d'autre, plus épais, au cours de la période périnatale. A la puberté sous l'impulsion des hormones sexuelles les fins poils sont remplacés par de plus épais.

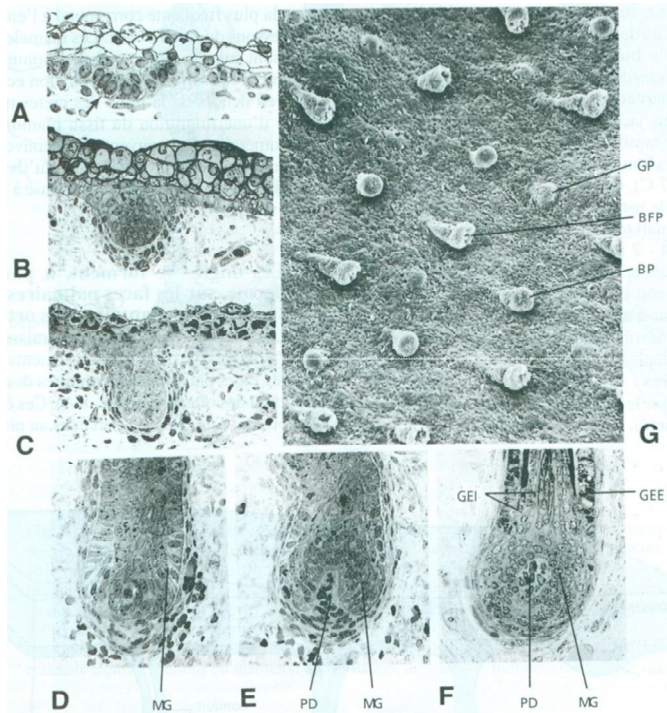


Figure 8 : développement du follicule pileux

A : germe du poil à 80 jours

B : germe du poil allongé

C : bourgeon pileux au cours du second semestre

D-F : développement de la base du follicule à partir du stade de Bourgeon jusqu'à celui du bulbe

B. Les glandes sébacées

Les glandes sébacées élaborent le sébum, huileux qui lubrifie la peau et les poils. Ils se présentent comme des diverticules du follicule pileux, bourgeonnant à partir du versant latéral de la gaine épithéliale environs quatre semaines après que le germe du poil ait commencé à s'allonger. Ce bourgeon s'enfonce dans le derme et se ramifie pour constituer un petit système de conduits qui se terminent par des acini sécréteurs. Les glandes sébacées sont présentes dès le sixième mois au niveau de la face où elles sont très actives en produisant le sébum qui en se mélangeant aux cellules desquamées forment la couche protectrice : le *vernix caseosa*. Après la naissance elles deviennent relativement inactives jusqu'à la puberté où elles recommencent à sécréter sous l'impulsion des stéroïdes sexuels.

C. Les glandes apocrines

Elles se développent en association avec les glandes sébacées. Elles sont présentes pendant la vie fœtale sur la majorité du corps humain, mais durant les derniers mois elles ne persistent qu'à certains endroits comme les aisselles, le mont du pubis, le prépuce, le scrotum et les petites lèvres de la vulve.

D. Les glandes sudoripares

Elles apparaissent pour la première fois à vingt semaines sous forme de bourgeon du stratum germinativum qui s'enfoncent dans le derme pour former des glandes fortement pelotonnées et non ramifiées. Les cellules centrales dégénèrent pour former la lumière de la glande et les cellules périphériques se différencient en deux couches une interne sécrétrice et une externe les cellules myoépithéliales, innervées par les fibres sympathiques et qui se contractent pour expulser la sueur hors de la glande. On observe une agénésie des glandes sudoripares dans une anomalie génétique liée à X : la dysplasie ectodermique hypohidrotique où les enfants sont menacés d'hyperpyrexie potentiellement létale.

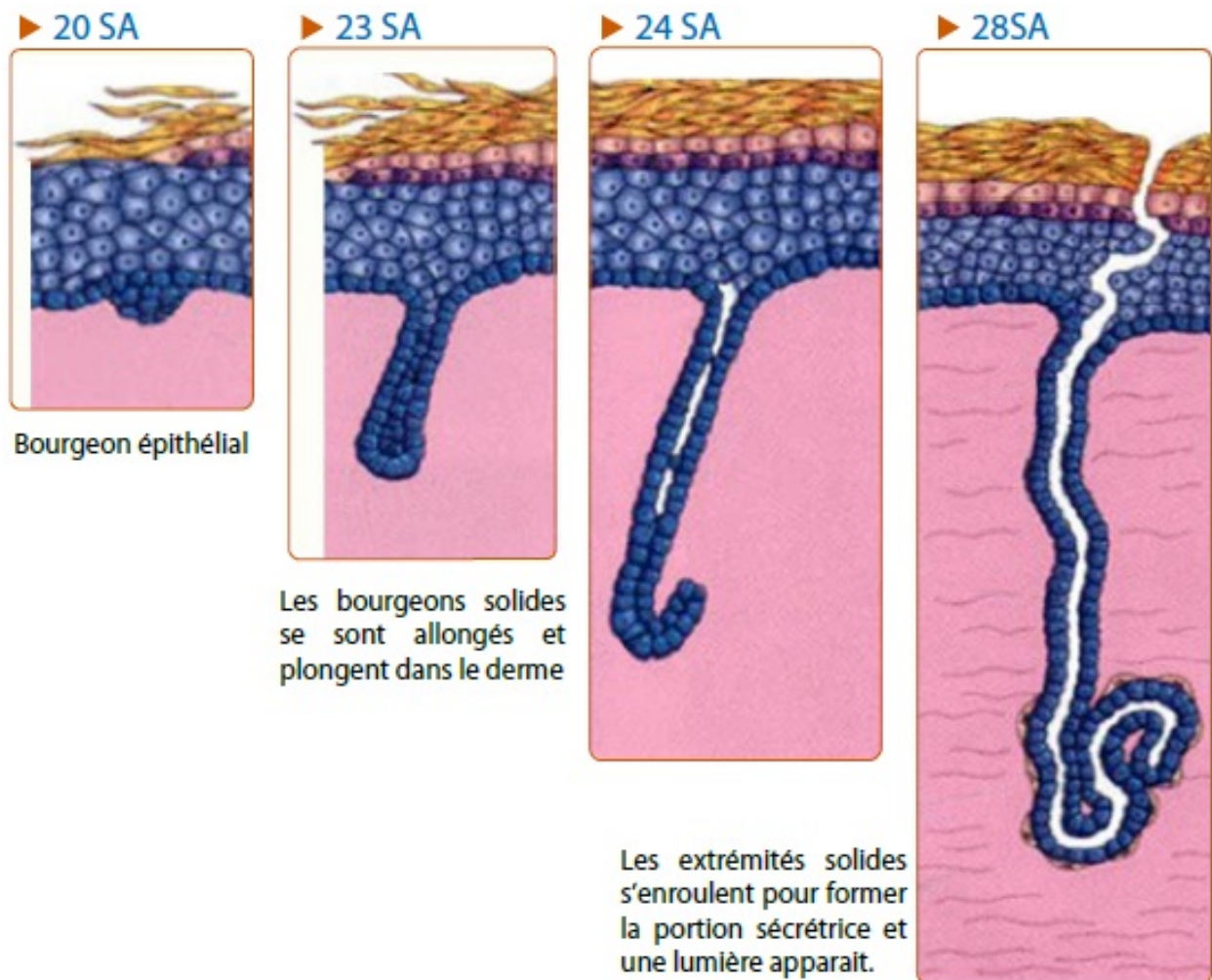


Figure 9 : représentation schématique du développement embryonnaire des glandes sudorales eccrines de la 20^{ème} à la 28^{ème} SA [12]

II. HISTOLOGIE DE LA PEAU NORMALE : [14, 15]

La peau est un organe étendu recouvrant la surface de l'organisme. Sa structure varie selon sa localisation du fait de ses fonctions spécifiques comprenant : la protection contre les agents traumatiques, la thermorégulation, la sensation tactile, la sécrétion de liquide protecteur. Il est constitué de deux couches principales : l'épiderme qui est la couche épithéliale de surface, le derme qui est une couche intermédiaire de soutien fibroblastique, et l'hypoderme aussi appelé tissu sous cutané composé essentiellement de tissus adipeux.

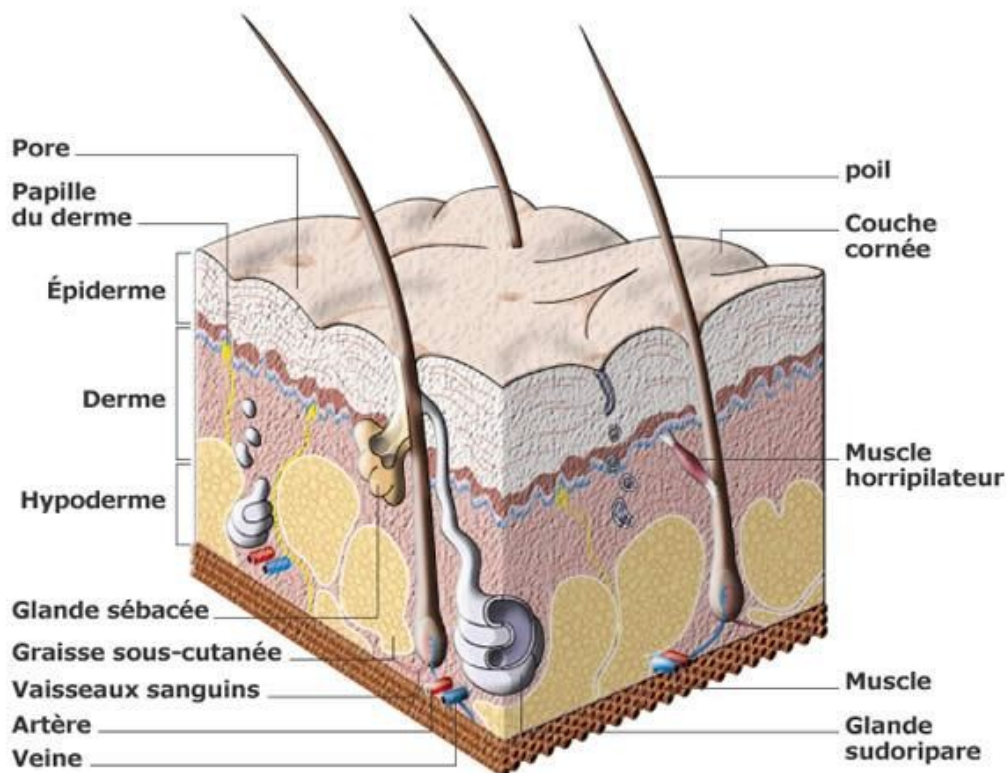


Figure 10 : représentation schématique des différents constituants de la peau

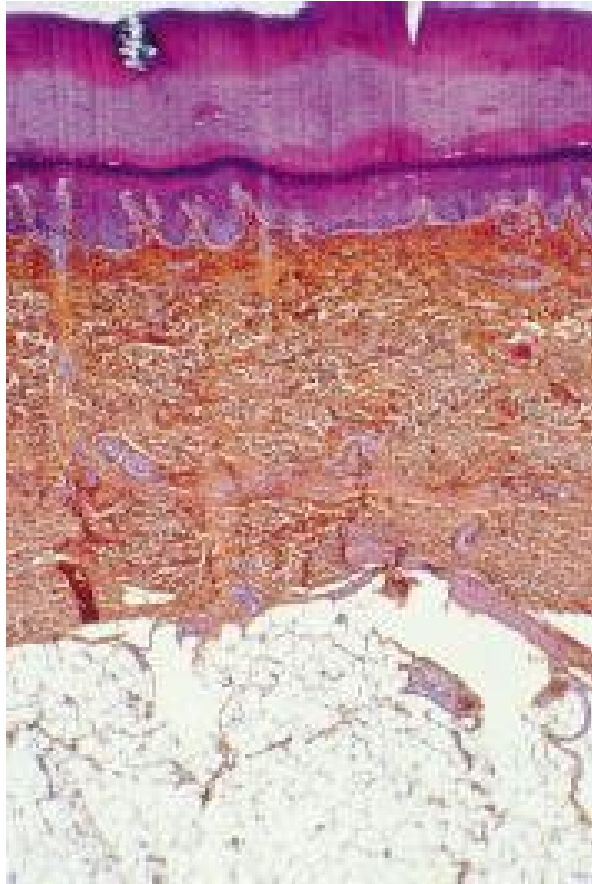


Figure 11 : Trois couches cutanées: épiderme, derme, hypoderme, bien visibles en microscopie (HES×25) sur ce prélèvement réalisé au niveau plantaire (importante couche de kératine ou corne cutanée)

1. L'épiderme :

L'épiderme est la couche la plus superficielle de la peau qui joue le rôle de protecteur en contact avec le milieu extérieur. Il est formé par un épithélium stratifié. Il est formé essentiellement par les kératinocytes qui sont organisés en différentes couches.

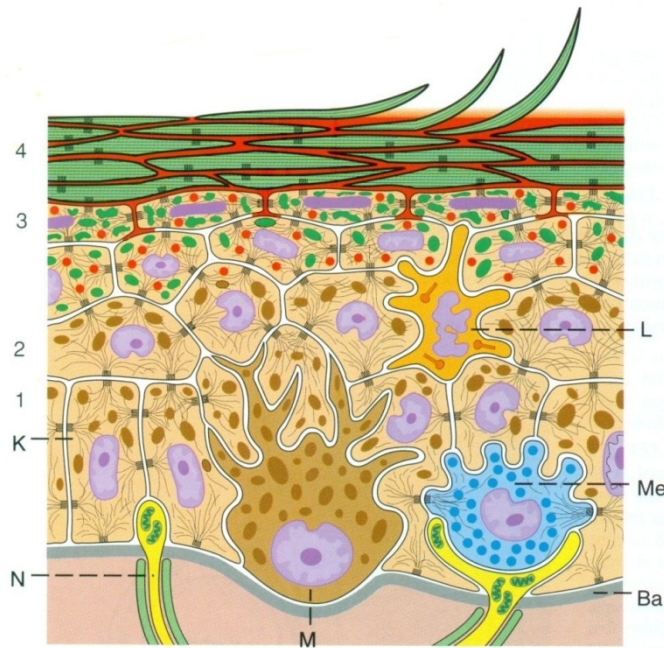


Figure 12 : représentation schématique de l'épiderme avec ses différents types cellulaires régulièrement répartis dans cet épithélium pavimenteux stratifié kératinisé
L : cellules de Langerhans
K : kératinocytes*
M : mélanocytes
Me : cellules de Merkel
Ba : membrane basale
N : fibres nerveuses

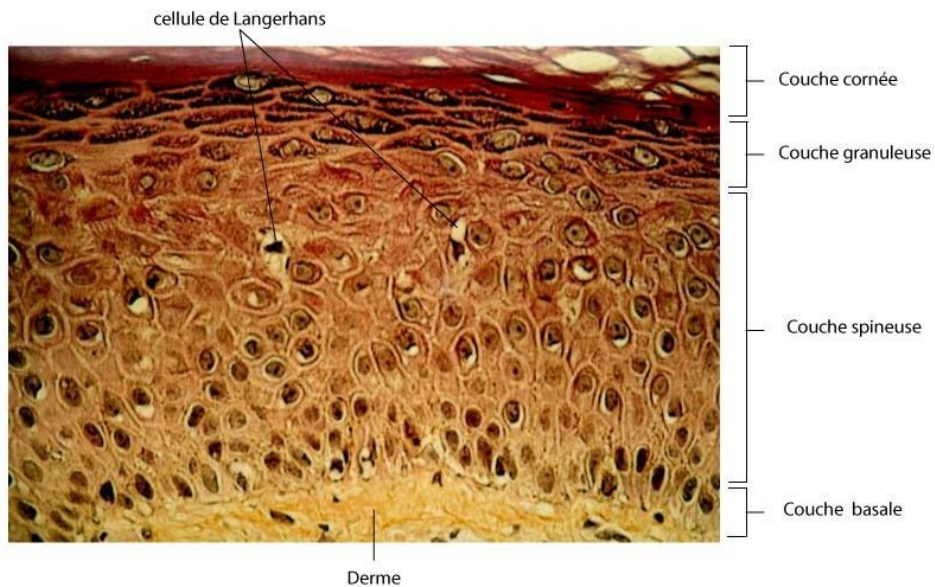


Figure 13 : coupe histologique de l'épiderme montrant les différentes couches cellulaires

A. La couche basale

C'est la couche la plus profonde de l'épiderme. Elle est responsable du renouvellement des kératinocytes. Elle est formée par des cellules cubiques ou cylindriques basses, qui sont reliées entre elle par des desmosomes et à la membrane basale par les hémidesmosomes. Elles possèdent des noyaux ovalaires ou arrondis avec des nucléoles bien visibles et un cytoplasme riche en ribosomes et en mitochondries et quelques tonofilaments. Dans les épidermes pigmentés on peut y observer des grains de mélanine et des lysosomes.

Au niveau de la couche basale on observe des cellules non kératinisantes comme les cellules de Merkel et des mélanocytes.

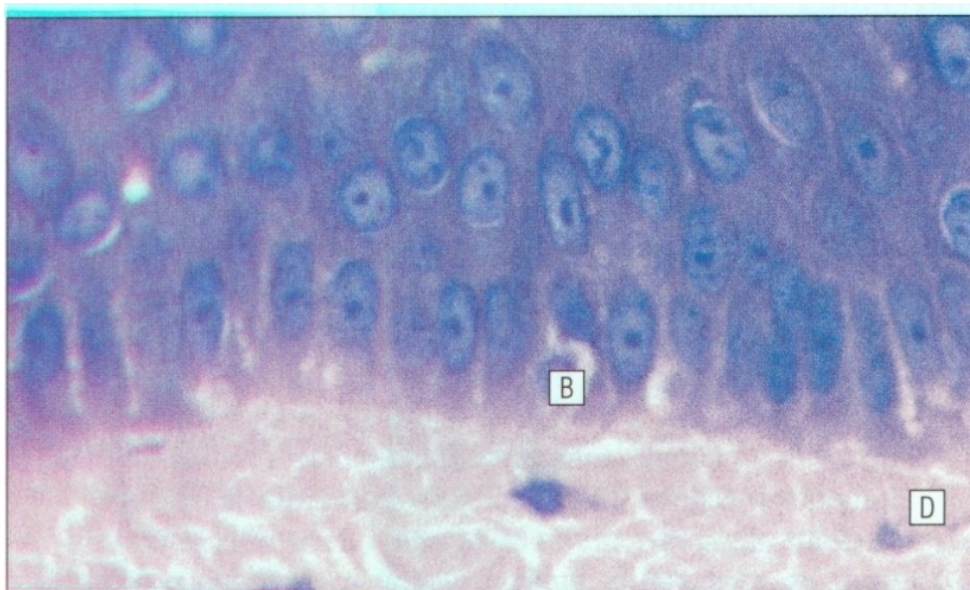


Figure 14 : coupe histologique semi-fine en résine acrylique montrant les cellules basales (B)

B. La couche spinocellulaire

Elle est située immédiatement au-dessus de la couche basale. Il comporte des cellules à épines polyédriques avec un noyau central arrondi et un cytoplasme rosâtre. Elles sont reliées entre elles par un système de ponts intercellulaires se terminant par les desmosomes. Elles ont un cytoplasme riche en tonofilaments particulièrement nombreux dans les projections cytoplasmiques aboutissant aux desmosomes. Les cellules à épines de l'assise superficielle sont aplaties tandis que les plus profondes sont polyédriques. Les interstices séparant les cellules sont occupées en partie par des expansions cytoplasmiques de mélanocytes et de cellules de Langerhans.

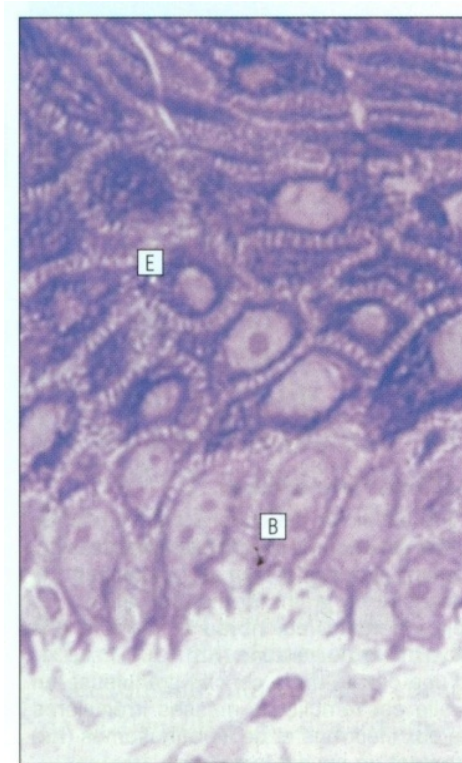


Figure 15 : coupe histologique semi-fine en résine époxy de la couche épineuse montrant les cellules basales (B) et les cellules à épines (E)

C. La couche granuleuse

C'est au niveau de cette couche que sont produites la kératine et les substances hydrophobes. Les kératinocytes granuleux contiennent de petits corps arrondis ou ovalaires : les grains de kératohyaline. Ils contiennent également de nombreux tonofilaments ainsi que de petits kératinosomes arrondis et lamellaires. Dans la couche superficielle, les cellules granuleuses sont aplaties, et la dégénérescence du noyau et du cytoplasme laisse persister les tonofilaments et la kératohyaline qui s'associent pour former la kératine de la couche superficielle acellulaire. Les kératinosomes produisent un complexe glycophospholipidique hydrophobe qui agit comme une colle solidarissant les plaques de kératine une fois les kératinocytes granuleux meurent. Elle rend également la peau imperméable. Mais en cas de contact prolongé avec l'eau elle est éliminée et la kératine absorbe de l'eau et se ramolli.

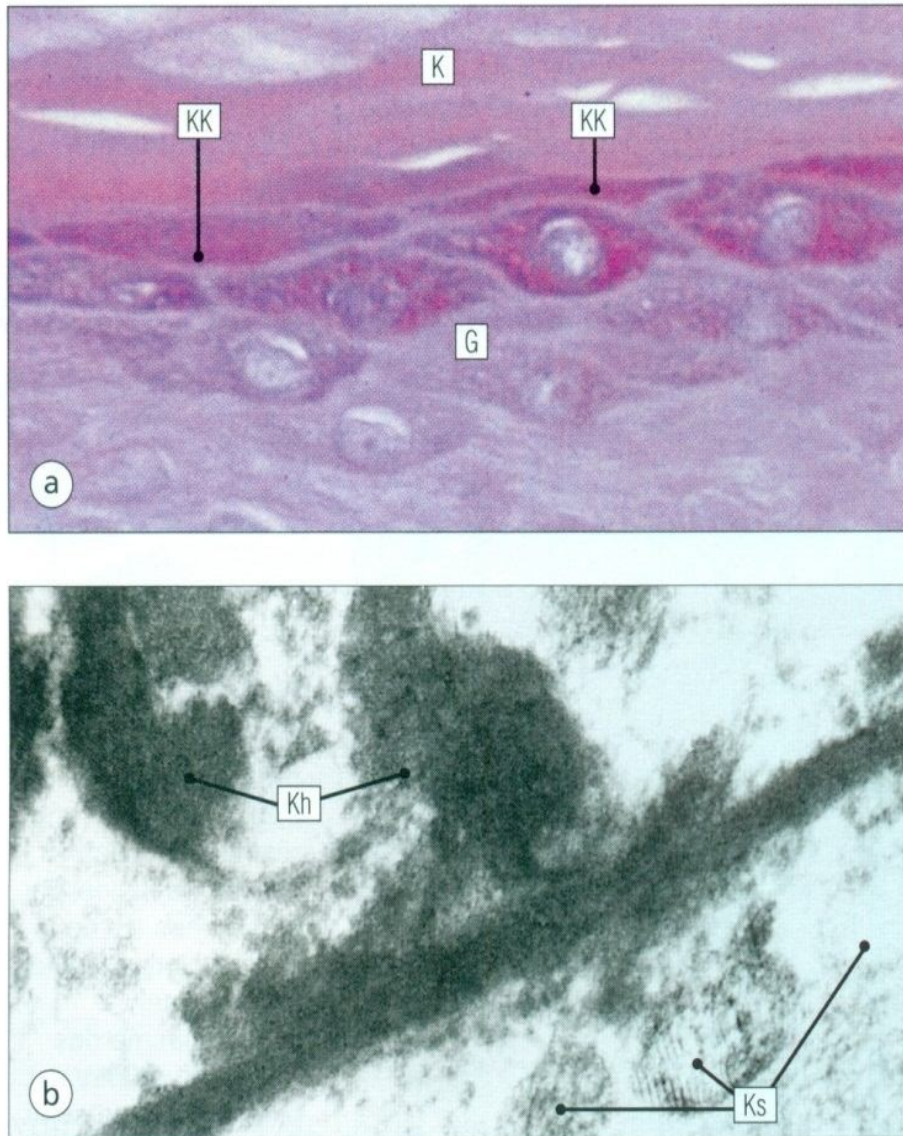


Figure 16 : couche de cellules granuleuses

a) Coupe semi-fine en résine acrylique

b) Coupe en microscope électronique

D. La couche de kératine

Elle est constituée de plaque de kératine aplaties les unes sur les autres pour former la couche épaisse hydrophobe. La couche de kératine à proprement parler, à l'inverse de ce qui est habituellement enseigné est dépourvue de cellules mais est constitué de vestiges cytoplasmiques remplies de kératine. Habituellement la couche de kératine s'épaissit dans les régions cutanées soumises à de fortes contraintes mécaniques comme au niveau de la paume des mains et de la plante des pieds.

Le temps de renouvellement depuis les cellules basales jusqu'à la kératine dépend de la localisation. Habituellement de 40 à 50 jours elle est plus rapide 25 à 30 jours au niveau des zones sollicités comme la plante des pieds et la paume des mains.

Le temps de renouvellement est fortement diminué dans des pathologies comme le psoriasis.

E. La membrane basale

L'épiderme est séparé du derme par une membrane basale qui joue un rôle important. Elle est organisée de façon à empêcher la séparation du derme et de l'épiderme. Elle comporte :

- Les fibres d'ancrage qui relie le derme et l'épiderme à la membrane basale.
- La membrane basale et la membrane plasmique des cellules basales sous-jacentes sont très sinueuses.

- Il existe un système de crête épidermique c'est-à-dire des expansions de l'épiderme au sein du derme très développé au niveau des régions soumises à de fortes tensions.
- La membrane basale présente trois couches principales :
- La *lamina lucida*, d'aspect clair à la microscopie
- La *lamina densa*, dense aux électrons
- La *lamina fibroreticularis* coté dermique au contour mal défini et qui contient la fibronectine en abondance.

Parfois du liquide peut s'accumuler au niveau de la jonction dermo-épidermique formant des bulles basales soit lors d'une anomalie structurale primitive dont la cause la plus classique est une affection héréditaire, l'épidermolyse bulleuse, soit au cours d'une affection inflammatoire comme les pemphigoïdes et les dermatites herpétiformes.

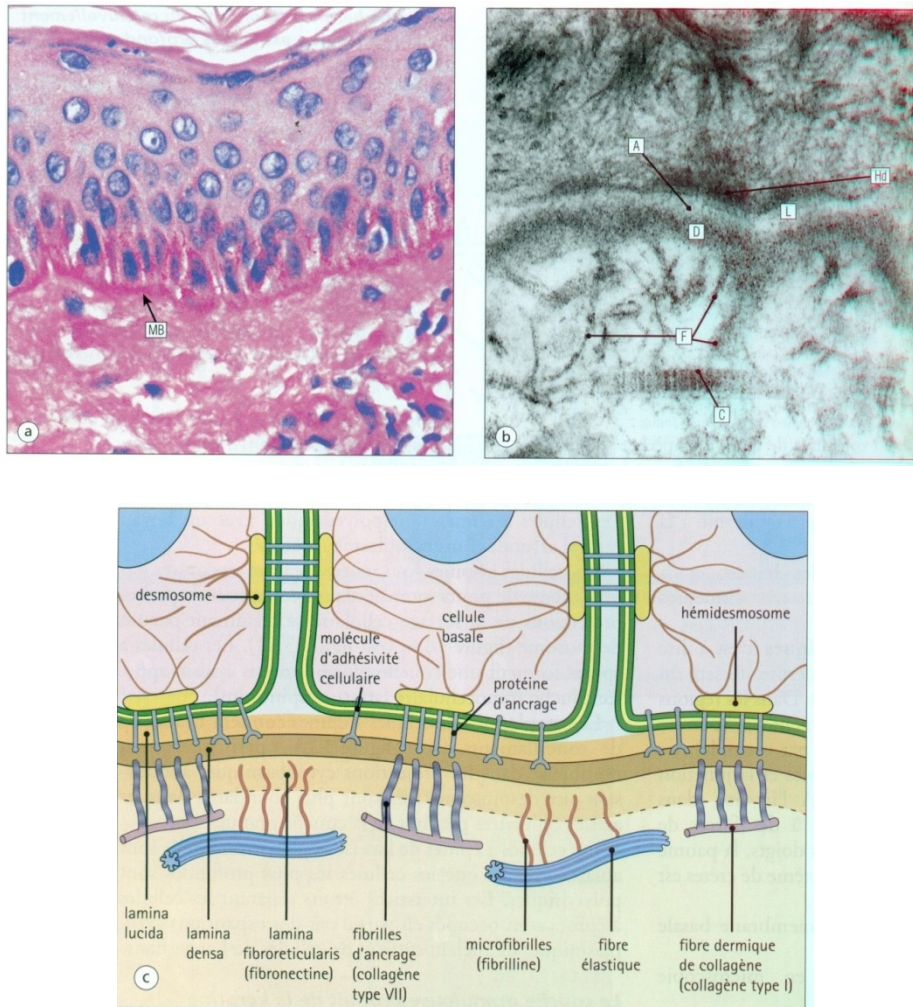


Figure 17 : jonction dermo-épidermique

- a) Microscopie optique : la membrane basale est mise en évidence par la coloration PAS (periodic acid schiff)
- b) Membrane basale en microscopie électronique avec ses trois couches principales.
- c) Représentation schématique de la jonction dermoépidermique montrant les différents constituants de la membrane basale et ses attaches aux cellules basales et aux fibres dermiques

F. Les cellules épidermiques non kératinisantes

Outre les kératinocytes l'épiderme contient d'autres cellules que sont les mélanocytes, les cellules de Langerhans et les cellules de Merkel

- Les mélanocytes :

Les mélanocytes produisent la mélanine. Ils sont en contact avec la membrane basale dans la couche basale des kératinocytes. Ils sont de coloration pale et portent de volumineux noyaux ovoïdes et un cytoplasme abondant qui émet de nombreuses expansions cytoplasmiques s'étendant entre les kératinocytes. Son cytoplasme contient des granules ovoïdes caractéristiques renfermant les pigments de mélanine.

Le nombre de mélanocytes est constant mais leur degré d'activité varie selon chaque individu, ce qui explique les différences de pigmentation cutanée raciale et individuelle.

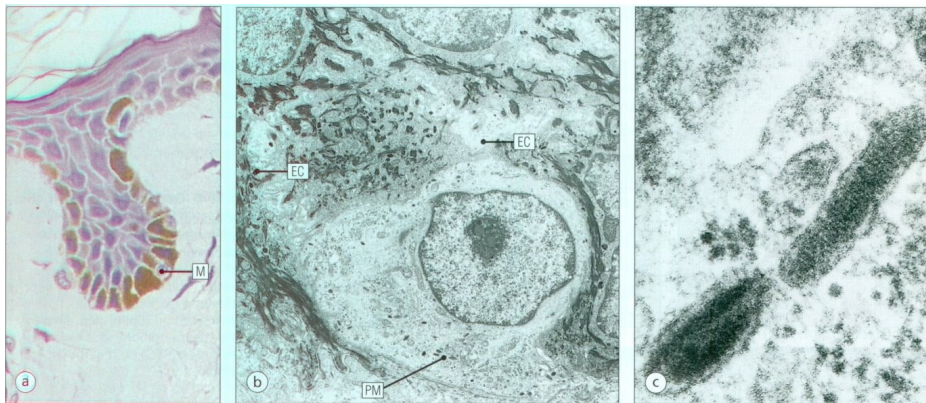


Figure 18 : mélanocyte

- a) Mélanocytes (M) en microscope optique avec cytoplasme clair se distinguant des autres cellules basales riches en pigment
- b) Microscopie électronique : mélanocytes contenant des prémélanosomes (PM) et des mélanosomes avec leur expansion cytoplasmique (EC)

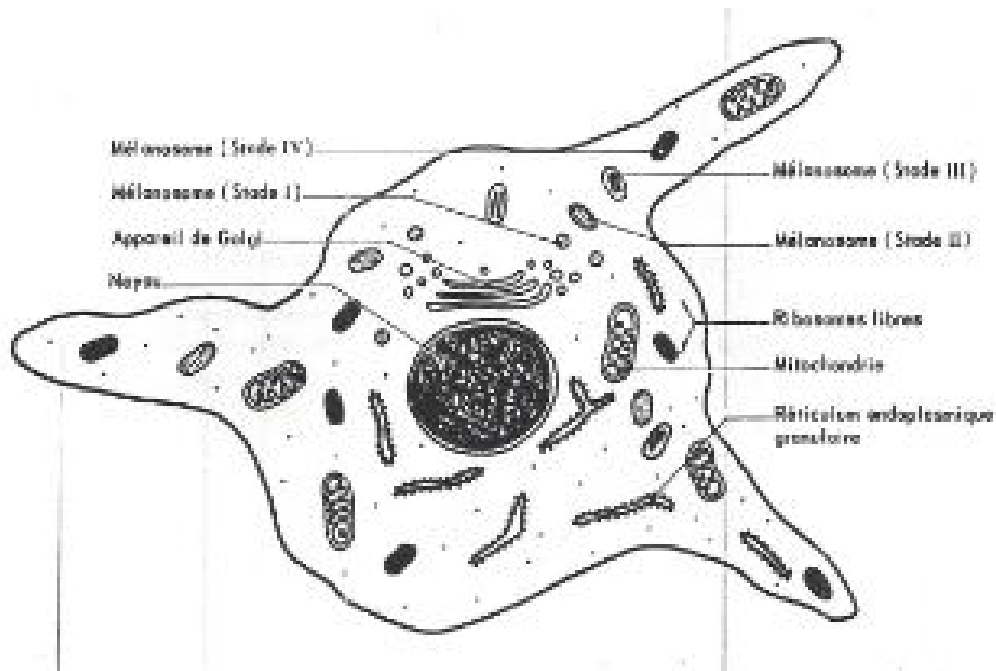


Figure 19 : Schéma de l'ultrastructure d'un mélanocyte. ^[16]

En microscopie optique, les mélanocytes ne sont identifiables qu'avec des colorations argentiques ou par des techniques immunocytochimiques (anticorps anti-protéine S100, par exemple).

La mélanine est le pigment produit par les mélanocytes au niveau d'organites cytoplasmiques, les mélanosomes, ovoïdes mesurant 0.2 à 0.6 μm . Les mélanosomes résultent de la fusion entre des vésicules, contenant de la tyrosinase, de la dopachrome automérase et de la DHICA oxydase, dérivées de l'appareil de Golgi et des vésicules contenant les composants structurels des mélanosomes produits par le réticulum endoplasmique granulaire. Ces organites contiennent un matériel fibrillaire ou lamellaire présentant une périodicité caractéristique.

Quatre stades de différenciation sont classiquement décrits pour les mélanosomes : les stades 1 et 2 correspondant à des organites non mélanisés. Les mélanosomes du stade 1 ont un contenu dont la structure filamentaire est encore assez mal définie. Au contraire, les mélanosomes du stade 2 se remplissent d'une structure interne filamenteuse. La mélanine commence à s'accumuler dans les mélanosomes de type 3. Dans les mélanosomes de type 4, l'accumulation de pigment est telle que la structure interne n'y est plus visible. La synthèse de la mélanine est soumise à des régulations complexes, en particulier par des hormones et des cytokines (alpha-MSH, FGF basique, HGF, insuline) ainsi que par certaines prostaglandines. La mélanine est, en grande partie, responsable de la couleur de la peau et des phanères. Les mélanocytes synthétisent de nombreuses cytokines (IL 1-alpha, IL 1-beta, IL 3, IL 6, TNF-alpha, GM-CSF). Le nombre de mélanocytes varie selon la localisation des régions cutanées chez un même individu. Par contre, leur nombre est sensiblement identique dans toutes les populations humaines (caucasiennes, négroïdes et mongoloïdes), la différence de couleur s'explique par la qualité et la quantité de pigments que ces cellules produisent.

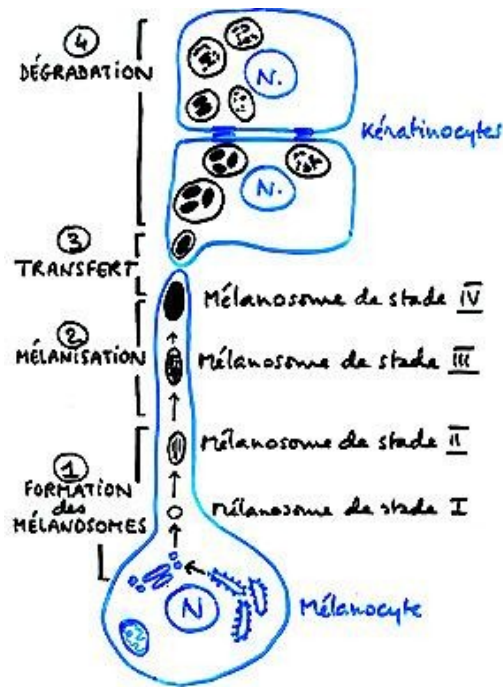


Figure 20: Pigmentation de l'épiderme ^[17]

- Les cellules de Langerhans :

Les cellules de Langerhans sont plus nombreuses au niveau de la couche des cellules à épines. Elles jouent un rôle immunitaire important en reconnaissant les antigènes. Ce sont des cellules à noyau ovoïde pale entouré d'un cytoplasme clair qui émet des expansions entre les kératinocytes. Leur cytoplasme contient de nombreuses granulations en forme de bâtonnets : les granules de Birbeck.

Au niveau de la peau saine, on ne rencontre pas beaucoup de cellules de Langerhans. Leur nombre augmente considérablement dans des pathologies inflammatoires chroniques en particulier allergique ou immune notamment la dermatite atopique.

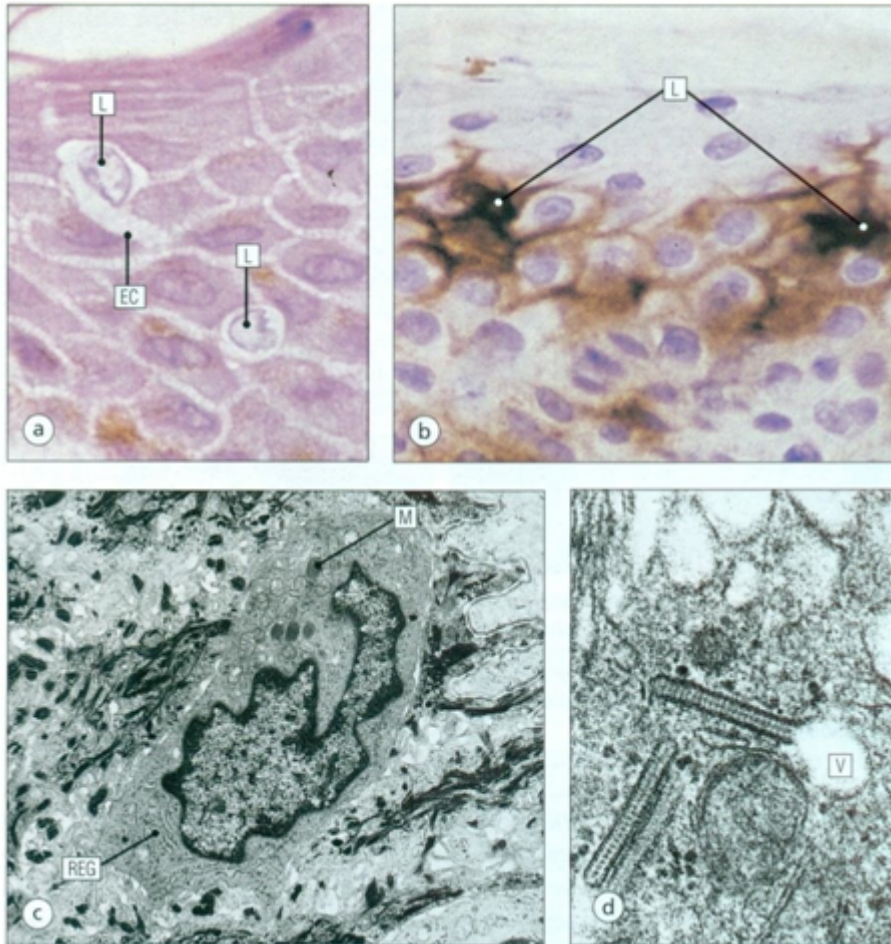


Figure 21 : cellules de Langerhans

- a) Coupe de résine colorée à l'hématoxyline éosine montrant les cellules de Langerhans (L) avec leur expansion cytoplasmique (EC) en microscopie optique
- b) Cellules de Langerhans (L) portant les marqueurs CD1 mise en évidence par l'immunoperoxydase
- c) Cellule de Langerhans en microscopie électronique possédant un noyau irrégulier avec de nombreuses mitochondries (M) des lysosomes et un réticulum endoplasmique granuleux (REG)

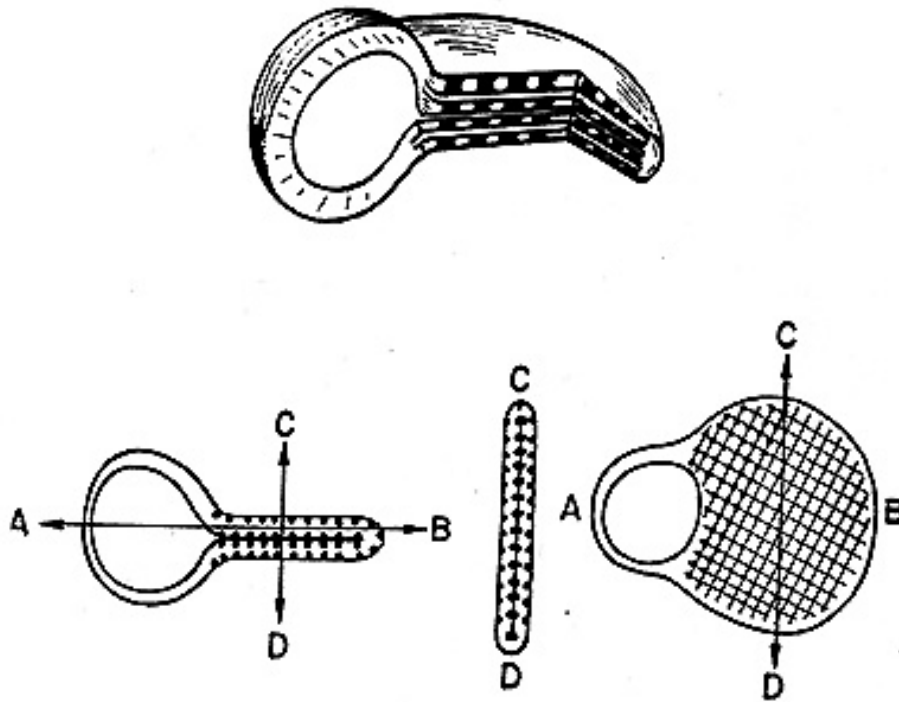


Figure 22 : Granules de Birberck dans les cellules de Langerhans (ME) ^[18]

- Les cellules de Merkel :

Les cellules de Merkel ressemblent aux mélanocytes au microscope optique mais au niveau du microscope électronique on peut mettre en évidence des granulations cytoplasmiques arrondies limitées par une membrane. Elles sont peu abondantes et difficiles à mettre en évidence au niveau de la peau normale. Ils jouent le rôle de récepteur sensible de l'épiderme. Elles font synapse au niveau des terminaisons nerveuses périphériques et présentent des desmosomes les reliant à des kératinocytes.

Elles sont soit dispersé soit regroupées en amas. Ces derniers correspondent vraisemblablement à des récepteurs tactiles.

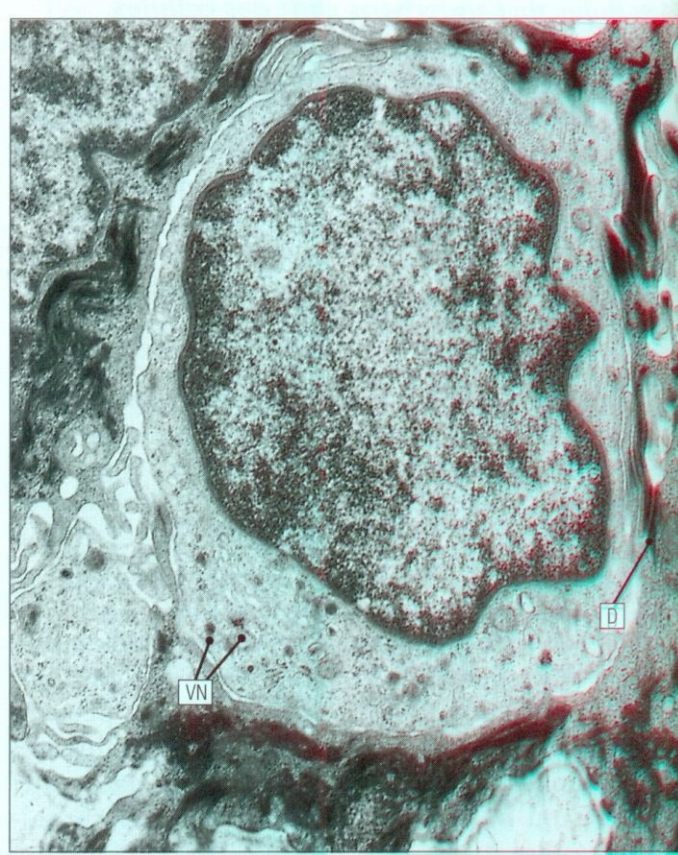


Figure 23 : Cellule de Merkel en microscopie électronique avec des vésicules neuroendocrines (VN)

2. Le derme

Il constitue le tissu de soutien sur lequel se repose l'épiderme. On y trouve les annexes cutanées, les réseaux vasculaire, nerveux et lymphatique. Il est constitué de :

- De fibroblastes, fibrocytes et leur produit de sécrétion
- De fibres de collagène et élastiques
- D'une matrice riche en glycoaminoglycanes
- De vaisseaux sanguins et de nerfs

- De rares macrophages, lymphocytes et mastocytes

Il comporte deux parties :

- Le derme papillaire fin en contact avec l'épiderme. Il contient moins de fibre de collagène, d'élastine mais plus de matrice extracellulaire. Il contient de petits vaisseaux de type capillaire et des fins rameaux et terminaisons nerveuses.

- Le derme réticulaire plus épais avec de nombreuses fibres de collagène et d'élastine. Il contient les vaisseaux sanguins et lymphatiques ainsi que les nerfs de la peau.

Le derme contient le réseau vasculaire de la peau qui provient de vaisseaux plus volumineux qui se situent au niveau de l'hypoderme. Le réseau vasculaire se divise en deux plexus un profond et un superficiel. A noter qu'aucun vaisseau ne pénètre dans l'épiderme. Il contient également de nombreuses anastomoses artério-veineuses qui joue un rôle important dans le débit sanguin et de fait dans la thermorégulation.

Il contient également le réseau nerveux cutané qui comprend :

- Un important réseau amyélinique provenant du système nerveux autonome sympathique qui contrôle les annexes cutanés et les débits vasculaires.
- Un système myélinisé et myélinisé appartenant au système nerveux sensitif.

La détection des sensations cutanées font intervenir :

- Les terminaisons nerveuses libres pour la douleur et la température
- Les corpuscules de Pacini pour la pression et les vibrations
- Les corpuscules de Meissner pour le toucher
- Les cellules de Merkel qui sont des récepteurs tactiles d'adaptation lente

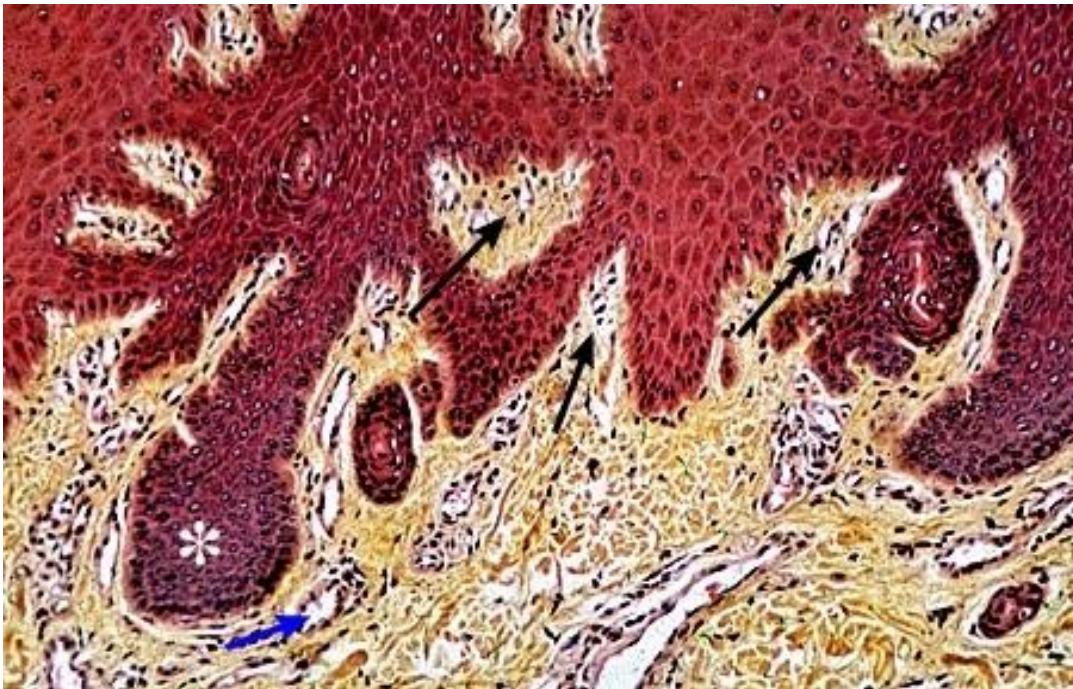


Figure 24: Coupe du derme ^[17]

Astérisque blanc : crête épidermique.

Flèches noires : papilles dermiques.

Flèche bleue : unité sécrétant.

3. L'hypoderme

L'hypoderme est essentiellement constitué par du tissu adipeux qui est cloisonné par des septums fibreux et contient les gros vaisseaux et nerfs qui drainent le derme sus-jacent. Il joue le rôle de stock alimentaire et d'absorbeur de choc. Il peut contenir des expansions d'annexes cutanées.

4. Les jonctions

Bien que la couche cornée soit considérée comme responsable de la fonction de barrière de l'épiderme, il est important de noter que différents types de jonctions sont responsables de l'adhésion et de la cohésion intercellulaire dans l'épiderme et participent donc à des degrés divers au maintien de cette fonction de barrière. Ce sont les jonctions serrées, les jonctions communicantes, les jonctions adhérentes, les desmosomes et les hémidesmosomes.

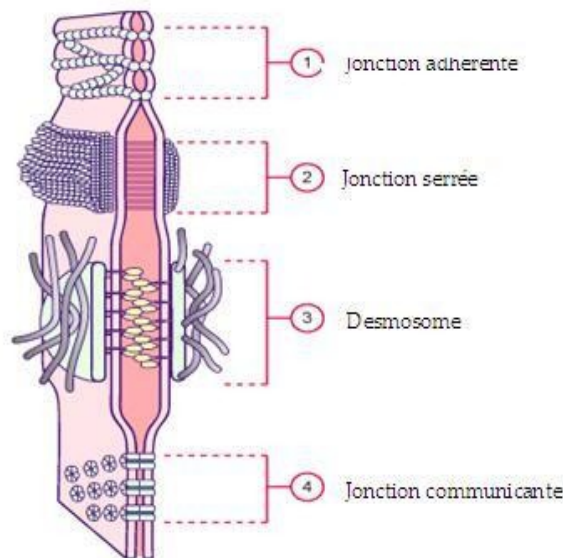


Figure 25: Les différents types de jonctions cellulaires présentes dans l'épiderme ^[19]

A. Les jonctions serrées

Ce sont des jonctions intercellulaires qui permettent de connecter les cellules entre elles, de contrôler le transit moléculaire entre ces cellules et de séparer les lipides des pôles apicaux et basolatéraux. Dans l'épiderme, ces structures sont localisées dans la couche granuleuse et ont également un rôle dans le maintien de la fonction de barrière entre l'intérieur de l'organisme et l'extérieur en évitant les pertes hydriques. [20]

B. Les jonctions communicantes (gap junctions)

Elles sont constituées de protéines transmembranaires, les connexines, qui s'organisent en complexes hexamériques (les connexons) afin de former des pores de 2 nm entre deux cellules adjacentes. Elles permettent le passage intercellulaire d'ions et de petites molécules, mais assurent également un couplage électrique entre les cellules.

La connexine 43 est la plus fortement exprimée dans l'épiderme. Des souris invalidées pour le gène codant pour la région « C-terminale » de cette protéine présentent des déficits de barrière épidermique et une altération du métabolisme de la filaggrine. [21]

C. Les jonctions adhérentes (zonula adherens)

Elles sont formées d'une protéine transmembranaire, la cadhérine et de différentes protéines adaptatrices associées au cytosquelette d'actine. Ces jonctions assurent l'étanchéité entre les épithéliums.

D. Les desmosomes (macula adherens)

Comme les jonctions adhérentes, les desmosomes appartiennent à la famille des jonctions d'ancrage. Ils permettent de fixer solidement deux cellules épithéliales adjacentes et participent à la cohésion tissulaire en permettant l'ancrage des filaments intermédiaires de kératines de deux kératinocytes voisins en un même point d'adhésion. Ils sont présents dans toutes les couches épidermiques, et prennent le nom de cornéodesmosomes dans la couche cornée.^[22] Les desmosomes sont des structures moléculaires complexes organisées autour de glycoprotéines transmembranaires et les cadhérines desmosomales. Les domaines extracellulaires des cadhérines sont situés dans l'espace intercellulaire desmosomal pour assurer l'adhésion entre les cellules voisines. La partie intracellulaire de ces protéines est associée aux plaques desmosomales où sont présentes de nombreuses protéines cytoplasmiques et où s'insèrent les filaments intermédiaires de kératines.

Les principales protéines de la plaque desmosomale appartiennent à deux grandes familles : la famille armadillo et la famille des plakines.

Les membres de la famille armadillo sont la plakoglobine (PKG), une molécule adaptatrice liant les cadhérines, (desmocollines (DSC) et desmoglénines (DSG) qui sont des glycoprotéines calcium dépendant.), à des protéines de plaque, et les plakoglobines (PKP).

La famille des plakines est principalement représentée par les desmoplakines (DP), responsables de la liaison entre les protéines armadillo et les filaments intermédiaires de kératines, l'envoplakine et la périplakine.^[22]

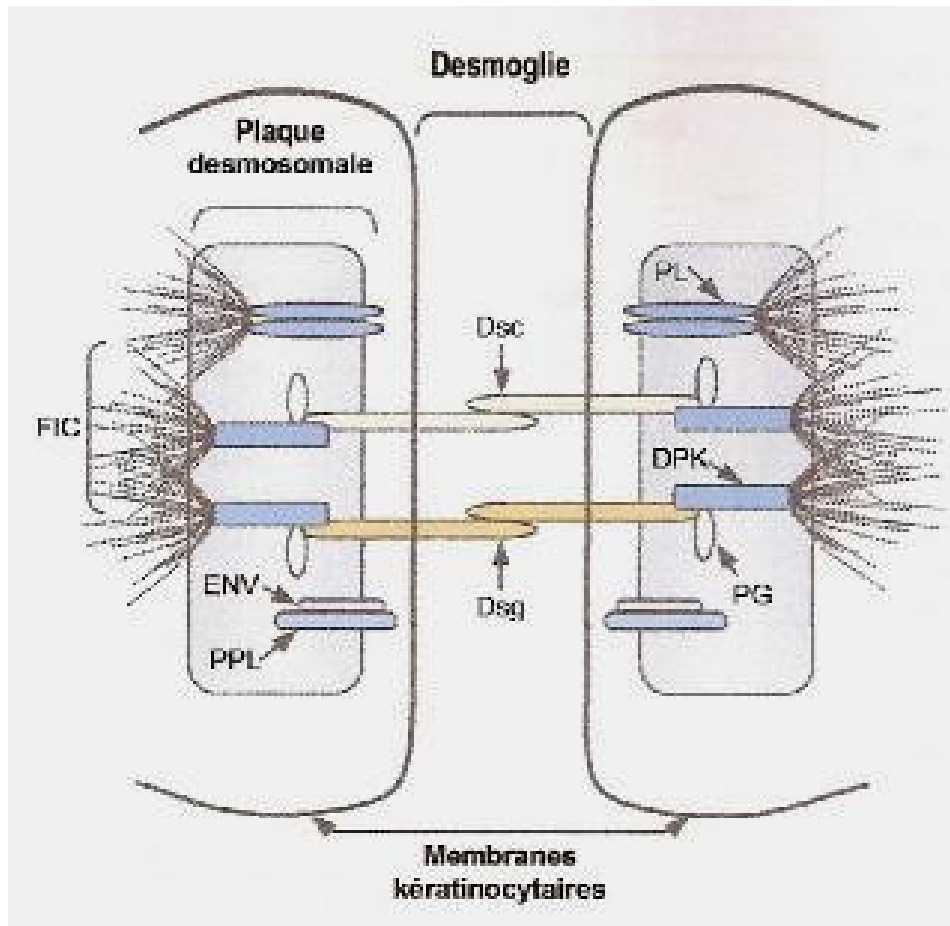


Figure 26 : Organisation moléculaire d'un desmosome [23]

ENV : envoplakine

PPL : périplakine

DSC : desmocolline

DSG : desmogléine

PG: plakoglobine

PL : plectine

FIC : filaments intermédiaires de cytokératine

E. La jonction dermo-épidermique (JDE)

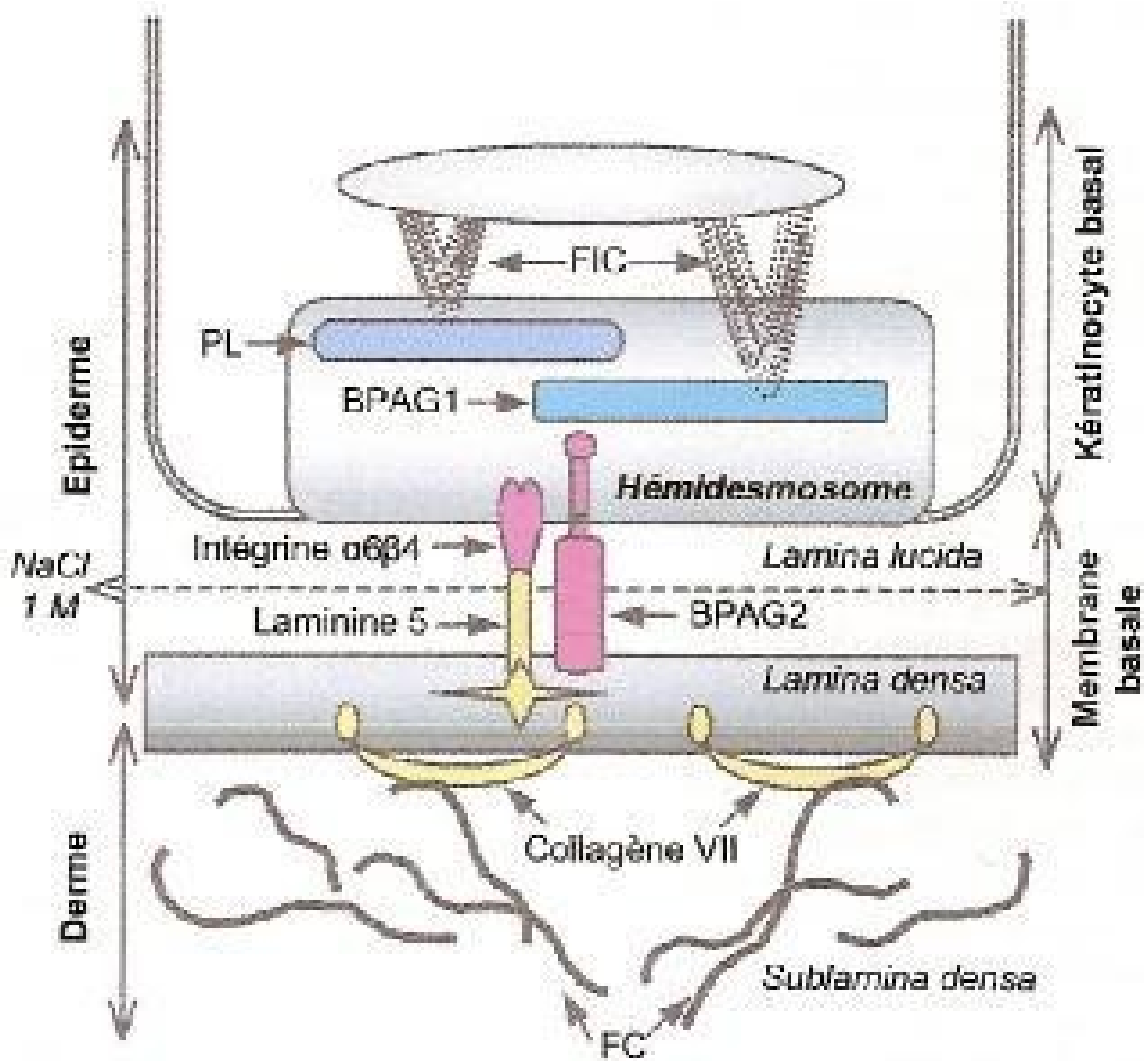


Figure 27: Organisation moléculaire de la jonction dermo-épidermique ^[24]

FIC : filaments intermédiaires des cytokératines

PL : plectine

FC : fibrilles de collagène

la JDE constitue une zone d'adhésion entre le derme et l'épiderme. Les complexes hémidesmosomes-filaments d'ancrage permettent l'ancrage des kératinocytes basaux à la membrane basale composée de 2 lames : la lamina lucida et la lamina densa. Les protéines intracellulaires et la plectine, interviennent dans la fixation du cytosquelette (filaments intermédiaires de cytokératines (FIC) aux hémidesmosomes) Les plectines qui sont des protéines transmembranaires, réalisant ainsi l'ancrage, via leurs interactions avec la laminine 5 ; principale composante des filaments d'ancrage. Cette dernière interagit dans la lamina densa avec le collagène de type VII constituant majeur des fibrilles d'ancrage, qui se projette dans la sublamina densa, permettant ainsi la fixation de la membrane basale au derme sous-jacent.

5. Les annexes cutanées

Les annexes cutanées comprennent les follicules pilosébacés, les glandes sébacées, et les glandes sudoripares eccrines et apocrines.

A. Les follicules pilosébacés

Le poil dérive de l'épithélium du follicule. Celui-ci est une structure épithéliale tubulaire s'ouvrant à la surface de l'épiderme. A son extrémité profonde elle contient le bulbe pileux qui est une expansion renflée, creuse qui contient une région spécialisée du derme : la papille dermique qui reçoit les terminaisons nerveuses et de nombreux vaisseaux sanguins. Au sein du bulbe pileux de nombreuses cellules germinatives de petite taille prolifèrent pour produire la tige du poil et la gaine épithéliale interne, située en dedans de la gaine épithéliale externe. Ces cellules germinatives ont un cytoplasme sombre basophile et sont mêlées à quelques mélanocytes. Dans la racine la gaine interne comporte trois couches :

- La couche de Henlé: simple couche monocellulaire.
- Une couche plus épaisse contenant de volumineuses granules éosinophiles.
- La cuticule comportant des plaques de kératine se chevauchant.

La gaine épithéliale interne subit un processus de kératinisation pour former la tige du poil.

La gaine épithéliale externe est un épiderme modifié contenant dans l'abouchement cutané du follicule les trois couches épidermiques et dans les parties profondes du follicule elle est constituée de cellules basales et à épines très modifiées, volumineuses, claires et riche en glycogène.

En dehors de la gaine épithéliale externe se trouve une épaisse membrane basale, très éosinophile appelée la membrane vitrée.

La tige du poil est constituée de deux à trois couches de kératine très différenciée. Il présente :

- La moelle interne inconstante, inexistante au niveau des poils fins et des poils fœtaux. Elle est composée de couches de cellules polyédriques tassées les unes contre les autres.
- Le cortex constitué de kératine dense, produite sans incorporation de kératohyaline plus dure que celle de la surface épidermique.
- La cuticule qui est composée d'une simple couche de cellules kératinisées aplaties.

Le muscle arrecteur du poil est formé d'une bande de muscle lisse qui en se contractant verticalise le follicule donnant l'aspect dit en « chair de poule ».

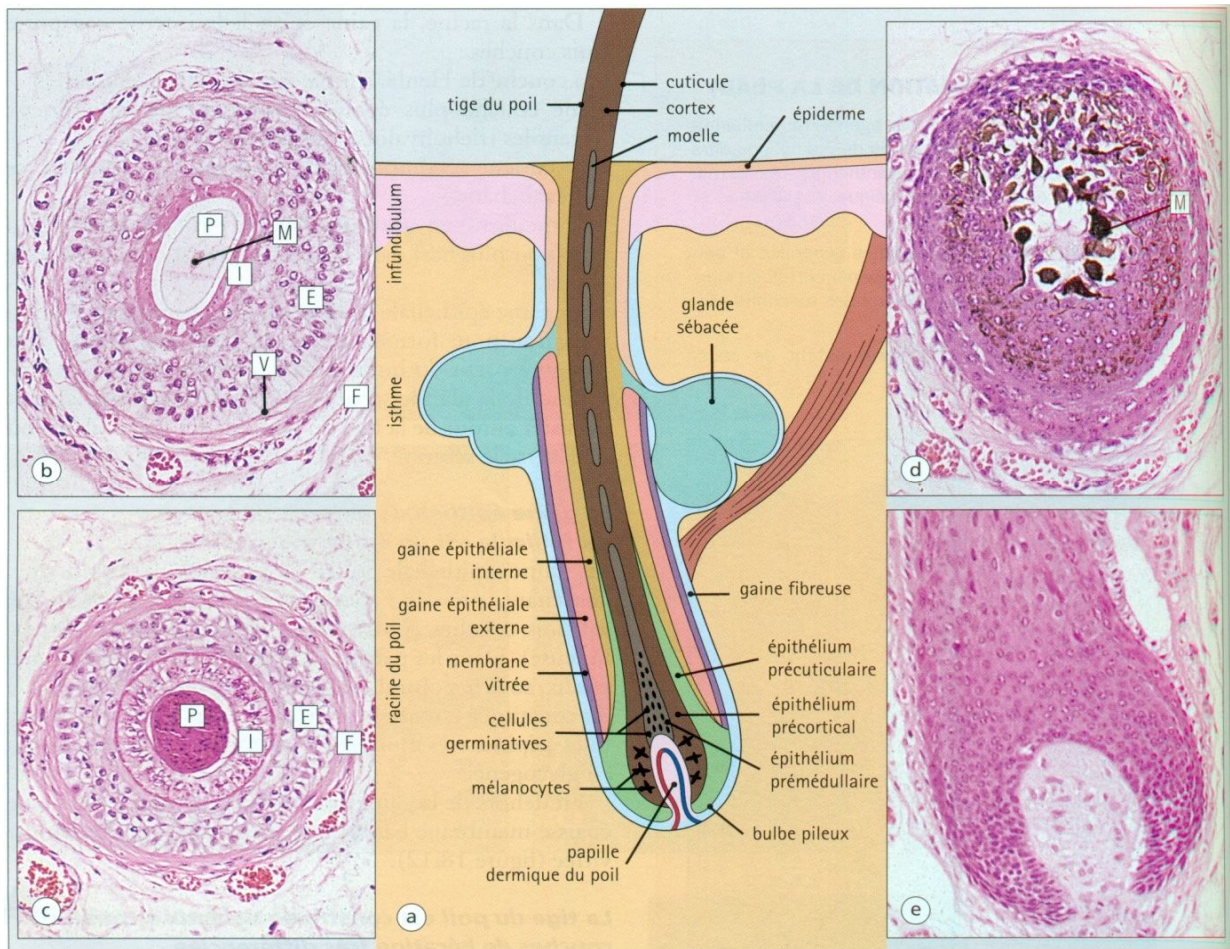


Figure 28 : Follicule pileux

- a) Représentation schématique du follicule pilosébacée
- b) Coupe transversale du follicule pileux juste au-dessous de l'abouchement des glandes sébacées
- c) Coupe transversale du follicule pileux juste au-dessus du bulbe pileux
- d) Coupe transversale d'un bulbe pileux montrant des mélanocytes (M) apportant de la mélanine à l'épithélium précortical
- e) Coupe longitudinale d'un bulbe pileux.

B. Les glandes sébacées

Les glandes sébacées sont formées par des lobules de volumineuses cellules polyédriques claires qui contiennent de nombreuses gouttelettes lipidiques et des noyaux sombres centraux. Il existe une assise de cellules cubiques ou aplaties entre la membrane basale de chaque alvéole et la masse centrale de cellule. Les glandes s'ouvrent au niveau des deux tiers ou trois quarts externes du follicule par de courts canaux bordés d'un épithélium malpighien dans lequel on retrouve les mêmes couches que dans l'épiderme.

Les glandes sébacées sont nombreuses au niveau de la face du scalp, des oreilles, des narines, de la vulve et de l'anus. Elles sont par contre absentes au niveau de la paume des mains et de la plante des pieds.

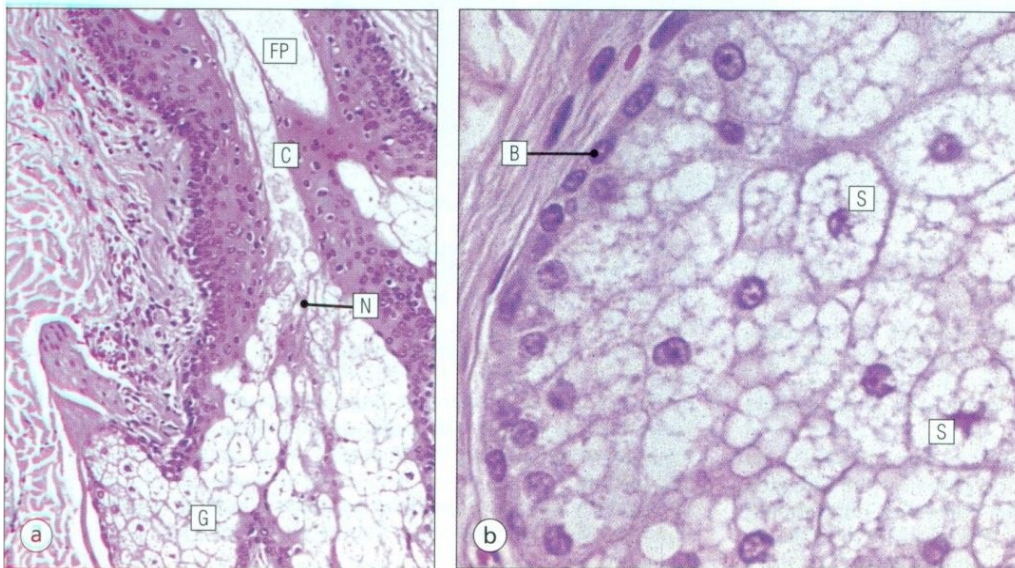


Figure 29 : glande sébacée

- a) Glande sébacée (G) s'ouvrant par un canal étroit (c) dans le follicule pileux (FP)
- b) Glande sébacée à plus fort grossissement montrant une couche simple de cellules basales (B) et les volumineuses cellules sébacées (S)

C. Les glandes sudoripares eccrines

Elles sont formées à partir d'invaginations de l'épiderme. Elles sont situées au niveau de la jonction dermo-hypodermique. Elle communique avec l'extérieur par l'intermédiaire d'un canal qui au niveau de l'épiderme est dépourvu de paroi propre. La paroi de glande eccrine est constituée par deux couches de cellules : une interne de cellules sécrétrices et une externe aplatie de cellules myoépithéliales reposant sur une membrane basale. Les canaux sont formés par deux couches de cellules cubiques sombres entourant une lumière bien visible dont la surface est souvent éosinophile.

Les glandes eccrines sont disséminées au niveau sur toute la peau particulièrement au niveau du front, du scalp, des aisselles, des paumes des mains et des plantes des pieds.

Elles sont sous le contrôle du système nerveux autonome et sécrètent la sueur qui est une solution hypotonique à pH neutre ou légèrement acide et riche en sodium, potassium et chlore et qui joue un rôle dans la thermorégulation.

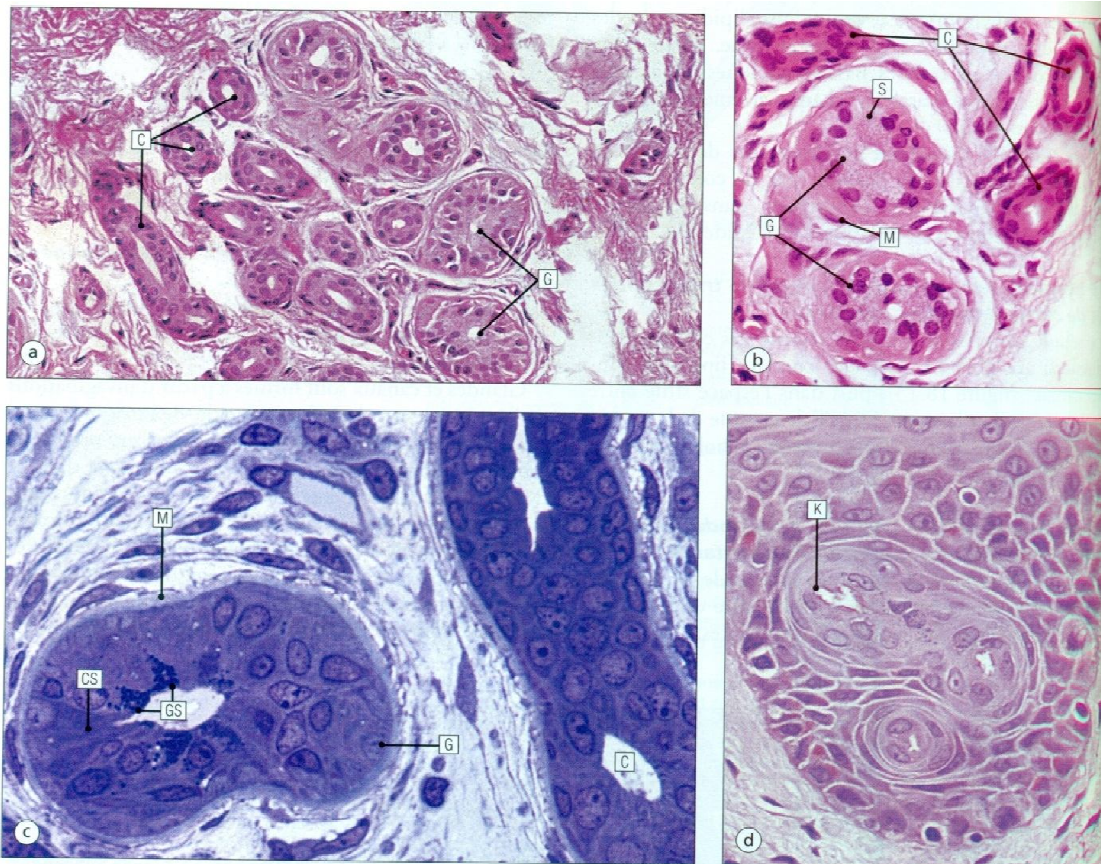


Figure 30 : glandes et canal eccrines

- a) Glandes (G) et canaux (C) eccrines au niveau du derme profond microscopie optique
- b) A plus fort grossissement en microscopie optique glandes (G) composées de cellules sécrétrices (S) avec des cellules myoépithéliales (M). les canaux (C) avec leur double assise cellulaire
- c) Microscopie optique coupe semi-fine en résine colorée au bleu de toluidine montrant de grandes cellules pales dont certaines contiennent des granules sécrétoires sombres (GS) et des cellules sombres (CS) sécrétant des sialomucines. Cette coupe montre également la membrane entourant la glande (M) et les canaux (C).
- d) Portion intra-épidermique d'un canal eccrine avec des petites granules de kératohyaline (K).

D. Les glandes sudoripares apocrines

Les glandes apocrines sont constituées d'une unité glandulaire sécrétoire située dans la partie profonde du derme et d'un canal plus ou moins rectiligne qui s'ouvre dans le follicule pilosébacé habituellement en dessous de l'abouchement du canal de la glande sébacée. L'unité sécrétoire comporte une couche interne de cellules épithéliales cubiques et une couche externe de cellules aplaties discontinues, entourées par une membrane basale. Sa lumière est large et son canal comprend une double couche de cellules cubiques. Elles sont rares chez l'homme et se concentrent au niveau de la région périnéale, autour de l'anus et des organes génitaux et au niveau des aisselles. Des glandes apocrines particulières sont situées au niveau des paupières, dans la région aréolaire et dans les conduits auditifs externes où elles constituent les glandes cérumineuses qui produisent le cérumen. Elles produisent une substance visqueuse légèrement laiteuse. Elles sont stimulées par des stimuli comme la fièvre, l'excitation sexuelle et ont un rôle encore mal défini chez l'Homme. Chez les animaux elles produisent une odeur qui délimite le territoire et exerce une attirance sexuelle.

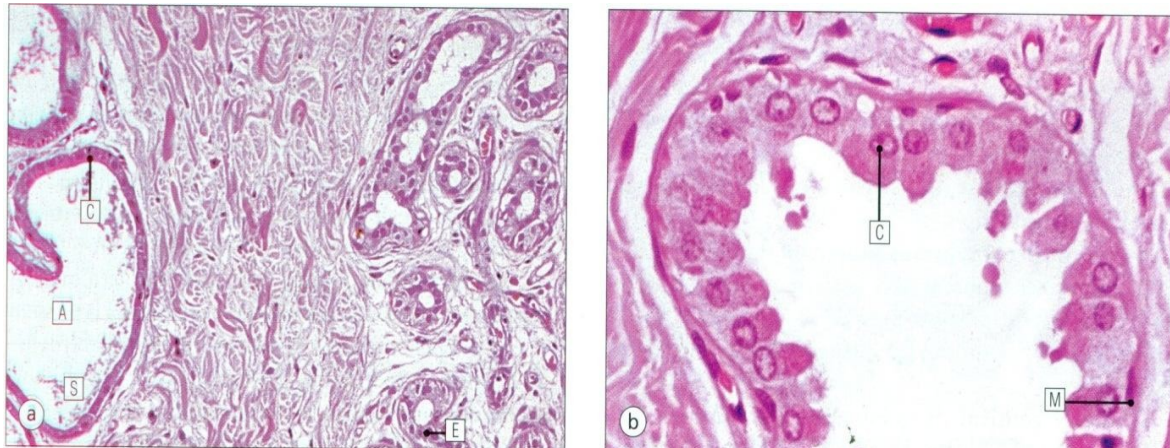


Figure 31 : glande apocrine

- a) Glandes apocrine (A) et eccrine (E) au niveau du creux axillaire en microscopie optique faible grossissement.
- b) A plus fort grossissement cellules glandulaires éosinophiles (C) et les cellules myoépithéliales (M).



*Classification
des rétinoïdes*

Le terme rétinoïde regroupe les substances naturelles douées d'une activité vitaminique A, ainsi que les analogues synthétiques. ^[25]

I. RETINOÏDES NATURELS

Le rétinol (vitamine A naturelle ou ROL) et ses métabolites, le rétinaldéhyde (RAL) et l'acide tout-trans-rétinoïque (ARTT), existent à l'état naturel dans l'organisme, qui ne peut cependant en effectuer la synthèse de novo. Le rétinol provient donc de l'alimentation :

- origine animale (esters de rétinol ou rétinylesters) : graisses, huiles de foie de poisson, lait;
- origine végétale (bêta-carotène) : carottes.

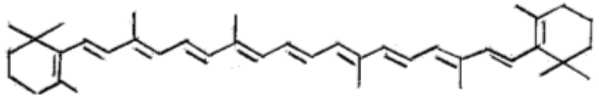
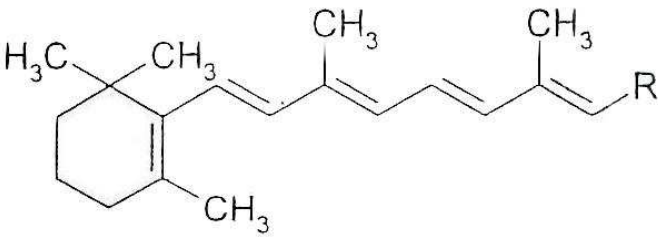
	Structures	Produits
Rétinoïdes naturels	 <p>β-carotène</p>	bêtacarotène
		R = CH ₂ OH Rétinol ou vitamine A
		R = CHO Rétinaldéhyde
		R = COOH Acide tout-trans-rétinoïque, trétinoïne ou vitamine A acide

Tableau I: Structure chimique des différents rétinoïdes naturels.

II. RETINOÏDES 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. ^[26] Son utilisation par voie systémique n'a pas été développée en dermatologie en raison d'effets secondaires notables. 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.

A. Rétinoïdes de première génération

Ils sont synthétisés par une transformation de la fonction alcool en fonction acide au niveau du groupement polaire terminal. Il existe deux isomères :

- **l'acide tout-trans-rétinoïque** ou **trétinoïne** est utilisé par voie topique dans le traitement de l'acné comédonienne et de l'héliodermie et par voie générale dans le traitement de la leucémie aiguë promyélocytaire ;
- **l'acide 13-cis-rétinoïque** ou **isotrétinoïne** est utilisé par voie topique et par voie générale dans le traitement de l'acné. La découverte des propriétés différenciantes 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. ^[27]
- **L'acide 9-cis-rétinoïque**, métabolite naturel du rétinol, est en cours d'évaluation, notamment en oncologie.

B. Rétinoïdes de deuxième génération ou rétinoïdes aromatiques

Synthétisés par substitution du groupement cyclique terminal de la vitamine A par un cycle aromatique, ce sont :

- **L'étrétinate**, ester anciennement commercialisé sous le nom de **Tigason[®]**, est actuellement remplacé par son métabolite actif acide (**acitrétine**) ;
- **L'acitrétine (Soriatane[®])** est le métabolite acide de **l'étrétinate**, actuellement seul représentant commercialisé des rétinoïdes aromatiques.

C. Rétinoïdes de troisième génération

- **L'adapalène** est la première molécule de cette nouvelle classe de rétinoïdes : les diffélines. Elle est indiquée par voie topique dans le traitement de l'acné. Elle est aussi utilisée (sans avoir encore l'indication formelle) pour le traitement de la kératose folliculaire (keratosis pilaris). [28]
- **Le tazarotène** est un rétinoïde de la classe des acétyléniques, indiqué par voie topique dans les formes très localisées de psoriasis.
- **-Le Bexarotène** est un rétinoïde antinéoplasique ayant l'approbation de la US Food and Drug Administration (FDA) et de l'Agence Européenne des Médicaments pour le traitement du lymphome cutané à cellules T. [29]

		Produits	Structures
Rétinoïdes de synthèse	Première génération	Acide 9-cis-rétinoïque ou alitrétinoïne	
		Acide 13-cis-rétinoïque ou isotrétinoïne	
	Deuxième génération	Etrétinate	
		Acitrétine	
	Troisième génération	Adapalène	
		Tazarotène	
		Bexarotène	

Tableau II : Structure chimique des différents rétinoïdes de synthèse.



*Métabolisme
Des Rétinoïdes*

I. TRANSPORT PLASMATIQUE [1, 30]

Les rétinylesters ingérés sont hydrolysés au niveau intestinal en ROL, qui est absorbé. Les caroténoïdes (principalement le bêta-carotène) subissent également un métabolisme intestinal avec hydrolyse en rétinol (sous l'action d'une bêta-carotène dioxygénase) puis réduction en ROL par une rétinaldéhyde réductase. Le ROL est estérifié (rétinylpalmitate) et transporté lié aux chylomicrons jusqu'au foie où il est stocké. Après hydrolyse intrahépatique, le ROL est lié à une protéine de transport plasmatique, la *retinol binding protein* (RBP), synthétisée par le foie. La régulation de la synthèse de RBP par le foie permet de maintenir des taux de rétinol circulants constants. L'acide rétinoïque tout-trans (ARTT), métabolite naturel actif du ROL, est absorbé directement par le système porte, mais la plus grande partie de l'ARTT circulant provient de la métabolisation du ROL au sein des tissus cibles. L'acide rétinoïque tout-trans (ARTT), en ajout d'autres rétinoïdes autres que le rétinol, tels l'acide 13-cis-rétinoïque, l'acide 4-oxo-rétinoïque tout trans et le tout-trans-rétinoyl- β -glycuronide, circulent dans le plasma à des concentrations nanomoléculaires. [31]

II. METABOLISME INTRACELLULAIRE DES RETINOÏDES (Figure 32)

1. Schéma d'ensemble

Le complexe ROL-RBP circulant se fixe à des récepteurs membranaires spécifiques présents à la surface des cellules cibles. Le gène codant ces récepteurs est le STRA6.^[32]

Après fixation, le complexe se dissocie et seul le ROL libre pénètre à l'intérieur de la cellule. La RBP libérée recircule. Pour bien pénétrer, le ROL doit subir l'action d'une lécithine : rétinol acyltransférase (LRAT).^[33] Les métabolites actifs de la vitamine A sont donc synthétisés au sein des cellules cibles.

À l'intérieur de la cellule cible, le ROL se lie à un récepteur cytosolique (*cellular retinol binding protein* – CRBP). Plusieurs voies métaboliques lui sont alors possibles.

2. Voie de synthèse des métabolites actifs

Le ROL est initialement transformé en RAL, métabolite intermédiaire, sous l'influence d'une rétinol-déshydrogénase.^[34] Le gène de la ROL déshydrogénase a été cloné. Son expression prédomine au sein des couches les plus différenciées de l'épiderme.^[35] Au niveau hépatique, cette transformation est sous la dépendance des cytochromes P450 CYP1A2, et CYP3A4 (CYP1A1 et CYP1B1 au sein des autres tissus).^[36] Le RAL est transformé en ARTT sous l'action d'une RAL déshydrogénase, ceci étant sous l'influence de CYP1A1, 1A2, 1B1 et 3A4 + b5.

L'ARTT peut aussi être synthétisée à partir du bêtacarotène (sans oxydation préalable du bêtacarotène en ROL), au sein notamment des cellules de l'intestin et du foie. ^[37] L'ARTT peut s'isomériser au sein du cytoplasme en acide-9-cis rétinoïque ou alitrétinoïne. L'ARTT et l'acide 9-cis-rétinoïque sont les métabolites actifs du ROL. Leur synthèse est intracytoplasmique. Leur action biologique s'exerce au sein du noyau cellulaire

L'ARTT et l'acide 9-cis-rétinoïque se lient à un récepteur soluble cytosolique, la *cellular retinoic acid binding protein* (CRABP) et sont transportés jusqu'au noyau où s'exerce leur action biologique, après liaison à des récepteurs nucléaires. L'ARTT non utilisé est dégradé au sein de la cellule cible en métabolites polaires moins actifs (4-oxo, 4-OH, 4-kéto, 18-OH-ARTT).

Cette dégradation est sous la dépendance d'hydrogénases liées au CYP450.

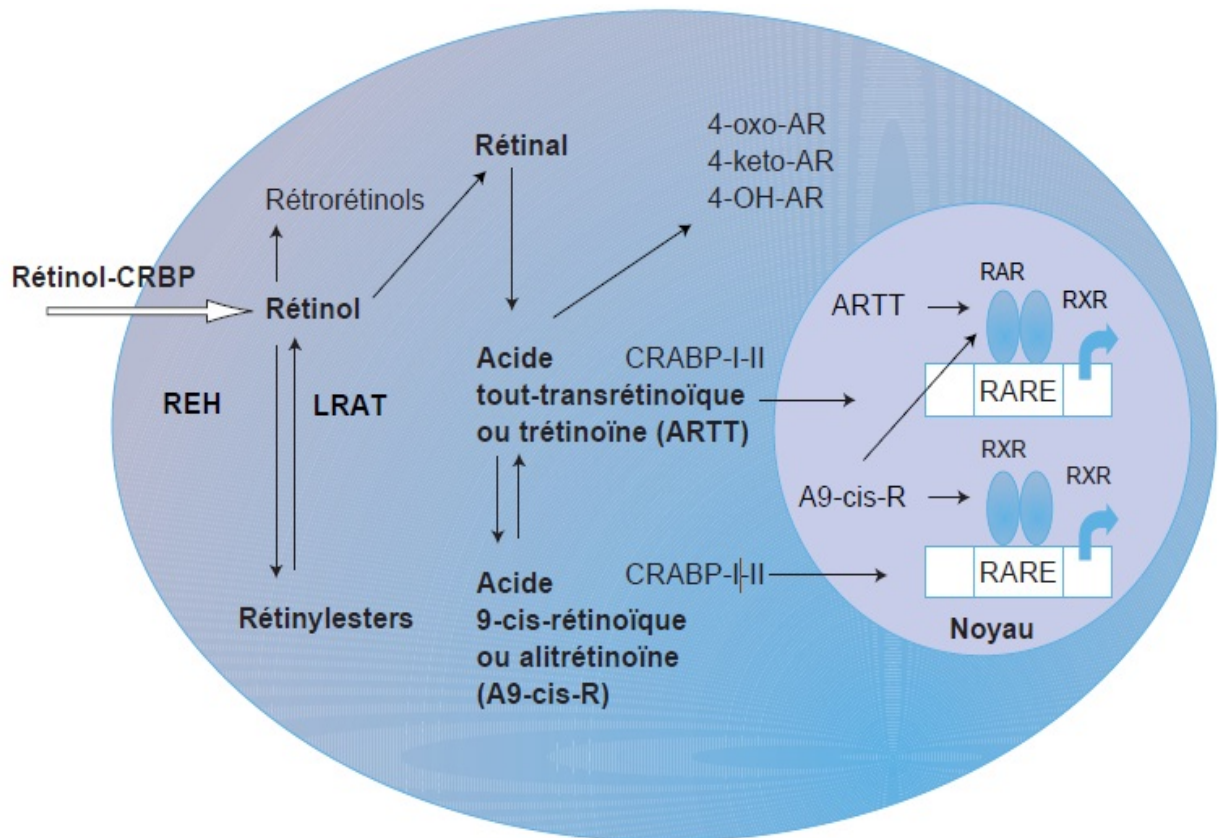


Figure 32 : Métabolisme intracellulaire des rétinoïdes naturels.

D'après Fields ^[38], Moïse ^[39] et Abu ^[40].

AR : acide rétinoïque ; CRPB : cellular retinol binding protein ;
 LRAT : lecithin retinol acyl transferase ; RARE : retinoic acid response element ;
 REH : retinylester hydrolase ; rérorétinols : 13,24 dihydrorétinolanhhydrorétinol-
 14-OH-rérorétinol ; CRABP : cellular retinoic acid binding protein ; ARTT : acide
 rétinoïque tout-trans ; RAR : récepteurs à l'acide rétinoïque ; RXR : récepteurs
 rétinoïde X.

3. Récepteurs cytosoliques

L'ARTT et l'acide 9-cis-rétinoïque se lient à la CRABP dont on connaît deux isoformes (CRABP-I et II), codés par deux gènes différents, ^[41] régulables par les rétinoïdes naturels et les rétinoïdes de synthèse. Les concentrations en CRABP varient en fonction des phases du développement embryonnaire, en fonction de la nature du tissu et au cours des divers processus pathologiques.

Au sein de la peau normale, les concentrations en CRABP sont très significativement plus élevées au niveau de l'épiderme qu'au sein du derme. CRABP-I présente une affinité supérieure à celle de la CRABP-II pour l'ARTT. L'expression de CRABP-II est significativement accrue au cours de la différenciation kératinocytaire. ^[42, 43] L'application d'ARTT topique stimule l'expression épidermique de CRABP-II.

Ces récepteurs cytosoliques n'ont probablement pas qu'un simple rôle de transporteur. CRABP-I semble en effet impliqué dans la régulation de la dégradation cellulaire de l'ARTT. Il a en effet été montré que l'hyperexpression de CRABP-I dans des cellules transfectées était corrélée avec une dégradation accrue de l'ARTT. ^[44] Les CRABP pourraient ainsi, en plus de leur rôle de transporteur, jouer un rôle de régulateur intracrine des quantités d'ARTT et d'acide 9-cis-rétinoïque libres pour une action biologique. Ils pourraient enfin constituer, en association à d'autres mécanismes, tels que l'estérification et la dégradation métabolique, un mécanisme protecteur de la cellule contre de trop fortes concentrations toxiques d'ARTT et d'acide 9-cis-rétinoïque. Des travaux récents semblent indiquer que l'expression de CRABP-II augmente l'activité transcriptionnelle de certains récepteurs nucléaires à l'acide rétinoïque. ^[45]

4. Voie d'estérification

Afin d'éviter l'accumulation excessive de ROL au sein de la cellule, des processus d'estérification sont présents. Cette estérification est intra-cytoplasmique et transforme le ROL en rétinylesters. CRABP, en plus du rôle de transporteur du ROL intra-cytoplasmique, pourrait être associé à ce processus d'estérification. [46]

5. Action sur l'expression des gènes cibles :

A. Récepteurs nucléaires

La découverte de l'existence de récepteurs nucléaires aux rétinoïdes (précisément du récepteur à l'acide rétinoïque RAR α en 1987 par deux équipes indépendantes) a permis de faire progresser de manière déterminante la compréhension du mécanisme d'action biologique des rétinoïdes. [47, 48] Les rétinoïdes naturels et de synthèse exercent en effet leur action biologique et pharmacologique en influant sur la transcription de gènes cibles après liaison à des récepteurs nucléaires spécifiques liés eux-mêmes à des fragments ADN.

Les récepteurs nucléaires aux rétinoïdes (RNR) appartiennent à la superfamille des récepteurs nucléaires. Le génome humain code 48 récepteurs nucléaires. Ceux-ci sont classés [49] en récepteurs aux stéroïdes (glucocorticoïdes, minéralocorticoïdes, progesterone, androgens, oestrogènes), récepteurs à la vitamine D, récepteurs aux rétinoïdes, récepteurs aux lipides PPAR (*Proliferator Peroxisome Activated Receptor*), LXR (*Liver X Receptors*), FXR (*Farnesoid X receptor*), récepteurs aux xénobiotiques PXR (*Pregnane X Receptor*), CAR (*Constitutively Activated Receptors*). Il existe encore de nombreux récepteurs orphelins dont les ligands naturels restent à découvrir.

Les RNR sont des facteurs de transcription ligand-dépendants qui régulent l'expression des gènes en se liant à des courtes séquences d'ADN situées à proximité de gènes cibles.

B. Classification des récepteurs nucléaires aux rétinoïdes (RNR)

On connaît aujourd'hui deux familles de RNR : les récepteurs nucléaires à l'acide rétinoïque (RARs) et les *retinoid X receptors* (RXRs^[49]), dont le ligand naturel est l'acide 9-cis-rétinoïque. Trois isotypes α , β et γ codés par des gènes différents, composent chaque famille (ainsi : RAR α , β et γ).

Pour chaque isotype, il existe au moins deux isoformes qui diffèrent par leur région N-terminale. On connaît ainsi deux isoformes pour RAR α (α 1 et α 2), deux isoformes pour RAR β (β 1 et β 2), quatre isoformes pour RAR γ (γ 1, γ 2, γ 3, γ 4). On décrit des isoformes tronqués de RAR β .^[50] RXR α , β et γ ont chacun deux isoformes.^[51] Les RAR sont codés par des gènes présents sur les chromosomes 17q21, 6p21.3 (RAR α), 6p21.3 et 3p24 (RAR β), 12q13 et 1q22.23 (RAR γ).^[52] Le gène codant le RXR α a été cloné.^[53] La peau humaine adulte exprime fortement les RAR α (principalement RAR α 1),^[54] plus faiblement les RAR γ et faiblement les RAR β . Les concentrations en RXRs apparaissent supérieures à celles des RAR.

Les RXR sont exprimés par les kératinocytes, les mélanocytes, les fibroblastes, les cellules de Langerhans et les cellules du follicule pileux. RXR α est abondamment exprimé dans le foie, le rein, la rate, le placenta et l'épiderme. RXR β est ubiquitaire. L'expression des RXR γ semble restreinte aux muscles et au cerveau.^[49]

Les RAR β , particulièrement RAR β 2, semblent jouer un rôle particulièrement important comme suppresseurs de tumeur. Une « *down-regulation* » de RAR β 2 a été mise en évidence dans certaines tumeurs (poumon, sein, tête et cou, col utérin) et très récemment au sein de mélanomes. ^[55] Les souris RXR-null présentent des troubles de la différenciation du tissu adipeux avec résistance à l'obésité. Les souris RXR α -null présentent une alopecie et des kystes dermiques. ^[56] On observe également chez ces souris une hyperplasie épidermique et une hyperprolifération kératinocytaire. Les souris RAR α -null sont stériles. Les souris RAR β -null ont d'importantes anomalies oculaires. Les souris RAR γ -null ont d'importantes anomalies squelettiques et épidermiques. ^[57] Les modèles animaux transgéniques ont permis de mieux connaître les spécificités des isotypes des RNR. Ainsi, les RAR γ et non les RAR α , seraient les médiateurs de l'irritation cutanée observée lors de l'utilisation, notamment topique, de certains rétinoïdes. ^[58] L'activation des RAR serait impliquée dans les effets antiprolifératifs des sébocytes.

C. Structure des récepteurs nucléaires aux rétinoïdes

Les RNR sont composés d'une structure comportant six régions, codées de A à F. Les régions A et B, N-terminales du RNR, contiennent la structure fonctionnelle d'activation transcriptionnelle ligand-indépendante. Cette zone est importante dans le contrôle de la transcription des gènes cibles. ^[59] La région A diffère selon les sous-types et les isoformes de RNR. ^[60] La région B est plus conservée. La région C est une région hautement conservée qui contient le domaine de liaison à l'ADN. Ce domaine est composé de 2 modules, de 2 hélices et d'une extension COOH terminale. ^[61] La région D est une zone

charnière entre les régions majeures C et E. Elle permet la rotation du domaine de liaison à l'ADN. Elle est peu conservée. La région E est une région fortement conservée et fonctionnellement riche. Elle comprend la zone de liaison du ligand, le domaine principal de dimérisation et la région AF-Z qui est la zone fonctionnelle de transactivation ligand-dépendante. ^[62] La zone de liaison du ligand est formée de 12 hélices conservées et un β turn. ^[59] La région F, C terminale, est absente sur les RXR et sa fonction est encore mal connue pour les RARs. ^[62] Des travaux récents semblent indiquer que cette région puisse se lier spécifiquement à certains motifs d'ARNm. ^[63]

Pour se lier à l'acide desoxyribonucléique (ADN) et exercer leur action, les RNR doivent être complexés sous forme de dimères au sein desquels les RXRs sont obligatoires (RXR-RAR, RXR-RXR). Les RXR ont été rapidement identifiés comme des récepteurs nécessaires à la liaison efficace des RNR à leur domaine spécifique de l'ADN. ^[64] Les RXRs sont donc uniques par leur rôle obligatoire dans l'hétérodimérisation des autres récepteurs nucléaires, ainsi que par leur capacité à former des homodimères. ^[49] A l'inverse, les RXR sont incapables de répondre à leurs ligands spécifiques en l'absence des RAR. ^[65]

D. Liaison des RNR à l'ADN

Les dimères RAR-RXR et RXR-RXR se lient à l'ADN sur des domaines spécifiques, situés dans la région du promoteur du gène cible. Les RAREs (*Retinoic Acid Response Elements*), sont des fragments d'ADN composés par la répétition directe de la séquence AGGTCA, séparés par 2 ou 5 nucléotides (DR2+ ou DR5+). Les RXREs (*Retinoic X Response Elements*) sont composés par cette même répétition d'acides nucléiques séparés par un seul nucléotide (DR1+). ^[66]

**E. Conséquences de la liaison du ligand au récepteur nucléaire :
régulation de l'expression des gènes cibles – action biologique
(rétinoïde naturel) ou pharmacologique (rétinoïde de synthèse)**

La plupart des gènes cibles faisant l'objet de la régulation par les RNR sont à l'état initial silencieux et empaquetés au sein de structures chromatiniennes denses, empêchant la mise en marche du système de transcription (hétérochromatine).^[67] Ainsi, RAR, dans une forme non liée à un ligand, apparaît comme un répresseur de l'expression du gène cible, notamment par sa capacité de liaison à des co-répresseurs (ex : *nuclear receptor corepressor* (N-COR), *silencing mediator of retinoid and thyroid receptor* (SMRT)^[68]), qui recrutent des histones acétylases.^[67] Ces enzymes induisent un état condensé de la chromatine empêchant le processus de transcription (figure 33).

La liaison du ligand au récepteur nucléaire entraîne le recrutement et l'activation d'une batterie de protéines (co-activateurs, remodeleurs de chromatine) qui vont agir de manière coordonnées pour décompacter la chromatine et mettre en action l'ARN polymérase et les facteurs généraux de transcription.^[69] La liaison du ligand à la poche de liaison du domaine spécifique du RNR entraîne une modification conformationnelle de la zone d'activation AF2 qui facilite la dissociation des co-répresseurs et le recrutement des co-activateurs appartenant à la famille p160^[70], des complexes HAT (*histoneacetyl-transferases*), des histone-arginine methyl-transférases et des complexes de remodelage de la chromatine qui activent la transcription.^[71] Ainsi l'acétylation de l'histone au sein des nucléosomes entraîne une décompaction de la chromatine et permet aux processus initiaux de la

transcription des gènes cibles de se développer. Consécutivement à leur activation, il semble que les récepteurs nucléaires subissent un processus de dégradation par la machinerie enzymatique du protéasome. [72]

L'effet de la liaison du ligand au RNR sur le gène cible est variable : activation ou répression. L'action régulatrice sur le gène cible peut être directe ou indirecte. Plus de 500 gènes sont considérés comme des cibles de régulation par les RNR. [73] Parmi les principaux reconnus aujourd'hui, citons les gènes codant les protéines suivantes (A-F) : CRABP-II, CRBP-I, IL-2R α , RAR β , RAR γ , transglutaminase 2, CYP26A1, HNF (*Hepatocyte Nuclear Factor*), Homeobox. [69]

Un nombre significatif de ces gènes code la synthèse de protéines impliquées dans la prolifération ou la différenciation cellulaires (protéines de transport, proto-oncogènes, protéines impliquées dans l'apoptose, facteurs de croissance). L'expression de certains gènes se modifie rapidement après fixation du ligand, en quelques heures. Cette modification est plus lente pour d'autres. [74]

L'action régulatrice de l'expression de gènes cibles ne résume probablement pas l'action de rétinoïdes. Des travaux ont en effet montré que l'acide rétinoïque activait, selon un processus très rapide, certaines protéines kinases (*mitogen-activated protein kinases*). [75]

Chen et al ont mis en évidence des liaisons entre RAR et certains ARNm tel que l'ARNm du récepteur au glutamate. [76]

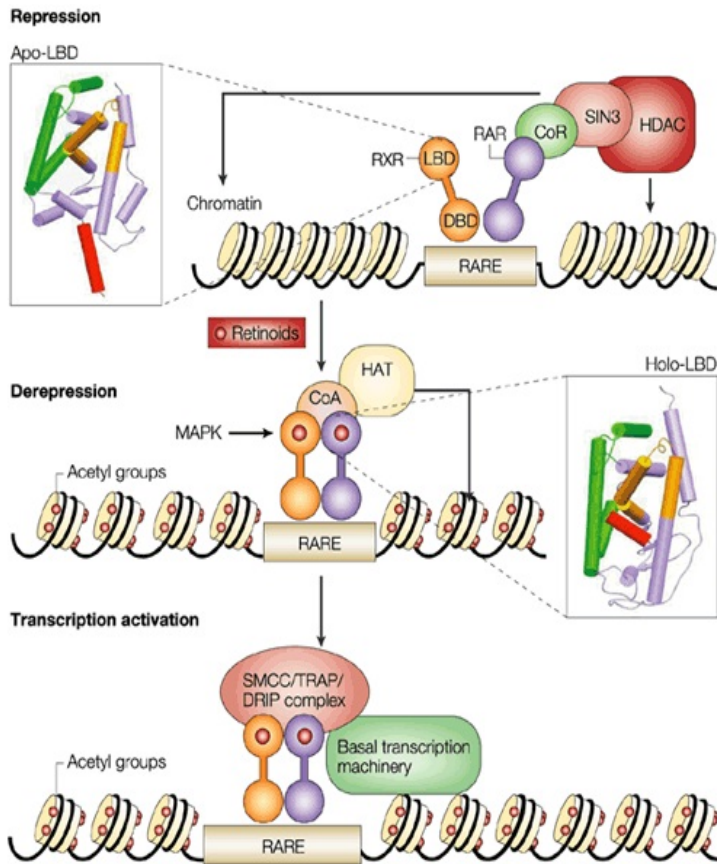


Figure 33 : Représentation schématique des mécanismes de répression et activation transcriptionnelle par les hétérodimères RAR-RXR : En l'absence d'agonistes, des complexes de corépresseur se lient à l'hétérodimère RXR-RAR. Les corépresseurs (CoRs) NCoR ou SMRT reliaient l'hétérodimère aux histone-désacétylases (HDACs) par SIN3. Les HDACs suppriment les groupes acétyl des histones nucléosomiques, condensant ainsi la chromatine et empêchant la transcription.

La liaison d'un agoniste de la poche de liaison au ligand induit un changement conformationnel allostérique dans le

domaine de liaison au ligand (apo-LBD) pour donner les holo-LBD (noter la position altérée de l'hélice H12, qui est représentée en rouge). Cette transition structurale déstabilise l'interface avec le corépresseur et permet l'interaction avec les coactivateurs (CoAs) de la famille des p160 (SRC1, TIF2 et AIB1 chez l'Homme). H12 dans l'holo-LBD contribue à l'interface CoA. Les CoAs recrutent (ou pré-existent dans un complexe avec) les histone-acétyltransférases (HAT), tels que le CBP (*CREB-binding protein*) ou p300. L'action de la HAT se traduit par l'acétylation des extrémités amino-terminales des histones, induisant ainsi une répulsion nucléosomique et une décondensation de la chromatine.

Lucia Altucci & Hinrich Gronemeyer: The promise of retinoids to fight against cancer. Nature Reviews Cancer 1, 181-193 (December 2001)

Un autre mécanisme par lequel l'ARTT et ses récepteurs régulent la différenciation et la prolifération des kératinocytes de l'épiderme est, en agissant comme un antagoniste de l'*Activating Protein-1* (AP-1).^[77] AP-1 se compose de combinaisons d'hétérodimères de fos et jun, qui sont bien des régulateurs établis de la différenciation des kératinocytes.^[78,79] L'activité de l'AP-1 est déterminée par la composition des complexes hétérodimères^[80] et par les modifications post-transcriptionnelles des protéines Jun et Fos, dont la phosphorylation est la plus importante.^[81,82]

Aussi, des interactions réciproques entre RAR et le facteur nucléaire kappa B (NFkB) ont été démontrées, ce qui peut être d'intérêt lors de la conception de rétinoïdes pour des indications chimio-préventives et anti-inflammatoires.^[83,84] La transactivation du NFkB des gènes cibles exige que les hétérodimères soient formés entre les protéines NFkB de classe I (p105 / p50 et p100 / p52) et les protéines de classe II (Rel A, Rel B et c-Rel), bien que certaines combinaisons d'homodimères soient aussi rapportées pour avoir activé la transcription génique.^[85] Il est important de noter que les effets antagonistes exercés par les rétinoïdes sur l'activité de l'AP-1 et du NFkB ne nécessitent pas la présence des RAREs dans les gènes cibles.^[86]

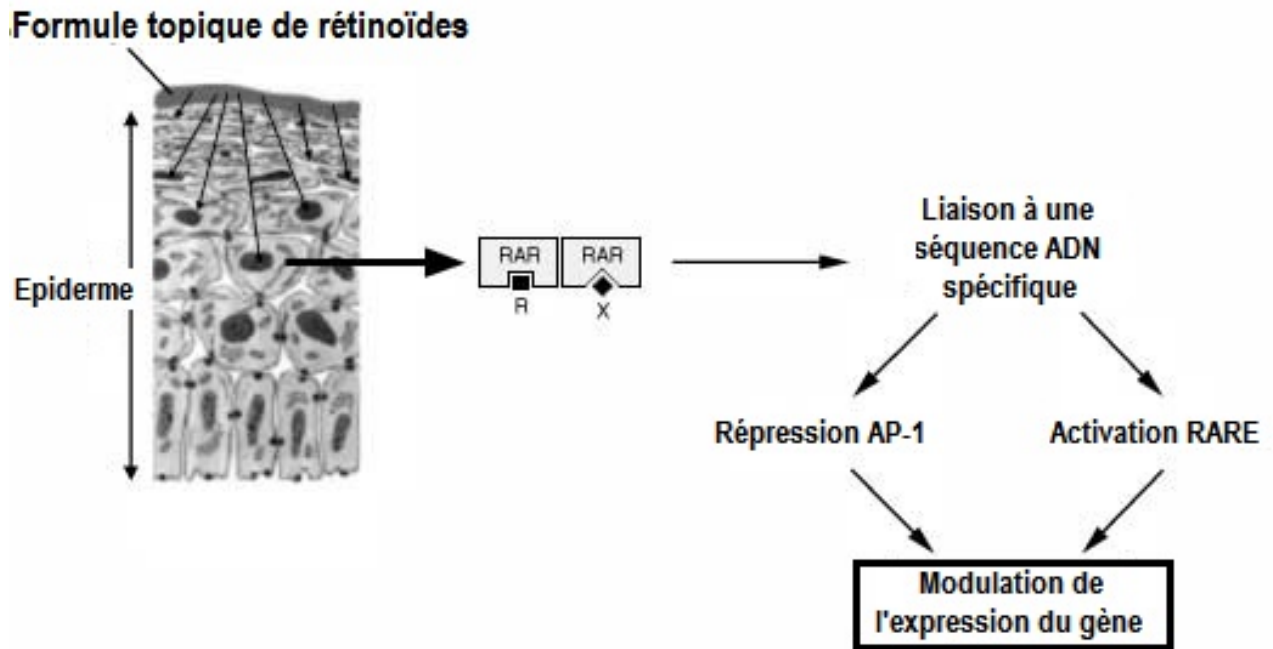


Figure 34 : Voies biologiques des rétinoïdes. ^[87]

Quand une formule topique contenant des rétinoïdes est appliquée sur la peau, les rétinoïdes diffusent à travers la couche cornée aux kératinocytes. Comme ces molécules sont lipophiles, les rétinoïdes (R) sont absorbés par les cellules et atteignent le noyau où ils se lient aux récepteurs de l'acide rétinoïque (RAR). D'autre part, un ligand endogène (X) pour les *retinoid X receptors* (RXR) se lie à son récepteur, formant ainsi un complexe entre (R-RAR) et (X-RXR), qui à son tour se lie à la séquence ADN spécifique, ce qui entraîne une répression du facteur de transcription AP-1 ou l'activation de l'élément de réponse de l'acide rétinoïque (RARE). Le résultat final est une promotion de la différenciation cellulaire et une inhibition de la prolifération cellulaire.

F. Ligands des RNR :

➤ Ligands naturels

L'acide rétinoïque tout-trans et l'acide 9-cis rétinoïque sont les ligands naturels des RAR.

L'acide 9-cis-rétinoïque est le ligand naturel des RXR, il est ainsi un rétinoïde panagoniste.

➤ Ligands de synthèse

Les rétinoïdes de première génération (acide rétinoïque, acide 13-cis rétinoïque ou isotrétinoïne) sont des ligands des RAR. L'acitrétine (rétinoïde mono-aromatique de deuxième génération) et les rétinoïdes poly-aromatiques de troisième génération (adapalène, tazarotène) sont également des ligands des RAR. Le bexarotène est le premier réxinoïde (ligand spécifique des RXR).

Au sein du sébocyte, les RAR seraient impliqués dans les effets antiprolifératifs et antidifférenciants. Les RAR seraient responsables de l'effet différenciant de l'ARTT sur les cellules de la lignée HL60 (leucémie promyélocytaire humaine).

In vitro, tous les isomères de l'acide rétinoïque se lient et activent les RAR, les isomères tout-trans et 9-cis étant les plus affines. Il a récemment été montré que l'acide rétinoïque pouvait se lier au PPARb/d. ^[88] Le rétinaldéhyde est un ligand de RXR et de PPARc. Les conséquences de cette découverte récente ^[38] font l'objet de travaux actuels, notamment dans le domaine de l'adipogenèse.

G. Voie de dégradation intracellulaire des rétinoïdes endogènes

L'ARTT non utilisé est dégradé au sein de la cellule cible en métabolites polaires moins actifs (4-hydroxy, 4-oxo, 4-kéto, 18-hydroxy, 5-6-epoxy ARTT). Le catabolisme de l'acide rétinoïque est un élément important de régulation des concentrations intracellulaires en rétinoïdes. Cette dégradation est sous la dépendance d'hydrogénases dépendant du cytochrome P450.

En 1997, White et al ^[89] ont cloné l'enzyme de dégradation de l'ARTT (CYP26A1). CYP26A1 est présente en grandes quantités au sein du foie, du colon, du placenta, du cerveau. En 2000, une deuxième enzyme de dégradation de l'ARTT a été identifiée (CYP26B1). ^[90] En 2004, une troisième enzyme a été identifiée (CYP26C1 ^[91]). CYP26C1 aurait une capacité particulière à cataboliser l'acide 9-cis-rétinoïque.

Des molécules inhibant ces enzymes dépendant du cytochrome P450 peuvent avoir une action pharmacologique de type rétinoïde en maintenant, par inhibition du catabolisme intracellulaire des rétinoïdes actifs endogènes. Ces molécules, imidazoles (liarozole, rambazole), ont été nommées RAMBAS (*Retinoic Acid Metabolism Blocking Agents*). Les RAMBAS ont fait la preuve de leur efficacité dans le traitement des ichtyoses et du psoriasis. ^[92-94]

III. PERSPECTIVES

Les progrès constants en biologie moléculaire et en génétique permettront de connaître de mieux en mieux les gènes régulés par les RNR. Des travaux de plus en plus nombreux sont consacrés au rôle des RNR tant en physiologie qu'en pathologie, notamment en oncologie, mais aussi dans de nombreuses maladies inflammatoires ou auto-immunes. La synthèse et le développement de nouveaux ligands agonistes ou antagonistes permettront, par la modulation de ces récepteurs, de tracer de nouvelles perspectives thérapeutiques.

Ainsi, au cours des dernières années, de nouveaux récepteurs orphelins liés aux rétinoïdes RORs (*Retinoid related Orphan Receptors*) ont été identifiés.^[95] Trois sous-types, chaque sous-type contenant des isoformes, ont été identifiés (ROR α , β , γ). Les gènes codant les trois sous-types sont situés respectivement sur les chromosomes 15q22.2 (ROR α), 9q 21.13 (ROR β) 1q21.3 (ROR γ). La liaison des RORs à l'ADN se fait par l'intermédiaire de séquences spécifiques (ROREs) incluant le motif RGGTCA répété. A la différence des RAR ou des RXR, les ROR ne forment pas de dimères et se lient aux ROREs sous forme de monomères. Les RORs sont impliqués fortement dans le développement de la rétine, du cervelet, du système lymphatique, et dans la maturation des lymphocytes Th17, ouvrant des perspectives très intéressantes en thérapeutique lorsque des ligands seront identifiés.



Action sur la peau

I. ACTION SUR LA DIFFERENCIATION EPITHELIALE

1. Sur épiderme normal : [96]

Les rétinoïdes (RA et rétinoïdes de synthèse) entraînent une hyperplasie épidermique avec épaissement du corps muqueux dus à une augmentation de la prolifération cellulaire ; ils sont responsables aussi d'une perturbation de la différenciation terminale avec une diminution de l'épaisseur et de la cohésion de la couche cornée due à une réduction du nombre de tonofilaments et de desmosomes. Ceci a pour conséquences une fragilisation de l'épiderme et une xérose cutanée.

Sur le plan moléculaire, l'expression des kératines, les protéines les plus abondantes de l'épiderme, est modifiée par les rétinoïdes. La quantité de kératine est diminuée, avec inhibition de la synthèse des kératines spécifiques des couches basales K5 et K14 et augmentation de la dégradation des kératines synthétisées par les cellules différenciées, K1 et K10. Il existe par contre une augmentation de la synthèse des kératines K13 et K19 et des kératines K6, K16 et K17, ces dernières étant présentes dans des épithéliums en cours de réparation ou dans certains états d'hyperprolifération comme le psoriasis. Par ailleurs, les transglutaminases épidermiques, qui jouent un rôle fondamental au cours de la différenciation terminale en permettant le pontage de diverses protéines ou de leurs précurseurs, sont inhibées par les rétinoïdes. Les rétinoïdes modifient également la différenciation terminale en diminuant la synthèse de différents lipides épidermiques et de la kératohyaline.

Ceci est responsable des effets secondaires observés sur un épiderme normal : épaissement du corps muqueux, dépôt d'une substance mucoïde intercellulaire, réduction du nombre de tonofilaments et de la couche cornée, d'où une fragilité épidermique, xérose et desquamation.

2. Sur épiderme pathologique [1]

Sur un épiderme pathologique, les rétinoïdes exercent une action pharmacologique complexe qui aboutit à une modulation favorisant la différenciation et réduisant la multiplication cellulaire d'épidermes hyperprolifératifs (psoriasis, ichtyoses). À partir de la deuxième semaine de traitement, quelle que soit la pathologie traitée, l'observation d'une substance intercellulaire amorphe, mucoïde, apparaît comme le marqueur de l'action pharmacologique du rétinoïde.

Des signes de kératinisation normale (normalisation de l'agencement des tonofilaments, réapparition de granules de kératohyaline) sont observés dès la troisième semaine de traitement.

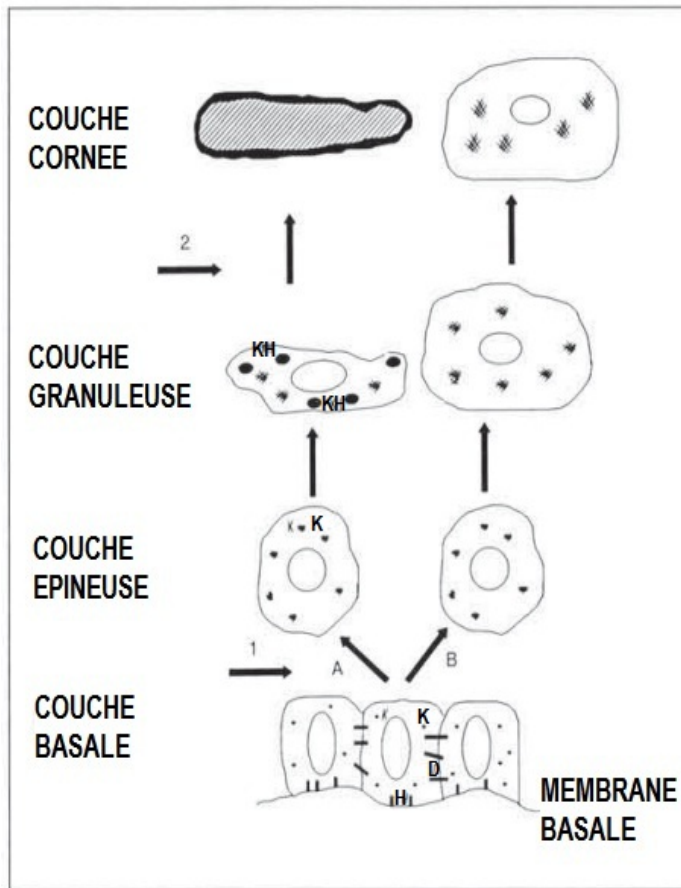


Figure 35 : Hypothèse pour la modulation des rétinoïdes de la différenciation épidermique. ^[97]

K = filament de kératine

D = desmosomes

H = hémidesmosome

KH = granule de kératohyaline.

Les flèches horizontales 1 et 2 illustrent les stades de la différenciation où les effets des rétinoïdes sont détectés. Dans les cellules épineuses inférieures, l'expression des kératines K1 et K10 est considérée comme un marqueur précoce pour les cellules engagées dans une voie de différenciation normale (flèche A), conduisant finalement à la formation d'une couche granuleuse et une couche cornée anucléée. L'expression des kératines K6 et K16 est considérée comme un marqueur pour les kératinocytes suivant une voie «alternative» de la différenciation (flèche B), et elle coïncide fréquemment avec l'hyperprolifération.

Flèche horizontale 2 : effets des rétinoïdes à un stade ultérieur dans la voie de la différenciation apparemment normal e(A).

Les rétinoïdes modifient (i) la protéolyse de kératines K1 et K10, (ii) la transformation de la profilaggrine en filaggrine et (iii) la formation de l'enveloppe réticulée (cross-linked envelope). Ces trois derniers événements se produisent normalement lors de la transition des cellules de la couche granuleuse à la couche cornée.

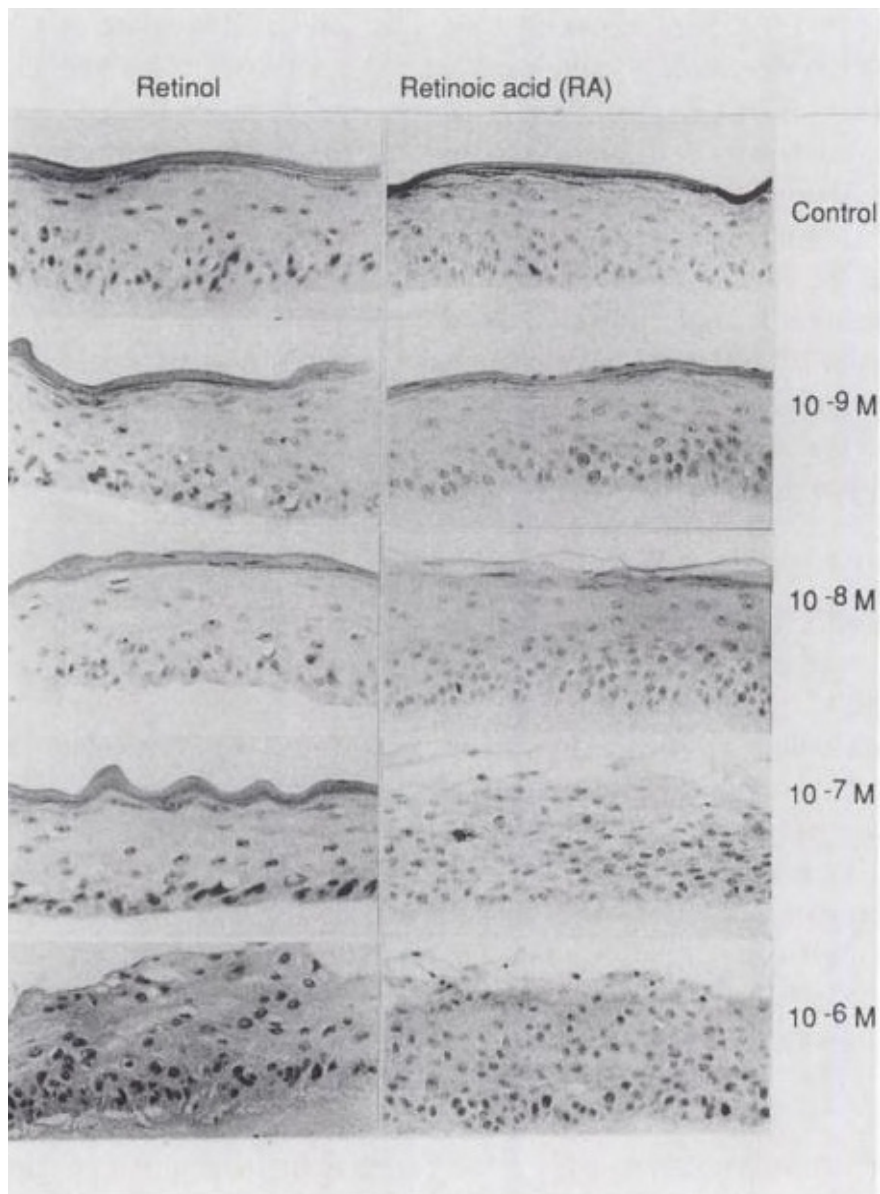


Figure 36 : Morphologie de l'épithélium formé par des kératinocytes humaines, en culture pendant 2 semaines sur un équivalent dermique, en présence de concentrations différentes de rétinol et d'acide rétinoïque (résultats à 2 semaines ; M = concentration molaire (mol/l)). ^[98]

II. ACTION AU NIVEAU DU DERME ET SUR L'INFLAMMATION

Les effets des rétinoïdes au niveau du derme sont moins bien connus. Ils stimulent la production de différents constituants de la matrice extracellulaire par les fibroblastes. L'effet sur la synthèse de collagène de type I est complexe car la vitamine A est indispensable à la synthèse de cette molécule, mais l'acide rétinoïque *in vitro* a un effet inhibiteur. *In vivo*, sur un modèle de peau murine irradiée, l'acide rétinoïque augmente l'expression des gènes codant pour les collagènes de type I et de type III. Cette action repose probablement sur un mécanisme indirect passant par la stimulation de la synthèse de TGF- β par le kératinocyte, induite par l'acide rétinoïque, le TGF- β stimulant ainsi la synthèse de collagène et de fibronectine par le fibroblaste. L'acide rétinoïque inhibe la stimulation UV-induite des métalloprotéinases dermo-épidermiques (collagénase, gélatinase et stromélysine I) impliquées dans la dégradation du collagène dermique. [99]

Des effets anti-angiogéniques sont obtenus dans certains modèles *in vitro* et sur certains modèles murins. Les rétinoïdes diminueraient la production du VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) par le kératinocyte. [99]

Les rétinoïdes ont des propriétés anti-inflammatoires en diminuant la libération d'acide arachidonique et en s'opposant à la synthèse des prostaglandines ainsi qu'à celle des leucotriènes, bien que les mécanismes précis soient peu connus.

III. MODULATION DES REPONSES IMMUNITAIRES [99]

Les effets immunomodulateurs des rétinoïdes sont complexes. Ils ont fait l'objet d'études nombreuses, aux résultats contradictoires, en partie liés aux conditions expérimentales souvent non comparables (cellule saine ou pathologique, concentration du rétinoïde, nature de la molécule).

- Polynucléaires neutrophiles : on note une réduction significative du chimiotactisme et des capacités à migrer à travers l'épiderme (rationnel de l'action spectaculaire de l'acitrétine dans le psoriasis pustuleux).

- Cellule de Langerhans : augmentation du nombre et stimulation fonctionnelle.

- Lymphocytes T : in vitro et à faible concentration, les rétinoïdes stimulent la lymphocytotoxicité anti-tumorale (inhibition à fortes concentrations). L'acide rétinoïque est un adjuvant pour l'induction de lymphocytes T cytotoxiques. In vivo, aucune modification quantitative ou fonctionnelle significative n'a été mise en évidence chez des patients traités par isotrétinoïne ou acitrétine pour un psoriasis ou une acné.

- Lymphocytes B : les résultats sont contradictoires : absence d'effet ou, stimulation de la sécrétion d'immunoglobulines.



*Action sur les cellules
néoplasiques*

Chez l'animal, la carence en vitamine A entraîne une métaplasie squameuse, précancéreuse, des muqueuses, ainsi qu'une susceptibilité accrue à certains carcinogènes. À l'inverse, l'administration de rétinoïdes naturels a pu exercer un certain effet protecteur dans d'autres études expérimentales^[1]


L'acide rétinoïque induit une différenciation des cellules de la lignée HL60^[100] (leucémie promyélocytaire) qui retrouvent les caractéristiques fonctionnelles de granulocytes normaux. Cette action différenciante est potentialisée par l'interféron. L'ARTT per os est un traitement reconnu de la leucémie promyélocytaire humaine. Cette activité différenciante a été également démontrée sur d'autres lignées néoplasiques.

Les mécanismes pharmacologiques à l'origine de cette action sont complexes et probablement plurifactoriels. Il faut rappeler ici la modulation de l'expression de certains gènes impliqués dans la prolifération et la différenciation. In vitro, l'action différenciante de l'acide rétinoïque sur certaines lignées cellulaires néoplasiques est corrélée à l'inhibition de l'expression de certains oncogènes, tels que *c-myc*. Une action membranaire directe est également possible.

Au cours de la transformation néoplasique, il a été observé une diminution du nombre des *gap junctions*, communications intercellulaires particulièrement importantes dans le dialogue intercellulaire et l'homéostasie tissulaire. Les rétinoïdes entraînent une augmentation significative du nombre des *gap junctions* au sein des tissus néoplasiques.

In vitro, les rétinoïdes s'opposent à la transformation maligne ^[101] causée par certains carcinogènes chimiques, des radiations ionisantes ou certains virus. Bollag a développé un modèle de papillome induit de la souris ayant servi à calculer l'index thérapeutique des rétinoïdes de synthèse. L'acide rétinoïque, en synergie avec l'interféron, entraîne l'induction d'une apoptose sur certaines cellules néoplasiques ^[102].

Il est enfin probable que les propriétés immunomodulatrices ^[103] complexes que possèdent les rétinoïdes interviennent pour partie dans cette action préventive sur la transformation néoplasique.



*Indications
et conduites
Thérapeutiques*

I. ACNE :

1. Rappel clinique

L'acné est par définition une affection polymorphe dans laquelle on retrouve différentes lésions élémentaires qui peuvent coexister ou succéder les unes aux autres lors des poussées.

A. Lésions élémentaires

* Séborrhée :

C'est la condition préalable au développement de lésions acnéiques : action comédogène et inflammatoire du sébum. Elle débute souvent avant la puberté génitale. La peau a un toucher gras et un aspect brillant avec des pores cutanés dilatés, en particulier dans la zone médio-faciale. Elle s'associe fréquemment à une hyperséborrhée du cuir chevelu. ^[104]

* Lésions rétentionnelles :

Les lésions rétentionnelles sont les suivantes :

- **Comédon ouvert** (ou point noir): il correspond à un bouchon de sébum et de kératine obstruant l'orifice infundibulaire. Son extrémité externe est colorée en raison de l'oxydation des graisses et des dépôts de mélanine.

- **Comédon fermé** (ou microkyste): C'est une petite élevure blanchâtre de 2 à 3 mm correspondant à l'accumulation, dans l'entonnoir du follicule pilosébacé, de kératine et de sébum mélangés à des colonies bactériennes (en particulier *P. acnes*) et recouvert d'un épiderme. Il représente le stade précurseur du processus inflammatoire car la paroi peut se rompre, aboutissant à la constitution de papule ou pustule. Il est donc décrit comme la « bombe à retardement de l'acné ». ^[105]

*** Lésions inflammatoires :** ^[105]

Les lésions inflammatoires sont :

- **Papule:** C'est une lésion inflammatoire de diamètre inférieur à 5mm pouvant apparaître de novo ou être la conséquence de l'inflammation d'une lésion rétentionnelle, en particulier après manipulation. Elle peut ensuite évoluer vers la résorption ou vers une pustule folliculaire.

- **Pustule:** C'est une papule avec à son sommet un contenu purulent. La survenue de plusieurs pustules d'emblée sans papules ou microkyste doit faire suspecter une folliculite à germe à gram négatif qui est confirmée par un prélèvement bactériologique.

- **Nodule:** Il se manifeste par une tuméfaction inflammatoire, profonde, douloureuse à la palpation et fluctuante dont le diamètre est supérieur à 5mm. Il est caractéristique des acnés sévères.

Les lésions d'acné, en disparaissant, laissent souvent un érythème transitoire et/ou une pigmentation qui, chez les patients de phototype foncé, peut être définitive.

L'évolution vers des cicatrices hypertrophiques ou surtout atrophiques est possible ; ces dernières étant d'autant plus marquées que la composante inflammatoire est importante et la mise en route du traitement retardée.

B. Formes cliniques

- Formes cliniques chez l'enfant :

Classiquement, les acnés de l'enfant sont classées en fonction de l'âge auquel elles surviennent. Il existe peu d'études sur l'acné de l'enfant. Leurs résultats montrent plusieurs caractéristiques : une prédominance d'enfants de sexe masculin (80 %), un âge moyen d'apparition entre 6 et 13 mois, une localisation prédominante au niveau des joues, le caractère polymorphe des lésions, une résolution des symptômes vers 3 ans avec des cas exceptionnels d'acné persistante jusqu'à la puberté. ^[104]



Figure 37 : Acné infantile. ^[105]

- Forme clinique commune : acné juvénile :

Les premières lésions surviennent en général vers 12-13 ans chez la jeune fille, souvent plus tardivement chez le garçon. La première manifestation est l'hyperséborrhée à laquelle s'associent ensuite des lésions rétentionnelles ; celles-ci deviennent progressivement papulo-pustuleuses. Le visage est en général atteint en priorité mais les lésions peuvent s'étendre au niveau du dos, des épaules et du décolleté. L'évolution, même en l'absence de traitement, est spontanément favorable et l'acné guérit dans 90 % des cas vers 18-20 ans. ^[105]

*** Acné rétentionnelle**

C'est la forme débutante de l'acné pubertaire. La séborrhée s'associe des points noirs et des microkystes localisés le plus souvent sur le front, les joues et le nez. La localisation thoracique est possible mai rare. Leur décompte est souvent difficile, nécessitant un bon éclairage. Le risque évolutif est celui d'une inflammation secondaire des microkystes essentiellement. ^[105]



Figure 38 : Acné rétentionnelle chez une jeune fille. ^[106]



Figure 39 : Acné rétentionnelle grave

*** Acné papulo-pustuleuse**

Aux comédons ouverts ou microkystes s'associent des papules et des pustules. Suivant le caractère prédominant de l'un ou l'autre type de lésions, on parle d'acné à prédominance inflammatoire ou à prédominance rétentionnelle. Le degré de gravité de ces formes papulo-pustuleuse est lié à l'extension des lésions au cou, à la face antérieure, de thorax au dos jusqu'à la région lombaire. Des lésions inflammatoires profondes à type de nodules peuvent apparaître. ^[104]



Figure 40 : Acné inflammatoire sévère ^[106]



Figure 41 : Acné papulo-pustuleuse du visage. ^[105]

- Formes graves :

*** Acné nodulaire (ou conglobata)**

C'est une acné suppurative chronique. Elle survient plutôt chez le garçon et débute à la puberté, elle est caractérisée par des nodules inflammatoires qui peuvent fusionner entre eux et la formation de sinus de drainage, de tunnels suppuratifs.



Figure 42 : Acné conglobata. ^[106]



Figure 43 : Acné nodulo-kystique du dos. ^[105]

*** Acné fulminans**

C'est la forme la plus grave d'acné, touchant avec prédilection les adolescents de sexe masculin. Le mécanisme physiopathologique ferait intervenir les antigènes de *P. acnes* qui, lorsqu'ils sont produits en excès, formeraient des complexes immuns circulants à l'origine d'une réaction inflammatoire générale. Son début est brutal avec des lésions ulcéro-nécrotiques prédominant au niveau des épaules, du dos ou de la poitrine. Des signes généraux (fièvre (39-40 °C), arthralgie, asthénie) sont souvent présents. Elle peut être induite par l'isotrétinoïne. ^[105]



Figure 44 : Nodules ulcérés, croûteux et nécrotiques répandus symétriques. ^[107]

2. Traitement

A. Traitement topique :

L'acide rétinoïque topique (ART) est disponible sous forme de gels, crèmes, ou tampons ou solutions, à la concentration de 0,025 %, 0,05 %, 0,1 %, 0,2 %, 0,3 % (ces trois dernières concentrations étant uniquement disponibles sous forme de solution).

Les rétinoïdes topiques sont un élément intégral de n'importe quelle thérapie combinée pour l'acné vulgaire, car ils promouvaient le drainage des comédons (ce qui facilite la pénétration des autres agents topiques), clarifient les lésions acnéiques inflammatoires et non inflammatoires et préviennent la formation de nouvelles lésions acnéiques. ^[108]

L'ART est utilisé avec succès depuis plusieurs années dans le traitement des acnés d'intensité modérée, principalement dans leur forme comédonienne. L'action pharmacodynamique porte principalement sur un effet desquamatif au niveau de l'infra-infundibulum du follicule pilosébacé (effet desquamatif au niveau du bouchon corné, accélération du turnover cellulaire), mais un effet anti-inflammatoire local est également probable. La concentration la plus couramment utilisée est de 0,05 %.

L'ART doit être appliqué le soir sur les lésions. Un effet irritatif initial est habituel, nécessitant l'association à des topiques émoullissants et parfois l'espacement des applications ou l'utilisation d'une plus faible concentration.

Le bénéfice thérapeutique est obtenu en 4 mois en moyenne. ^[1] Des résultats satisfaisants ont été observés dans 70 % à 80 % des cas. La tolérance s'améliore dans les protocoles avec l'augmentation progressive de la fréquence d'applications. À partir de quelques essais comparatifs réalisés, on peut conclure à une augmentation de l'efficacité clinique lorsque la concentration en vitamine A augmente et/ou lorsque le type d'excipient choisi permet une meilleure pénétration cutanée du principe. Un traitement d'entretien (une à deux applications par semaine) est ensuite nécessaire jusqu'à l'âge de la « guérison » spontanée de l'acné. ^[5] L'association à d'autres topiques anti-acnéiques est possible, notamment à l'érythromycine.

Principe actif	Nom commercial	Forme galénique
Trétinoïne	Stieva-A® à 0,01 %, à 0,025 %, à 0,05 % et à 0,1%	Crème, gel ou solution
	Vitamin A Acid à 0,01 %, à 0,025 %, à 0,05 % et à 0,1%	Crème ou gel
	Retin-A® à 0,01 %, à 0,025 %, à 0,05 % et à 0,1%	Crème ou gel
	Retin-A Micro® à 0,1%	Gel
Adapalène	Differin* à 0,1%	Crème, gel ou tampon
Tazarotène	Tazorac* à 0,05% et à 0,01%	Crème ou gel
Trétinoïne/ antibiotique	Stievamycin* (érythromycine à 4% et trétinoïne à 0,01%, à 0,025% ou à 0,05%)	Gel

Tableau III : Rétinoïdes topiques dans le traitement de l'acné ^[109]

Dans tous les cas, une photoprotection efficace pendant toute la durée du traitement est recommandée.

D'après une étude, la tolérance de l'adapalène gel, en monothérapie ou combiné avec un autre agent anti acnéique a été très accepté par les patients et les médecins. Selon des investigateurs, la tolérance du traitement est pauvre seulement chez 4 % des patients. C'est un modèle efficace dans le traitement de l'acné vulgaire de sévérité moyen à modéré (Grades I, II and III) soit en monothérapie ou en combinaison. ^[108]

- Traitements topiques combinés

On constate actuellement le développement de nouvelles stratégies combinant plusieurs traitements topiques, la combinaison associant des rétinoïdes topiques et l'érythromycine ou la clindamycine topique est plus efficace que chaque agent utilisé seul.

L'intérêt de ces traitements topiques combinés en dehors de leur efficacité est, d'améliorer l'adhérence des adolescents par un schéma thérapeutique simplifié très apprécié. [105]

- Combinaison des rétinoïdes et des antibiotiques

Le traitement par la combinaison des rétinoïdes topiques et des antibiotiques dans le traitement de l'acné est aussi indiqué chez des patients avec l'acné inflammatoire moyenne à modérée. En effet, plusieurs études ont démontré que la thérapie combinant les rétinoïdes topiques et les antibiotiques produit une clarification rapide, significative et plus large pour l'acné par rapport aux rétinoïdes ou aux antibiotiques seuls. La combinaison entre la clindamycine avec des nouveaux rétinoïdes topiques (adapalène et tazarotène) est plus efficace que la combinaison de l'adapalène et la trétinoïne. [110]

Jain Gaurav K et Ahmed Farhan J ont démontré que l'application de phosphate de clindamycine gel après le prétraitement de la peau avec le gel de l'adapalène pendant 5 min peut contribuer de manière significative à l'efficacité accrue du traitement. [111]

Les données d'une étude montrent que l'efficacité de la lotion CS (clindamycine 1% plus l'acide salicylique 2% ; 2 fois/j) était significativement plus efficace que la lotion C (clindamycine 1% ; 1 fois/j) par rapport à la TLC (nombre totale des lésions) et l'ASI (l'indice de gravité de l'acné), bien qu'il n'y ait pas de différence significative entre la lotion CS et CT (clindamycine 1% plus la trétinoïne 0,025% ; 1 fois/j). [112]

- Combinaison de Peroxyde de benzoyle et des rétinoïdes

Une étude randomisée en double-aveugle, en combinant l'adapalène et le peroxyde de benzoyle chez des patients atteints d'acné à sévérité modérée, a montré que la quantité des lésions a été significativement améliorée dans le groupe traité par l'adapalène 0,1% et le peroxyde de benzoyle 2,5 % par rapport à l'application de chaque agent seule ou au placebo.

La fréquence des effets indésirables et la tolérance cutanée pour l'adapalène et le peroxyde de benzoyle sont comparables à celle observé avec l'adapalène en monothérapie. En revanche, les résistances ne sont pas spécifiquement établies. ^[113]

B. Traitement systémique

Pour Ruiz-Maldonado et al, les traitements topiques d'acné sont inutiles chez la plupart des patients recevant de l'isotrétinoïne. En outre, les médicaments tels que l'acide rétinoïque et le peroxyde de benzoyle aggravent l'érythème, la sécheresse et la desquamation. Les lésions d'acné surinfectées par *Staphylococcus aureus* ou par des bactéries Gram négatives doivent être traitées en conséquence par les antibiotiques systémiques appropriés. Les tétracyclines ne sont pas recommandées car ils peuvent augmenter le risque de syndrome d'hypertension intracrânienne. ^[4]

• Dispositions générales :

L'isotrétinoïne (ROACCUTANE*) est le rétinoïde oral de choix pour le traitement de l'acné. Il est le seul rétinoïde oral qui provoque la diminution marquée de la taille des glandes sébacées avec une diminution conséquente de la production de sébum et à la microflore folliculaire (*P. acnes*, *Pityrosporum*).

L'acné affecte 85% des adolescents et 80% des adolescentes.^[114] Chez la plupart des adolescents, l'acné est une affection temporaire qui disparaît spontanément vers la fin de l'adolescence, et ne représente aucun problème esthétique ou thérapeutique majeur; Cependant, dans une étude récente, il a été constaté que plus de 90% des adolescents consultant pour l'acné présentaient un certain degré de cicatrices.^[115] L'impact de l'acné et des cicatrices sur l'image de soi chez les adolescents est aussi variable, différant d'un adolescent à un autre; Cependant, pour la plupart des adolescents, l'acné est un problème psychologique important.^[116] Dans une étude, on a demandé à 100 adolescents souffrant d'acné ce qu'ils préfèrent: un remède permanent pour leur acné ou de 750 dollars américains; la plupart (87%) ont opté pour un remède permanent.^[117]

Le facteur le plus commun associé à la possibilité de développer une acné sévère (nodulo-kystique ou conglobata) est la notion d'antécédent familial d'acné sévère. Le risque est aussi élevé pour l'acné sévère paternelle que maternelle.^[118] En présence d'un enfant ou d'un adolescent avec acné et un antécédent familial d'acné sévère, le traitement par isotrétinoïne ne doit pas être retardé par l'utilisation de médicaments «réguliers» tels que les antibiotiques, le peroxyde de benzoyle, ou l'acide rétinoïque. Si le traitement par isotrétinoïne ne démarre que lorsque d'autres choix thérapeutiques ont échoué, l'acné sera guérie, mais il sera trop tard pour empêcher l'installation de cicatrices permanentes. L'acné sévère infantile résistante peut également nécessiter un traitement par isotrétinoïne. L'isotrétinoïne est un traitement coûteux; Cependant, en comparaison avec le coût d'années d'antibiotiques et de consultations, le rapport coût-bénéfice du traitement par isotrétinoïne semble avantageux.^[117]

L'isotrétinoïne oral est clairement plus efficace que des antibiotiques oraux dans l'acné dans toutes ses catégories de sévérité. Cependant, ses effets secondaires ont dissuadé sa prescription. Les comparaisons de rentabilité d'après la directive de l'Union européenne et iPLEDGE aux USA, Royaume-Uni, la France, la New-Zélande et l'Australie ont montré qu'une cure de 4 à 6 mois d'isotrétinoïne est significativement moins chère qu'un schéma thérapeutique de 3 ans de cures rotatifs d'antibiotiques et le traitement topique. En fait, seuls les patients traités par l'isotrétinoïne, ont obtenu une disparition complète de l'acné suite à une évaluation de 3 à 5 ans après le traitement. ^[119]



Figure 45 : acné grade IV chez une adolescente de 16 ans, traitée par isotrétinoïne (Accutane®)

(A) J1 du traitement, (B) fin du 2ème mois du traitement et (C) fin du 6ème mois du traitement : noter la chéilite et la sécheresse faciale. Les autres effets secondaires étaient des douleurs tendineuses et quelques épistaxis.

- Doses :

La dose d'isotrétinoïne utilisée doit être considérée en termes de posologie quotidienne et en termes de dose totale. La posologie quotidienne est plus liée aux effets secondaires qu'à l'efficacité thérapeutique car de faibles doses ont un effet thérapeutique similaire à des doses élevées. Elle varie entre 0,5 et 1 mg/kg/j, en une prise quotidienne (de préférence le matin, lors du petit déjeuner), en fonction de la sévérité des lésions à traiter. ^[99] La dose totale du traitement est liée à la probabilité de rechute de l'acné. ^[120] Des doses totales inférieures à 120 - 100 mg/kg sont associées à un risque plus élevé de rechute de l'acné. Chez les enfants et les adolescents, on préfère utiliser une faible dose journalière de 0,3 – 0,5 mg/kg pendant une durée plus longue (6 à 12 mois) plutôt que des doses plus élevées pour une durée plus courte.

- Pharmacocinétique : ^[121]

L'isotrétinoïne circule liée à plus de 99 % à l'albumine et n'est pas stockée au sein du tissu adipeux. Après administration orale d'une dose unique, l'absorption digestive est rapide, le pic de concentration plasmatique s'observant entre 1 et 4 heures, mais il existe d'importantes variations interindividuelles.

L'absorption au cours d'un repas augmente significativement la biodisponibilité et réduit la variabilité. La biodisponibilité est en moyenne de 25 %. Au cours d'une administration quotidienne itérative, la cinétique reste linéaire, confirmant l'absence d'accumulation dans l'organisme. L'isotrétinoïne se métabolise en 4-oxo-isotrétinoïne. La demi-vie d'élimination de l'isotrétinoïne est de 13 à 22 heures et de 29 heures pour le 4-oxo-isotrétinoïne. L'élimination se fait principalement par voie biliaire.

Au cours de la première semaine du traitement, l'isotrétinoïne provoque une diminution de la production de sébum ainsi qu'une sécheresse cutanée et muqueuse (chéilite) (figure 45 C). De la deuxième semaine à la quatrième ou sixième semaine, la diminution de la production de sébum s'accroît et, chez la plupart des patients, l'acné transitoire s'aggrave avec une inflammation des lésions préexistantes et le développement de lésions nouvelles. De la quatrième ou sixième semaine à la huitième ou douzième semaine, une amélioration notable des lésions d'acné s'observe, et la sécheresse muqueuse et cutanée s'améliore. A partir de la treizième semaine, l'amélioration est maintenue. Le traitement devra être poursuivi jusqu'au blanchiment des lésions (exception faite des lésions kystiques qui nécessiteront une exérèse)

- Non-répondeurs à l'isotrétinoïne :

Il existe deux types de non-répondeurs à l'isotrétinoïne:

- les répondeurs lents qui peuvent s'améliorer sous isotrétinoïne 3 ou 4 mois après le début du traitement ou même après l'arrêt de l'isotrétinoïne,
- et les non-répondeurs absolus qui peuvent être prévisibles et imprévisibles. Les non répondeurs absolus prévisibles sont les patients présentant des lésions prédominantes type microkystes ou macrokystes ainsi que les patients présentant des abcès bactériens. L'acné fulminans et la pyodermite faciale sont des variantes rares qui ne répondent pas aux rétinoïdes oraux. Les non répondeurs imprévisibles sont exceptionnellement rares.

- Les rechutes de l'acné après traitement par isotrétinoïne :

Le taux de rechute générale de l'acné après traitement par isotrétinoïne est de 39%. ^[115] Les rechutes sont généralement moins sévères que l'épisode initiale, et la thérapie conventionnelle anti-acné (tétracyclines, acide rétinoïque, peroxyde de benzoyle) sont suffisantes pour améliorer la plupart des patients.

Les facteurs de récurrence sont une dose totale cumulée insuffisante, un âge inférieur à 20 ans, une atteinte du tronc, des troubles du métabolisme des androgènes associés chez l'adolescente (un bilan orienté est alors nécessaire). ^[99]

Chez environ 20% des enfants et adolescents, une rechute de l'acné, nécessitant deux ou plusieurs cures d'isotrétinoïne, est à prévoir au cours de la première année après traitement. Chez ce groupe de patients, une alternative à une deuxième ou troisième cure normale d'isotrétinoïne est l'administration de doses minimales d'isotrétinoïne à raison de 20 mg une fois ou deux par semaine pendant 1 à 2 ans. Les doses minimales ne provoquent pas d'effets secondaires systémiques ou cutanéomuqueux et préviennent les récurrences de l'acné et la séborrhée; Toutefois, la tératogénicité continue d'être un risque.

Une analyse rétrospective a été réalisée chez 4 patients atteints d'acné conglobata ou d'acné fulminans traités avec une faible dose d'isotrétinoïne (0,1-0,3 mg/kg/j). En effet, l'efficacité et le profil d'effets secondaires favorables appuient fortement l'utilisation d'isotrétinoïne à faible dose, 10-20 mg / jour, en tant que traitement de première ligne pour l'acné conglobata, et en combinaison avec une cure à court terme de corticoïdes oraux, également pour l'acné fulminans. Par ailleurs, les patients dans la présente étude n'ont pas connu une

poussée d'acné lors du début du traitement, et aucun patient n'a montré de signes orientant vers un problème neuropsychiatrique. Aucune plainte de sécheresse des yeux ou de la peau, bien que tous aient développés une chéilite légère. Karvonen et al ont démontré l'efficacité de la combinaison de traitement par l'isotrétinoïne faiblement dosée avec une cure initiale de prednisolone systémique en cas d'acné kystique. ^[122]

- Effets secondaires cutanéomuqueux et autres de l'isotrétinoïne :

Les effets secondaires cutanéomuqueux de l'isotrétinoïne sont notés au cours de la première semaine de traitement (figure 45 C et tableau VI). Les mesures pouvant aider à soulager la sécheresse cutanéomuqueuse, la desquamation, l'érythème, et la sensibilité cutanée sont: l'éviction des produits anti-acnéiques topiques pendant le traitement, l'utilisation de savons doux, le lavage du visage une fois par jour seulement, l'éviction de l'eau chaude pour le bain et la douche, l'utilisation de crèmes hydratantes non grasses, la lubrification fréquente des lèvres avec de la vaseline, l'utilisation de larmes artificielles pour la sécheresse oculaire, et l'éviction des lentilles de contact pendant le traitement par isotrétinoïne. Parmi les effets secondaires les plus fréquents et les plus gênants de l'isotrétinoïne, l'aggravation de l'acné au cours de la deuxième à la sixième semaine du traitement. Les AINS sont utiles pour minimiser cet effet secondaire.

D'autres effets secondaires non cutanéomuqueux de l'isotrétinoïne sont rares et, dans la plupart des cas, ne nécessitent pas de traitement. Le traitement de routine de l'acné sévère pour un maximum de 20 semaines ne semble pas avoir d'effet indésirable sur la minéralisation osseuse. ^[123] Les douleurs

musculaires et tendineuses ainsi que les maux de tête peuvent nécessiter la prise d'aspirine, de paracétamol ou d'acétaminophène. Un pourcentage bas de patients (7%) peut présenter à long terme des effets secondaires persistants après traitement par isotrétinoïne, principalement cutanéomuqueux et musculosquelettiques.

Les effets secondaires sont modérés et non liés à l'âge, au sexe ou à la dose totale. ^[123]

- Suivi paraclinique :

Les enfants et adolescents en bonne santé n'ayant pas d'antécédent personnel ou familial de problème hépatique ou de dyslipidémie ne nécessitent qu'un bilan pré-thérapeutique à répéter un mois après traitement et comportant : un bilan hépatique et un dosage des triglycérides sériques.

De nombreuses études ont montré l'absence d'effets secondaires systémiques importants de l'isotrétinoïne chez les individus sains lorsqu'elle est utilisée à de faibles doses pendant moins d'une année. ^[124] Des radiographies du squelette chez les enfants ou adolescents sous des doses habituelles d'isotrétinoïne pour moins d'un an ne sont pas nécessaires.

Un dosage de bêta-HCG (pour dépister une grossesse) ainsi qu'une contraception (contraception orale à l'exception de Diane 35®, Implanon® ou stérilet) débutée un mois avant et arrêtée un mois après l'arrêt du traitement sont nécessaires chez les adolescentes sexuellement actives. Les adolescentes non sexuellement actives et leurs parents sont informés des conséquences tératogènes d'une grossesse sous isotrétinoïne, et les deux sont tenus de signer

un accusé de réception de l'information et de la responsabilité en cas de grossesse. Les adolescentes ayant des problèmes de personnalité, ou quand le médecin juge qu'elles ne peuvent être en mesure d'être responsables avec un médicament hautement tératogène, ne sont pas traitées par isotrétinoïne.

•Codification de la prescription d'isotrétinoïne par les RMO, modifiée par la réglementation européenne : ^[105, 119]

Avant la prescription d'isotrétinoïne :

- Information des patients du risque tératogène ;
- Chez les adolescentes réglées, mise en place ou poursuite d'un moyen efficace de contraception, prescription d'un test de grossesse sérique qualitatif (*bêta-human chorionic gonadotrophin* [hCG]) et remise du document concernant l'accord de soin et de contraception.

La prescription d'isotrétinoïne chez les femmes en âge de procréer ne peut se faire qu'après :

- 1 mois de contraception efficace et bien suivie ;
- Contrôle de la négativité du test sanguin qualitatif de grossesse datant de moins de 3 jours ;
- Vérification de la bonne compréhension par la patiente des risques du traitement ;
- Recueil de son accord de soin et de contraception signé et mention sur l'ordonnance de la vérification de tous ces éléments.

- Au moins tous les 2 mois, la poursuite de la contraception est vérifiée, les tests sanguins qualitatifs de grossesse datant de moins de 3 jours sont contrôlés et leur réalisation mentionnée sur l'ordonnance ;
- Lors de l'arrêt du traitement, la contraception est poursuivie 1 mois après l'arrêt du traitement compte tenu de l'élimination lente du médicament et un test de grossesse effectué 5 semaines après l'arrêt du traitement.


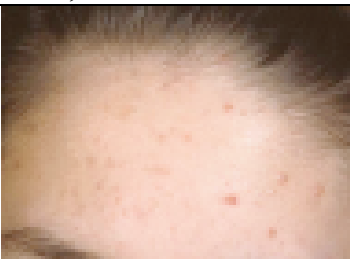


	Stade	Pathogenèse	Traitement
 <p>Acné, stade I</p>	<p>Stade I Acné comédonienne peu inflammatoire</p>	<p>Hyperkératinisation et occlusion folliculaire</p>	<p>Rétinoïde topique ou peroxyde de benzoylé</p>
 <p>Acné, stade II</p>	<p>Stade II Acné inflammatoire papulocomédonienne de légère à modérée</p>	<p>Prolifération de <i>P. acnes</i>, production de sébum</p>	<p>Rétinoïde topique, antibiotique topique ou peroxyde de benzoylé</p>
 <p>Acné, stade III</p>	<p>Stade III Acné papulopustuleuse de modérée à grave</p>	<p>facteurs énumérés ci-dessus</p>	<p>Traitement topique et antibiothérapie par voie orale ou contraceptifs oraux</p>
 <p>Acné, stade IV</p>	<p>Stade IV Acné nodulokystique ou acné grave ne répondant pas aux autres traitements</p>	<p>Rupture de la paroi folliculaire, en plus des facteurs énumérés ci-dessus</p>	<p>Isotrétinoïne par voie orale à raison de 0,5-1 mg/kg/j pendant de 16 à 20 semaines</p>

Tableau IV : Classification des lésions dues à l'acné ^[109]

II. ICTHYOSE ET DERMATOSES ICTHYOSIFORMES [4]

Les troubles génétiques de la kératinisation représentent un groupe important et hétérogène de dermatoses héréditaires parmi lesquels les ichtyoses sont les plus importants vu leur fréquence et leur gravité.

Le terme ichtyose doit être réservé pour les affections cutanées caractérisées par un degré variable de desquamation, persistante et visible, et d'érythème de la peau. [125] En conséquence, les enfants atteints d'ichtyose présentent une peau sèche et rugueuse.

Les différentes formes d'ichtyose sont classées en fonction de leur mode de transmission, leurs caractéristiques cliniques et anatomopathologiques, et leurs défauts de base.

Les formes les plus graves sont représentées par les « vraies » ichtyoses: l'ichtyose lamellaire, l'érythrodermie ichtyosiforme non bulleuse congénitale, l'ichtyose bulleuse (également appelée hyperkératose épidermolytique), et les formes transitoires : le fœtus harlequin (ou ichtyose harlequin) et le bébé collodion.

Les syndromes ichtyosiformes associent des lésions cutanées et des atteintes extra-cutanées. [125, 126]



Figure 46 : Ichtyose vulgaire chez une fille de 10 ans, née de parents consanguins et dont la mère est suivie pour eczéma et sécheresse cutanée

1. Ichtyose lamellaire

Les nouveau-nés ayant une ichtyose lamellaire se présentent habituellement à la naissance comme des bébés collodion. Après quelques jours, la membrane de collodion est remplacée par de grandes écailles. L'ectropion, l'eclabion et les oreilles hypoplasiques sont très caractéristiques de l'affection. Sur le cuir chevelu, les écailles rendent les cheveux difficiles à coiffer. Ces enfants présentent un faciès grotesque et défiguré qui est peu modifié par un traitement topique.

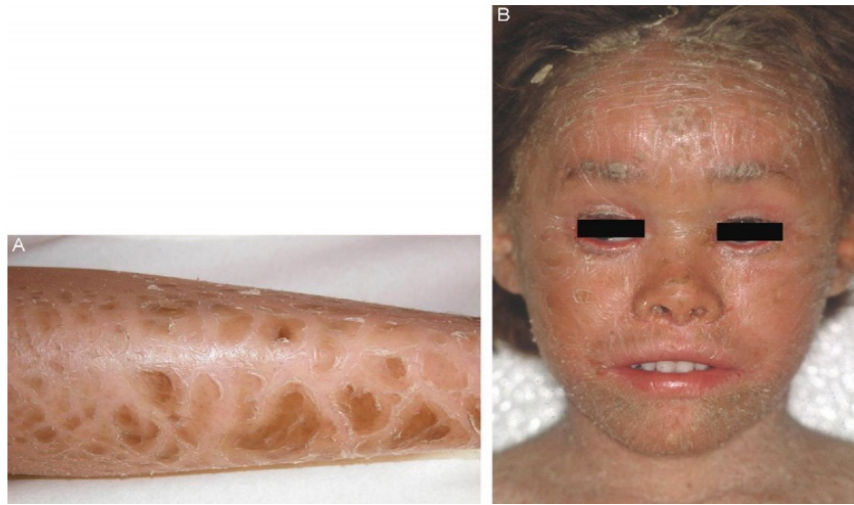


Figure 47 : Ichtyose lamellaire

A : Atteinte de la jambe avec grosses squames marron et B : Atteinte du visage avec ectropion et squames du cuir chevelu.

La gestion de l'ichtyose lamellaire a changé radicalement depuis l'introduction des rétinoïdes oraux synthétiques. Même s'ils ne corrigent pas le défaut de la kératinisation, les rétinoïdes allègent considérablement la composante hyperkératosique, rendant la peau presque normale (figure 49); cependant, les lésions régressent rapidement après l'arrêt du traitement.

Le rétinoïde oral de synthèse le plus couramment utilisé pour le traitement de l'ichtyose lamellaire a été l'étrétinate. Assez d'études ont été menées pour démontrer son efficacité. [127, 128, 129]

L'étrétinate a une longue demi-vie (120 jours). Avec des doses quotidiennes allant de 1 à 2 mg/kg/j et après un mois de traitement, l'aspect clinique change de façon spectaculaire, la peau perd la plupart des écailles, et l'ectropion et l'eclabion sont réduits considérablement. Pour maintenir des patients sans lésions, l'administration de l'étrétinate à long terme est nécessaire.

Chez les enfants, la tolérance de l'étrétinate est en général bonne et il y a peu de risques si les précautions adéquates sont prises. [130, 131]

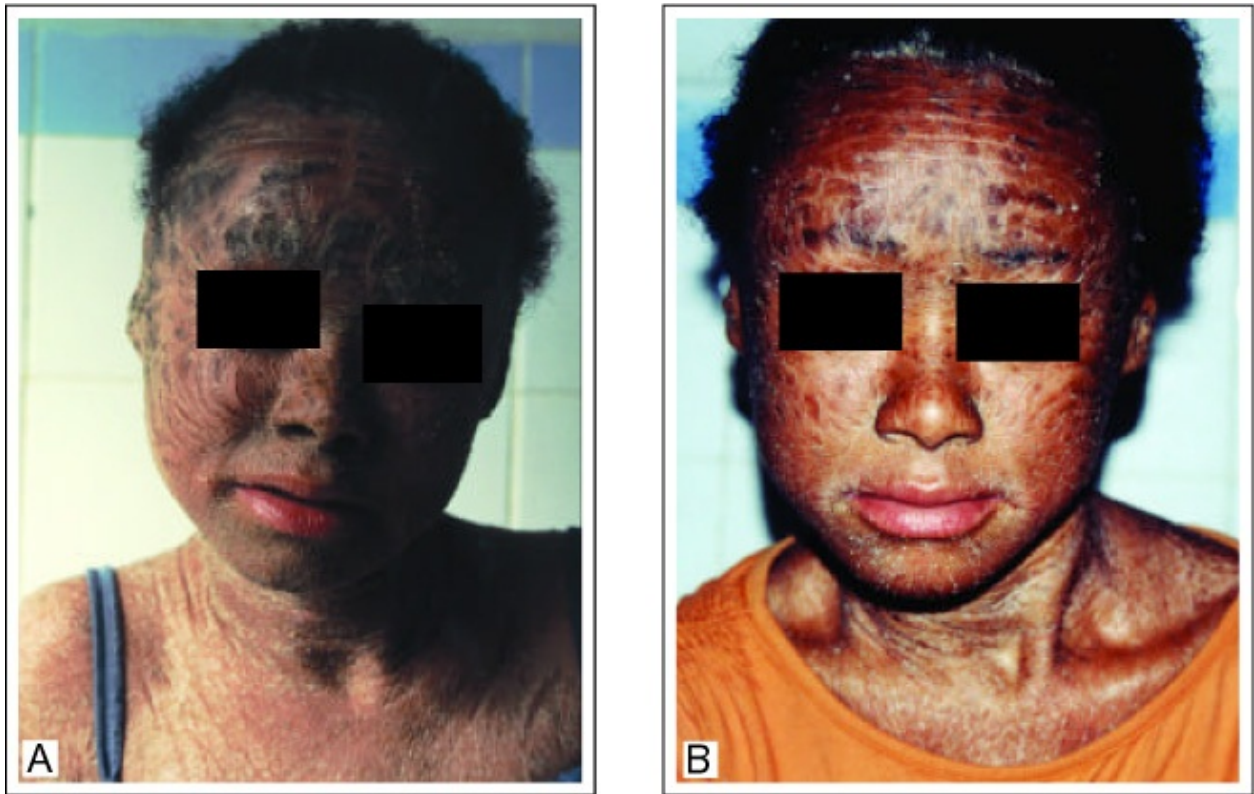


Figure 48 : Ichtyose lamellaire (A) avant et (B) après 7 mois de traitement par acitrétine ^[132]



Figure 49 : Ichtyose lamellaire chez un frère et sa sœur (A) avant et (B) après 3 mois de traitement par acitrétine ^[132]

Les effets secondaires les plus fréquents sont cutanéomuqueux (tableau VI). Dans les traitements à long terme, les effets secondaires signalés les plus importants sont les anomalies squelettiques. Ils sont inconstants, variables et multiples. Chez la plupart des patients, il s'agit d'un événement tardif après plusieurs années de traitement, en particulier chez les enfants traités par des doses élevées de l'étrétinate (2 mg/kg/j), qui ont commencé le traitement au cours des 2 ou 3 premières années de la vie. [133, 134]

Les anomalies osseuses les plus fréquentes ont été l'hyperostose squelettique, [135, 136] les proliférations périostiques ou la résorption osseuse périostée, l'ostéoporose, [137] l'amincissement des os longs, [133, 137] les calcifications ligamentaires et tendineuses, la résorption osseuse, la soudure épiphysaire prématurée, [133, 136] et le retard de croissance. [133, 134]

Dans deux cas, des fractures suite à un traumatisme mineur ont été signalées. Les deux enfants ont souffert d'ichtyose lamellaire et les deux avaient reçu l'étrétinate à 2 mg/kg/j depuis les âges de 2 10/12 ans et 2 ans respectivement. Les deux ont présenté des fractures après 2 et 4 ans de traitement respectivement. Les fractures ont consolidé dans des délais normaux, et les patients ont continué le traitement par étrétinate. [133, 134]

Dans d'autres séries d'enfants traités en permanence avec des doses plus faibles de l'étrétinate (1 mg/kg/j), aucune preuve de toxicité squelettique n'a été retrouvée. [138, 139] Paige et al. ont traité 42 enfants sur une période de 11 ans, sans preuve de toxicité squelettique. [140]

Ruiz et al ont traité 6 enfants traités en continu pendant 8 à 9 ans; tandis que sous étrétinate, ils sont restés sans écailles, les altérations osseuses étaient minimales, asymptomatiques, et ne nécessitaient pas d'interruption du traitement. Seul un enfant qui a commencé le traitement alors qu'il était à moins du 3^{ème} percentile n'a pas mené un développement normal sous traitement par étrétinate. [4]

Des résultats similaires et des effets secondaires comme avec l'étrétinate ont été rapportés avec l'acitrétine. L'isotrétinoïne a également été utilisée pour le traitement de l'ichtyose lamellaire. Fernandez-Vosmediano et al ont comparé l'efficacité de 1 mg/kg/j d'étrétinate et d'isotrétinoïne dans l'ichtyose lamellaire. Leurs patients qui ont été traités avec l'isotrétinoïne ont montré une amélioration clinique de 90%, similaire à celle obtenue avec l'étrétinate; Toutefois, la majorité des résultats favorisent l'étrétinate à l'isotrétinoïne dans l'ichtyose lamellaire. [141]

Dans une tentative de réduire le risque de toxicité chronique et, éventuellement pour permettre la régression des altérations osseuses initiales, un traitement intermittent par rétinoïdes et un traitement combiné sont recommandés. La longueur et la fréquence du sevrage en rétinoïde dépendront du moment de la rechute. Dans l'expérience de Ruiz et al, l'ichtyose lamellaire n'est pas une bonne indication pour le traitement intermittent par rétinoïdes per os. Le traitement combiné avec les kératolytiques topiques et l'hydratation de la couche cornée habituellement est peu bénéfique. [4] Jusqu'aux derniers temps, la plupart des études ont démontré qu'avec une bonne sélection, un suivi attentif des enfants atteints d'ichtyose lamellaire, et une dose ne dépassant pas 1 mg/kg/j, le traitement à long terme par étrétinate ne semble pas représenter un risque important de survenue des effets indésirables majeurs et peut être administré aux enfants avec une marge acceptable de sécurité. [139, 140]

2. L'érythrodermie ichtyosiforme non bulleuse congénitale (EINB)

A la naissance, la plupart des nouveau-nés atteints d'EINB sont couverts par une membrane de collodion qui est aussitôt remplacée par une érythrodermie exfoliative. ^[126] En ce qui concerne la gravité, l'EINB est plus modérée que l'ichtyose lamellaire classique; les écailles sur le corps sont plus fines et de couleur plus blanche, mais l'érythrodermie est plus importante. Le développement physique est habituellement normal.

Le traitement de l'EINB est similaire à celui de l'ichtyose lamellaire. Les émoullients topiques et les kératolytiques contrôlent partiellement la desquamation. La majorité de ces patients ont besoin de traitement par étrétinate ou acitrétine à long terme pour garder une peau sans lésions. Les doses recommandées et le suivi de leurs effets secondaires systémiques sont semblables à ceux en cas d'ichtyose lamellaire. ^[142]



Figure 50 : Erythrodermie ichtyosiforme non bulleuse chez un nourrisson : vastes zones d'érythrodermie associées à de fines squames blanchâtres ^[143]

3. Le bébé collodion (BC)

Les bébés collodion sont généralement des prématurés à la naissance. Ils sont couverts par une membrane de kératine parcheminée qui ressemble à un film séché de collodion. L'ectropion, l'eclabion, et les oreilles hypoplasiques sont d'autres caractéristiques cliniques constantes (figure 51).

Le BC ne représente pas une maladie à part, mais un phénotype commun à plusieurs troubles congénitaux graves de kératinisation et, moins fréquemment, à des formes légères à modérées d'ichtyose. ^[130, 126]

Ces bébés ont une morbidité et mortalité périnatale accrue dus à la fois à leur prématurité et à leur peau anormale. Du fait de l'hyperkératose cutanée, le bébé collodion présente une incapacité à sucer correctement, une détresse respiratoire, et des complications principalement infectieuses.

Le BC doit être traité dans une unité de soins intensifs et dans un incubateur humidifié avec une attention particulière à la température, à l'équilibre électrolytique, et la prévention des infections et de la toxicité percutanée des médicaments.

Le traitement systémique par les rétinoïdes aromatiques a montré des effets spectaculaires sur les lésions cutanées. Il supprime l'hyperkératose et améliore nettement l'ectropion et l'eclabion permettant ainsi de passer le cap difficile de la période néonatale. L'acitrétine est utilisé à des doses progressives, en commençant par 0,5 à 1 mg/kg/j sans toutefois dépasser 20 mg/j et ceci en tenant compte évidemment de sa toxicité. ^[144]



Figure 51 : bébés collodion couverts par des membranes parcheminées qui seront perdues spontanément pendant le premier mois de vie. ^[143]



Figure 52 : bébé collodion : nouveau-né recouvert d'une membrane épaisse avec ectropion et fissures péribucales. ^[144]

4. L'ichtyose Harlequin (ou le fœtus harlequin)

L'ichtyose harlequin (IH) représente une affection rare avec moins d'une centaine de cas décrits dans la littérature.

Comme le bébé collodion, cette affection peut représenter un phénotype de plusieurs génotypes différents d'ichtyose. En raison de sa rareté et de la courte durée de vie de la plupart des nourrissons atteints (6 semaines ou moins), la place de l'IH parmi les ichthyoses reste controversée.

À la naissance, les nouveau-nés atteints sont couverts d'une carapace kératinique extrêmement épaisse et massive avec de grandes fissures (Figure 53). L'ectropion, l'eclabion, et les oreilles déformées donnent aux nouveau-nés une apparence grotesque.

L'IH doit être traitée dans une unité de soins intensifs afin de surveiller attentivement l'équilibre électrolytique, l'apport calorique, le contrôle de la température, et guetter les infections et les effets secondaires des médicaments.

Avant le traitement per os par les rétinoïdes, d'autres traitements pour cette forme d'ichtyose étaient généralement inefficaces, et en règle générale, ces bébés mourraient peu après leur naissance de détresse respiratoire. La survie des nourrissons atteints d'IH au-delà de la première année de vie était rare.

L'étréinate a changé le pronostic de ces cas. Après quelques jours de traitement par étréinate, l'hyperkératose est réduite, et l'ectropion et l'eclabion disparaissent presque complètement. Le traitement par rétinoïdes est bien toléré.

[145, 146, 147, 148, 149]

L'IH a été diagnostiqué en prénatal par une biopsie de la peau fœtale. ^[150]

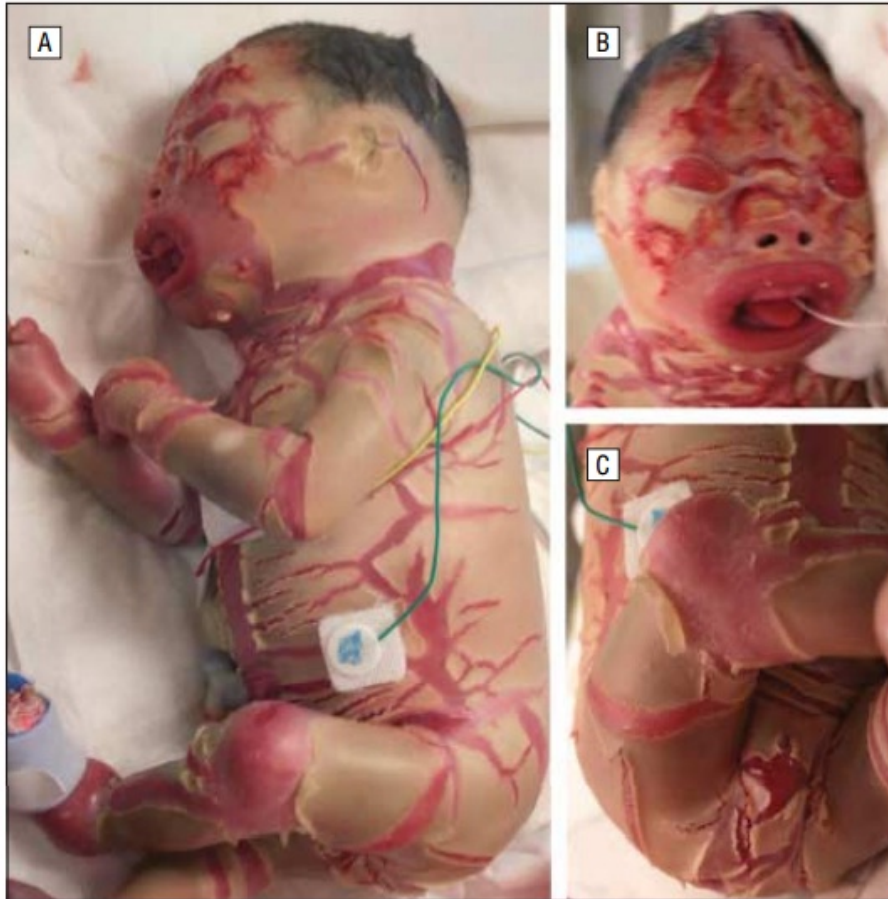


Figure 53 : Ichtyose harlequin montrant une carapace kératineuse épaisse et fissurée.

B : L'ectropion et l'eclabion sont sévères.

5. L'hyperkératose épidermolytique (l'érythrodermie ichtyosiforme bulleuse congénitale ou l'ichtyose bulleuse)

L'hyperkératose épidermolytique (HE) était autrefois considérée comme une forme d'ichtyose. À l'heure actuelle, elle représente une entité génétique distincte, transmise dans un mode autosomique dominant, avec une forte proportion de cas s'agissant de nouvelles mutations. ^[125, 126]

Cliniquement chez ces patients, la peau n'est pas couverte d'écailles, mais d'une hyperkératose épaisse (figure 54 A).

L'HE peut-être de forme localisée ou généralisée. Les formes localisées se présentent sous forme de plaques, de lésions hyperkératosiques linéaires, ou d'hyperkératose palmo-plantaire. Chez les nouveau-nés, les formes généralisées sont sous forme d'érythrodermie, avec bulles fragiles et zones dénudées nombreuses et généralisées de la peau. Dans la petite enfance, les bulles sont progressivement remplacées par une hyperkératose épaisse avec une odeur fétide caractéristique.

Les formes hyperkératosiques disséminées et généralisées de l'HE ont été traitées par des doses plus faibles de rétinoïdes oraux que celles administrées pour l'ichtyose lamellaire. Ruiz et al. ont traité 5 enfants avec l'étrétinate 1 mg/kg/j et ont obtenu une amélioration de 70% à 80% des lésions hyperkératosiques après quelques mois. ^[4] Brun et Baran ont traité une fille de 4 ans par étrétinate à 1,7 mg/kg/j. Après trois ans et demi, cet enfant a subi une fracture du bras droit qui a consolidé normalement. Elle était en permanence sous traitement pendant encore trois ans et demi, sans preuve de toxicité osseuse. ^[151]

Des doses plus élevées d'étrétinate causent une fragilité cutanée, de nouveaux décollements, une desquamation, et des sensations de brûlure. Pour Ruiz et al., l'étrétinate est moins efficace dans l'HE que dans l'ichtyose lamellaire et provoque plus d'effets secondaires. ^[130] Dans d'autres séries, deux enfants et un adolescent atteints d'HE ont été traités avec une dose quotidienne de 0,7 +/- 0,2 mg/kg/j; au bout de 4 mois de traitement, une amélioration moyenne à bonne de la composante hyperkératosique a été observée. ^[152] L'isotrétinoïne a également été utilisé pour le traitement de patients avec une amélioration plus discrète que celle chez les patients traités par l'étrétinate. Seul un nombre réduit de patients atteints de formes sévères d'ichtyose ont été traités par l'acitrétine. ^[153, 154, 155]



Figure 54 : Hyperkératose épidermolytique de topographie unilatérale chez une fille de 6 ans : plaques hyperkératosiques jaunâtres le long des lignes de Blaschko (lignes du développement cellulaire cutané normal) (A) avant et (B) après traitement par acitrétine à 0,5 mg/kg/j maintenu pendant 6 mois. ^[156]

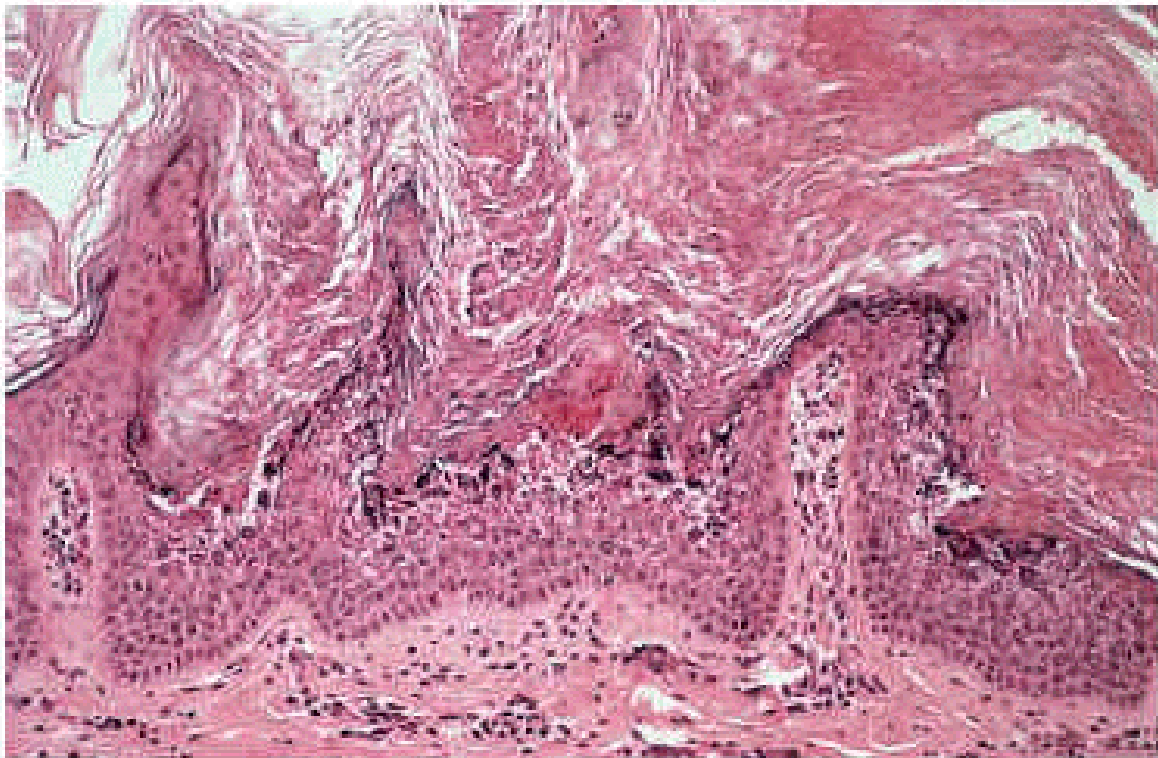


Figure 55 : Biopsie de l'abdomen chez la même patiente (figure 55) avant traitement, montrant une hyperkératose compacte et une dégénérescence vacuolaire et granulaire des couches épineuse et granulaire de l'épiderme, typiques d'une hyperkératose épidermolytique.

[156]

III. AUTRES TROUBLES DE KERATINISATION :

1. La kératodermie palmo-plantaire

La kératodermie palmo-plantaire (KPP) est l'épaississement focal ou diffus (Figure 56) des paumes des mains ou des plantes des pieds, seul ou dans le cadre d'une affection plus générale, comme le syndrome de kératite, ichtyose, et surdité (Keratitis-Ichthyosis-Deafness, KID syndrome) (Figure 57). La KPP peut être si grave au degré d'invalidité.

Les enfants atteints de ce trouble peuvent être traités par des rétinoïdes, et l'étrétinate et l'acitrétine sont efficaces dans ce but, avec une bonne à excellente réponse ^[4]. Généralement, les lésions hyperkératosiques desquament ou se détachent en grandes feuilles après 2 à 3 semaines de traitement, laissant derrière elles une surface rouge, finement écaillée et tendre, exigeant des émoullients et une hydratation soigneuse.

Les doses de charge varient de 0,5 à 1 mg/kg/j en une prise. Le traitement d'entretien doit être adapté au cas par cas, en fonction de l'efficacité et de la survenue d'effets indésirables. Le traitement par faibles doses (de 0,2 à 0,5 mg/kg/j) peut être administré en continu ou périodiquement, en fonction de la réponse clinique et de la tolérance. ^[4]



Figure 56 : Paumes et plante des pieds d'une KPP diffuse ^[157]



Figure 57 : Alopécie et ichtyose chez un enfant de 10 ans présentant un KID syndrome. ^[158]



Figure 58: Kératodermie plantaire chez une fille de 2 ans atteinte d'un KID syndrome. ^[158]

2. Pityriasis Rubra Pilaire (PRP) (figure 59)

Le pityriasis rubra pilaire (PRP) est généralement un trouble de kératinisation acquis et parfois génétiquement transmis. Il y a des cas chroniques et d'autres autolimités.

Cliniquement, le PRP est caractérisée par des lésions hyperkératosiques folliculaires, avec une tendance à former des plaques, et la kératodermie palmo-plantaire est habituellement présente (figure 59 A).

Chez les enfants, le PRP a un bon pronostic, ainsi les rétinoïdes oraux doivent être réservés aux cas chroniques ou invalidants. Toutes les formes cliniques du PRP montrent une nette amélioration avec l'isotrétinoïne et l'étrétinate à des doses de 1 à 1,5 mg/kg/j. ^[4] Pour les cas autolimités, la durée de l'évolution naturelle (3 mois à 7 ans) est raccourcie à 2 à 3 semaines sans récurrence. Dans les cas chroniques, une dose d'entretien (0,3 à 1 mg/kg/j) pendant 4 à 6 mois est nécessaire.

En règle générale, aucune rechute grave ne se produit longtemps après la fin du traitement. ^[4]



Figure 59 : Pityriasis rubra pilaire classique de début juvénile

- a) Plusieurs papules érythémateuses hyperkératosiques discrètes notées sur le front, la joue et l'oreille, et fusionnés en grande plaques hyperkératosiques dans certaines régions. Des écailles ressemblant au son du blé sont notées également au cuir chevelu.
- b) Grandes plaques érythémateuses, hyperkératosiques et circonscrites avec des papules satellites hyperkératosiques et folliculaires sont notées sur les coudes et les genoux de façon bilatérale.
- c) (C, D) Kératodermie palmo-plantaire diffuse (non représentée ici) étendue aux faces latérales et dorsales des mains et des pieds ^[159]

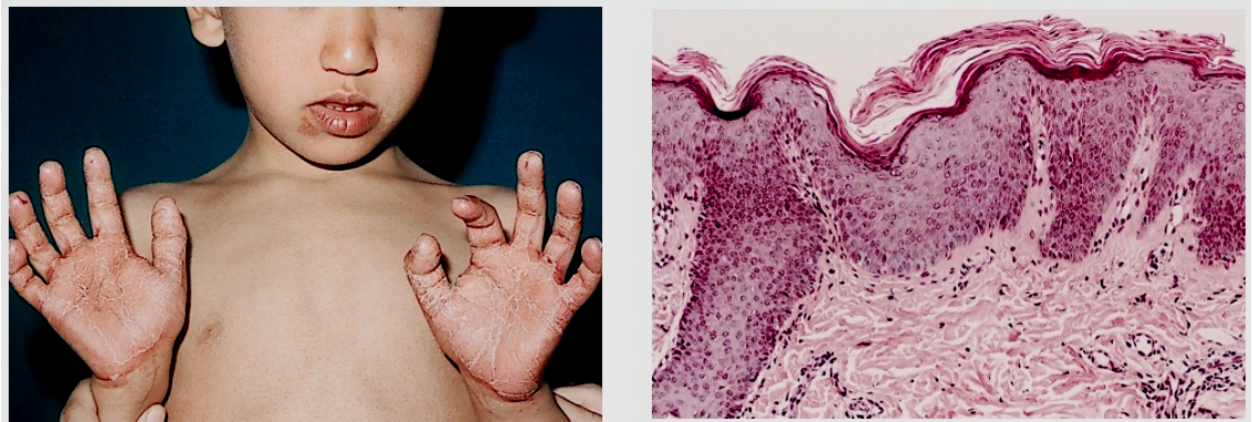


Figure 60 :

- a) Garçon de 4 ans présentant une kératodermie palmaire avec fissuration et papules folliculaires avec érythème sur le tronc.
- b) Biopsie cutanée, chez le même garçon, montrant une hyperkératose périfolliculaire avec des zones d'hyperkératose, une acanthose discrète et une dilatation des infundibulums folliculaires. Une hyperplasie vasculaire des plexus superficiels s'observe dans le derme avec infiltrats lymphohistiocytaires périvasculaires. (Hématoxyline-éosine, 80 ×.)

Chez ce patient, une corticothérapie topique pendant deux mois est restée sans résultat. L'acitrétine a été administrée par voie orale à raison de 10 mg/j avec une résolution complète dans un intervalle de deux mois. Après l'arrêt du traitement, il n'y a pas eu de rechute au cours des deux années de suivi. ^[160]

3. La maladie de Darier

La maladie de Darier (la kératose folliculaire) est une maladie génétique.

Elle se caractérise cliniquement par des papules jaunes-marrons, grasses, coalescentes et croûteuses, touchant principalement le cou, le cuir chevelu, les oreilles, les tempes, le front, et à les zones de flexion.



Figure 61 : Papules kératosiques grasses au niveau du cou, du front et du cuir chevelu chez un adolescent atteint de maladie de Darier ^[158]

Les changements caractéristiques de la maladie de Darier en microscopie optique sont: une forme particulière de dyskératose conduisant à la formation de "corps ronds" et grains (cellules dyskératosiques éosinophiles confinées respectivement à la couche granulaire et la couche cornée); une acantholyse supra-basale conduisant à la formation de fissures ou de lacunes supra-basales (figure 62) ; et une projection irrégulière vers le haut, dans les lacunes, de papilles bordées d'une seule couche de cellules basales (villosités). L'étendu du clivage est variable et occupé par des cellules acantholytiques de morphologies diverses (*Sehgal et Srivastava 2005, Johnson et Honig 1997*). ^[158]

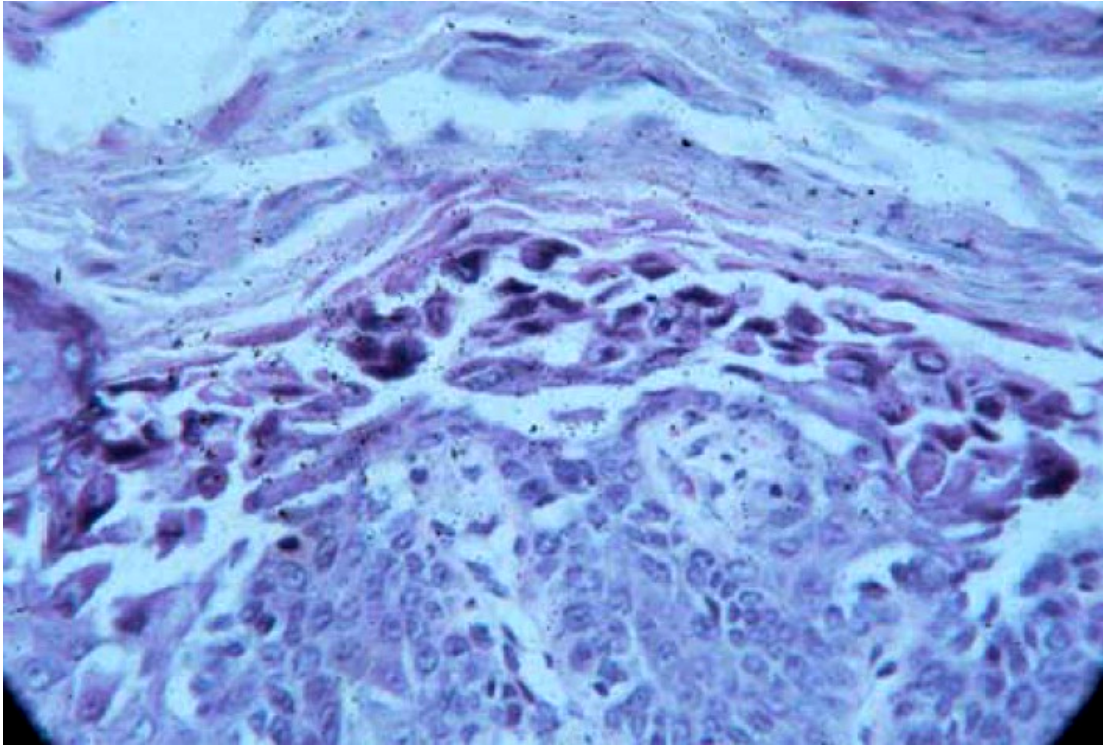


Figure 62 : Cellules dyskératosiques éosinophiles dans la couche granuleuse (corps ronds), acantholyse supra-basale avec formation de fissures. ^[158]

L'étude anatomopathologique suggère que la maladie de Darier n'est pas un trouble de kératinisation, mais elle serait plutôt une perturbation des desmosomes, ayant comme conséquence des troubles d'adhésion et une acantholyse. ^[158]

Puisque que la maladie de Darier commence souvent pendant l'adolescence, les patients ont des préoccupations particulières esthétiques. Les rétinoïdes oraux (l'isotrétinoïne, l'étrétinate et l'acitrétine) sont des agents thérapeutiques spécifiques de la maladie de Darier; Cependant, chez les enfants, seuls les cas graves peuvent être traités par rétinoïdes oraux.

L'amélioration clinique est observée après 2 à 4 semaines de traitement par étrétinate ^[4], mais les lésions rechutent habituellement 2 à 3 semaines après l'arrêt du traitement. Des doses initiales faibles de 0,2 mg/kg/j peuvent être progressivement augmentées à 0,5 à 1 mg/kg/j en fonction de la réponse thérapeutique. Les lésions s'éclaircissent lentement, même dans les cas résistant aux traitements conventionnels. Une dose d'entretien de 0,20 à 0,50 mg/kg/j est généralement suffisante pour maintenir un contrôle avec des effets secondaires minimes à long terme. ^[4]

L'acitrétine a été utilisée dans le traitement du cas d'un enfant de 3 ans, rapporté par Xi-Bao Zhang et al. ^[161] La dose de traitement de départ a été de 5 mg/j (0,38 mg/kg/j). La réponse a été bonne et l'état du patient a montré une grande amélioration pendant la première année du traitement. Après un an, la dose d'acitrétine a été augmentée à 10 mg/j (0,66 mg/kg/j), et la peau est restée en bon état. Après 2 ans, la dose d'acitrétine a été réduite à 6 mg/j (0,31 mg/kg/j), et la peau est restée en bon état dans les 2 ans. Après 4 ans, la dose d'acitrétine a été encore réduite à 5 mg/j (0,31 mg/kg/j), et la peau est restée en bon état (figure 63 (e) - (f)).

Au bout de 8 ans du traitement, le patient a présenté une sécheresse buccale et un prurit. Aucune anomalie squelettique ne s'est produite et les bilans lipidique, hépatique et rénal sont restés normaux.



Figure 63 : Maladie de Darier chez un enfant de 3 ans

(a) Papules folliculaires érythémateuses, kératosiques, sur le cuir chevelu, le visage et l'oreille;

(b) et (c) Hyperkératose disséminée papillomateuse de couleur grise-brune foncée et plus épaisse sur les jambes, les bras et le tronc;

(d) L'atteinte unguéale est une hyperkératose sous-unguéale, dystrophie de la marge libre de l'ongle et des encoches en forme de V à l'extrémité libre de l'ongle;

(e) et (f) Grande amélioration de l'état du patient ^[161]

4. Psoriasis

Le psoriasis est une dermatose chronique caractérisée par une hyperplasie épidermique consécutive à la prolifération cellulaire excessive mais contrôlée, associée à l'inflammation.

Le diagnostic du psoriasis est le plus souvent clinique. Tous les aspects du psoriasis de l'adulte peuvent se rencontrer chez l'enfant mais il existe quelques formes originales.

La lésion élémentaire est une tache érythémato-squameuse, bien limitée, arrondie, ovale ou polycyclique, le plus souvent multiples et symétriques, parfois diffuses. La couche squameuse peut être très épaisse ou au contraire décapée partiellement par le traitement laissant apparaître l'érythème sous-jacent. Le grattage à la curette de cette plaque érythémato-squameuse détache les squames jusqu'à l'obtention d'un blanchiment suivi de gouttelettes hémorragiques c'est le signe de la « rosée sanglante ».

A. Traitement rétinoïde local : Les dérivés de la vitamine A : le tazarotène :

Le Tazarotène (ZOCAR®) est un rétinoïde local de troisième génération, disponible en gel à la concentration de 0,05 % et 0,1%. Il agit sur l'hyperprolifération kératinocytaire, la différenciation anormale des kératinocytes et la composante inflammatoire. ^[162] Ce topique utilisable chez l'adulte mais n'a pas l'AMM chez les enfants.

Divulio et al rapportent le cas d'une enfant de 6 ans, présentant un psoriasis unguéal sévère des mains et traitée par Tazarotène 0,05% en gel, en unguéal et péri-unguéal chaque jour pendant 8 semaines. Ce traitement permet une nette amélioration des ongles, associée à une repousse normale et une excellente tolérance du traitement. ^[163]



Figure 64 : Onychopathie psoriasique ^[164]

B. Traitement rétinolde per os ^[165]

Le traitement par rétinoïdes oraux doit être envisagé dans certains cas où le psoriasis chez des patients pédiatriques peut être sévères, échouant au traitement conventionnel bien conduit et parce que les traitements alternatifs tels la PUVA, les médicaments cytotoxiques et la ciclosporine peuvent s'accompagner d'effets indésirables importants. ^[4]

- *Psoriasis pustuleux et psoriasis érythrodermique*

Ces 2 formes de psoriasis sont des indications à la mise en route en première intention d'un traitement par rétinoïdes. L'étrétinate et l'acitrétine montrent peu de différences concernant leurs effets thérapeutiques, et peuvent tous les deux être indiqués en traitement initial des formes sévères de psoriasis qui dégradent de façon importante la qualité de vie.

Pour Larrègue, les rétinoïdes systémiques facilitent la prise en charge des psoriasis pustuleux graves en effaçant les poussées érythrodermiques en 15 jours à un mois de traitement. ^[166] le maximum d'efficacité est obtenu au bout de 4 à 8 semaines. ^[171] Le dosage doit être diminué progressivement en fonction de la réponse clinique et des effets indésirables jusqu'à obtention de la dose minimale efficace. Le traitement doit être continué pendant 1 à 2 mois après la disparition des lésions. ^[4]

L'adjonction de la photothérapie (REPUVA) et des autres agents anti-psoriasiques (tels les glucocorticoïdes, l'anthraline et le méthotrexate) aux rétinoïdes oraux favorise une réponse durable et rapide et limite les effets secondaires d'un ou de plusieurs de ces agents, en permettant la réduction des doses ou de la durée du traitement. ^[4] Actuellement, il n'y a pas assez d'expérience de ces protocoles avec les enfants.



Figure 65 : Tronc d'un nourrisson de 6 semaines montrant des pustules disséminées sur une base érythémateuse, confluant en placards avec écailles épaisses : L'acitrétine orale (à raison de 1 mg/kg/j) a été initié à partir du 17ème jour de l'admission. Après 9 jours, les écailles épaisses ont desquamé progressivement, laissant place à l'érythème et des écailles fines.

Il n'y a pas eu de nouvelle pustule et l'activité de la patiente s'est améliorée. Sa peau s'est normalisée après 6 semaines sans rechute durant les 6 mois suivants. Pendant cette période, l'acitrétine a été titrée à 0,4 mg/kg/j et a été arrêtée un mois plus tard, sans qu'une rechute ne se produise le mois suivant. ^[168]

- Kératodermie palmo-plantaire

Les formes palmo-plantaires se présentent comme une acro-pulpite sèche, fissuraire et sensible (figure 66).

L'acitrétine est efficace en monothérapie dans les formes kératodermiques du psoriasis. Dans ces formes, on propose en première intention l'acitrétine à la dose de 0.5 à 0.75 mg/kg/j. ^[169-170]



Figure 66 : Acropulpite sèche. ^[165]

IV. AUTRES INDICATIONS [4]

Les rétinoïdes ont été très efficaces dans le traitement de certains types de tumeurs cutanées et dans la prévention de maladies dans lesquelles de multiples tumeurs ont tendance à se développer spontanément. [127, 171, 172]

La carence en vitamine A entraîne des métaplasies des épithéliums qui peuvent être inversées ou prévenues par la vitamine A ou par les rétinoïdes. Cela explique l'activité antitumorale possible des rétinoïdes. [129,173]

Chez les enfants, les rétinoïdes ont été utilisés dans les génodermatoses avec un risque élevé de cancers cutanés tels xeroderma pigmentosum, l'épidermodysplasie verruciforme, et le carcinome basocellulaire névoïde.

Xeroderma pigmentosum est une maladie autosomique récessive caractérisée par une sensibilité aux rayons solaires, une photophobie, l'apparition précoce de taches de rousseur, et des changements néoplasiques ultérieurs sur les surfaces exposées au soleil. [158] Les enfants atteints de xeroderma pigmentosum (surnommés « enfants de la lune ») sont 1000 fois plus susceptibles d'avoir des carcinomes basocellulaires ou épidermoïdes. Ils sont atteints de cancers de la peau à un âge médian de 8 ans.



Figure 67 : *En haut*, Le visage d'un patient âgé de 16 ans (*en haut*) montrant une peau sèche avec hyperpigmentations, hypopigmentations, atrophie et chéilite.
A droite, une vue postérieure du même patient qui montre l'absence de changements pigmentaires sur les zones photo-protégées. ^[158]



Figure 68 : Carcinome basocellulaire (à gauche) et épidermoïde (à droite) chez deux adolescentes atteintes de xeroderma pigmentosum ^[177]

L'isotrétinoïne orale, à une posologie de 2 mg/kg/j, a réduit la fréquence de tumeurs au cours de la période de traitement de 12 carcinomes basocellulaires et épidermoïdes à 2,5 tumeurs/an.

Après le traitement, la fréquence des tumeurs est revenue aux valeurs du prétraitement ou plus. De faibles doses d'isotrétinoïne (0,5 mg/kg/j) réduisent la fréquence de tumeurs, mais pas autant qu'avec des doses supérieures. L'étrétinate et l'acitrétine à la dose de 1 mg/kg/j sont de bonnes alternatives préventives de tumeurs dans le xeroderma pigmentosum en réduisant considérablement l'incidence de dégénérescence maligne.

Le fait que les effets antitumoraux des rétinoïdes s'inversent rapidement après l'arrêt du traitement laisse à penser que les rétinoïdes suppriment la croissance des tumeurs malignes cliniquement indétectables au lieu de prévenir les mutations initiales. ^[178]

De bons résultats thérapeutiques, mais sans rémission complète, ont été obtenus avec l'étrétinate dans l'épidermodysplasie verruciforme associée aux HPV-3, HPV-5 et HPV-8. L'effet de l'étrétinate est probablement dose-dépendant; 1 mg/kg/j semble être suffisant. Il a été suggéré que les rétinoïdes inhibent indirectement la réplication virale en raison de leur action sur la kératinisation.

Bien que ces médicaments ont été cliniquement efficaces, l'ADN viral pouvait ou non être détecté au cours ou à la fin du traitement; Toutefois, l'arrêt du traitement a entraîné des rechutes peu après.

Le syndrome du carcinome basocellulaire névoïde est probablement l'une des indications les plus importantes des rétinoïdes oraux comme agents chimioprophylactiques. Une dose de 1 mg/kg/j semble être appropriée pour la prévention de nouvelles lésions et l'arrêt de la croissance des lésions anciennes en induisant la différenciation.

En résumé, les rétinoïdes sont efficaces en chimiothérapie et chimioprophylaxie; Malheureusement, des doses élevées en administration continue sont nécessaires.

Maladie	Réponse
Acné Ichtyose ; Pityriasis rubra pilaire ; Maladie de Darier Psoriasis Syndrome de KID	Excellente
Kératodermie palmo-plantaire Hyperkératose épidermolytique	Bonne Modérée à bonne
Xeroderma pigmentosum Epidermodysplasie verruciforme Syndrome du carcinome basocellulaire névoïde	Modérée

Tableau V : Indications majeures des rétinoïdes oraux en dermatologie pédiatrique ^[4]



Les rétinoïdes sont un des groupes les plus efficaces de médicaments; Toutefois, leur utilisation à long terme chez les enfants (plus de 12 mois), doit être limitée aux affections gravement invalidantes (tableau V).^[4]

Les rétinoïdes sont absolument contre-indiqués chez les patients atteints de pancréatite, de maladie coronarienne, ayant un risque d'artériosclérose ou une insuffisance rénale ou hépatique, une hépatite récente, ou une hyperlipidémie.
[141, 174]

Chez les enfants sains, le contrôle biologique de la fonction hépatique et des lipides sériques doit être effectué avant le traitement, un mois après le début du traitement, puis tous les 60 à 90 jours par la suite.

Les résultats biologiques chez les enfants en bonne santé restent pratiquement normaux, et les changements des lipides sériques, des enzymes hépatiques, et des autres marqueurs biochimiques (tableau VI) sont généralement légers, transitoires et non significatifs; si il ya des changements qui ne se normalisent pas ou qui se détériorent, le traitement doit être arrêté.^[4]

Cutanéo-muqueux	Extra-cutanés	Biologie	Tératogénicité
Chéilite, Xérose, Ecaillés (localisées ou généralisées), Prurit, Epistaxis, Fragilité cutanée, Susceptibilité aux brûlures solaires, Changements unguéaux, Changements capillaires, Eruptions.	Fatigue, Céphalées, Nausées, Anomalies de vision, Troubles de conduite, Arthralgies, Myalgies, Hyperostose (localisée ou généralisée), Soudure épiphysaire prématurée.	Hypercholestérolémie, Hypo/hypertriglycémie, Hyperbilirubinémie, Elévation des transaminases, Elévation de la LDH, Elévation de la VS, Modifications des hématies et des leucocytes.	Système nerveux central : hydrocéphalie, microcéphalie. Système cardiovasculaire : transposition des gros vaisseaux, tétralogie de Fallot. Thymus : ectopie, hypoplasie, aplasie. Système crânio-facial : anotie, microtie, hypoplasie des os de la face, micrognathie, fente palatine.

Tableau VI : Principaux effets secondaires des rétinoïdes en pédiatrie. ^[4]

La plupart des effets indésirables de l'administration à long terme de l'isotrétinoïne, l'étrétinate et l'acitrétine sont similaires en raison de leur structure biochimique et de leurs métabolites assez semblables, bien que leurs fréquences relatives puissent varier. ^[130] L'acitrétine offre les mêmes bénéfices cliniques que l'étrétinate, alors qu'elle est peu stockée et rapidement éliminée. ^[151, 152, 153]

Les effets secondaires les plus communs des rétinoïdes oraux sont cutanéomuqueux; ils se développent en quelques jours de traitement et persistent généralement sous une forme légère pendant le traitement. Paradoxalement, les enfants semblent mieux tolérer les rétinoïdes oraux, et présentent moins d'effets secondaires que les adultes. ^[141, 130]

L'étrétinate et l'acitrétine semblent avoir des effets secondaires cutanéomuqueux similaires, mais l'amincissement diffus des cheveux et la fragilité unguéale sont plus fréquents avec l'acitrétine. Les effets secondaires oculaires communs des rétinoïdes oraux est la blépharo-conjonctivite, la vision floue, les symptômes subjectifs de sécheresse oculaire et l'intolérance aux lentilles de contact, alors que ceux plus sévères comptent les opacités cornéennes, les cataractes et les anomalies fonctionnelles rétinienne. ^[175]

Tous les rétinoïdes sont tératogènes, mais ils ne sont pas mutagènes. ^[4] Les embryopathies retrouvées montrent des anomalies du système nerveux, des anomalies cardio-vasculaires, osseuses, oculaires, des dysmorphies faciales. ^[119] Chez les adolescentes réglées, des mesures contraceptives efficaces doivent être prises pendant le traitement et en post-traitement, en fonction du rétinoïde en question; Concernant l'isotrétinoïne, l'interruption du traitement avant la grossesse réduit considérablement le risque de tératogenèse, alors que pour l'étrétinate, la contraception doit être poursuivie 2 ans après l'arrêt du traitement. La période de contraception recommandée après l'arrêt de l'acitrétine est de 2 mois. ^[169] D'autres auteurs recommandent une poursuite de la contraception 3 ans après arrêt de l'étrétinate ainsi que l'acitrétine, en raison de la probabilité d'estérification irréversible de l'acitrétine en étrétinate. ^[168]

Un des aspects les plus transcendants du traitement par rétinoïdes à long terme dans l'enfance est son effet sur la croissance et le développement. Des changements radiographiques évocateurs de soudure épiphysaire prématurée et d'hyperostose ont été rapportés. Dans la plupart des études, la croissance des enfants était normale; Toutefois, une surveillance radiologique sélective avec établissement de courbes de croissance tous les 12 mois est requise chez les enfants recevant un traitement de doses élevées à long terme. [4]

Cas	Age d'initiation du traitement (en années)	Atteinte osseuse initiale	Altérations osseuses et années de traitement	Durée complète du traitement
1	2,9	Ostéoporose Amincissement diaphysaire	Fracture traumatique à 2 ans. Exostose (phalanges des mains) à 8 ans	9 ans
2	10,6	Ostéoporose	Soudure épiphysaire (acétabulum) à 5 ans Exostose (métacarpienne), périostose (tibiale) à 5 ans.	8 ans
3	8	-	Périostose (tibiale) à 4 ans.	9 ans
4	8	Ostéoporose	Exostose radiale à 9 ans	9 ans
5	8	Amincissement diaphysaire Ostéoporose	Exostose (mains) à 6 ans Résorption distales des phalanges des doigts à 9 ans.	9 ans
6	11	-	Exostose (mains) à 3 ans Résorption osseuse des phalanges distales des doigts à 8 ans	8 ans

Tableau VII : Impact osseux du traitement à long terme (8 – 9 ans)
par étrétinate chez des enfants

(Ruiz R, Tamayo L: *Retinoids in disorders of keratinization: their use in children.*

Dermatologica 175: suppl 1, pp 125-132 (1987))



*Interactions
médicamenteuses*

Les effets secondaires des rétinoïdes oraux sont de nature similaire à ceux observés dans l'hypervitaminose A; Par conséquent, sous traitement par rétinoïdes, la vitamine A doit être évitée.

En plus de la vitamine A, il existe un certain nombre d'interactions avec d'autres médicaments, tels que les tétracyclines, les minocyclines et les corticoïdes, qui peuvent augmenter le risque d'hypertension intracrânienne plus qu'avec les rétinoïdes seuls (Si des céphalées associées à des nausées, vomissements et troubles de vision, le diagnostic d'HTIC doit être éliminé en premier). ^[175]

Les rétinoïdes en association à la phénytoïne modifient les concentrations sériques de médicaments et réduisent les effets thérapeutiques de ces deux médicaments.

Les médicaments comme l'acide acétylsalicylique, le lithium, les bêtabloquants, les antipaludéens, et probablement l'indométacine peuvent nuire à l'efficacité des rétinoïdes dans le psoriasis. ^[129]

L'amincissement de la couche cornée causé par les rétinoïdes oraux induit l'accélération de l'absorption des médicaments topiques. ^[140]



Les rétinoïdes sont l'une des principales avancées récentes en thérapeutique dermatologique pédiatrique, indispensables pour le traitement de troubles de la kératinisation. Ils comptent les rétinoïdes naturels et trois générations de rétinoïdes de synthèse.

Les rétinoïdes favorisent la différenciation épidermique et réduisent l'hyperprolifération. La présence de substance mucoïde intercellulaire marque ainsi leur action pharmacologique. Sur le derme, leurs actions sont moins bien connues, ils possèdent toutefois des effets anti-angiogéniques et des propriétés anti-inflammatoires. En cancérologie, les rétinoïdes naturels exercent un effet protecteur. Vu leur modulation de l'expression de certains gènes impliqués dans la prolifération et la différenciation, ils inhibent l'expression de certains oncogènes et s'opposent à la transformation maligne en ajout de l'induction de l'apoptose de certaines cellules néoplasiques.

L'acné est parmi les indications majeures les plus courantes des rétinoïdes. Les rétinoïdes topiques sont un élément intégral du traitement de l'acné vulgaire. En drainant les comédons et clarifiant les lésions, ils préviennent la formation de nouvelles lésions acnéiques. Les traitements topiques combinés aux antibiotiques sont plus efficaces que la monothérapie et ont, de plus, un intérêt d'amélioration de l'adhérence au traitement. L'association aux antibiotiques est indiquée dans l'acné inflammatoire moyenne à modérée. L'efficacité est davantage améliorée avec les associations de la clindamycine aux nouveaux rétinoïdes topiques, en comparaison à leurs anciennes générations. L'association au peroxyde de benzoyle peut être indiquée dans les acnés à sévérité modérée.

Quand le traitement systémique est indiqué, l'isotrétinoïne est le rétinoïde de choix, diminuant la taille des glandes sébacées, la production du sébum et la microflore folliculaire. Il est indiqué et doit être commencé sans retard, lors des acnés sévères, afin de guetter l'installation des cicatrices permanentes. L'indication est de mise aussi dans les acnés sévères infantiles résistantes. Le rapport coût-bénéfice du traitement systémique reste avantageux.

Les troubles génétiques de la kératinisation, notamment l'ichtyose, sont aussi des indications aux rétinoïdes. Le pronostic de l'ichtyose lamellaire a changé avec le traitement rétinoïde per os, en allégeant spectaculairement l'hyperkératose. L'étrétinate est très efficace dans l'ichtyose lamellaire et l'EINB. Avec sa longue demi-vie, elle fait disparaître les écailles et réduit de l'ectropion et l'eclabion. Le maintien nécessite un traitement à long terme, d'une tolérance qui reste bonne.

Pour les bébés collodion, le traitement par rétinoïdes aromatiques (acitrétine) à doses progressives supprime l'hyperkératose et améliore nettement l'ectropion et l'eclabion. L'ichtyose harlequin est une affection beaucoup moins rare, nécessitant une hospitalisation dans une USI, a vu son pronostic amélioré par l'étrétinate. Après quelques jours, le traitement réduit l'hyperkératose et fait disparaître l'ectropion et l'eclabion, tout en ayant une bonne tolérance. L'hyperkératose épidermolytique nécessite des doses plus faibles que pour l'ichtyose lamellaire, le risque étant une fragilité cutanée avec de nouveaux décollements, une desquamation et des sensations de brûlure. L'étrétinate reste toutefois moins efficace que dans l'ichtyose lamellaire et cause plus d'effets secondaires. L'isotrétinoïne a prouvé une amélioration, quoique plus discrète, elle reste supérieure à celle avec l'acitrétine.

La kératodermie palmo-plantaire est très bien améliorée par l'étrétinate et l'acitrétine avec desquamation des lésions hyperkératosiques. Le traitement nécessite une dose de charge et un maintien d'une dose d'entretien à adapter au cas par cas. Dans le pityriasis rubra pilaire, de bon pronostic chez l'enfant, seules les formes chroniques et invalidantes sont des indications à l'isotrétinoïne et l'étrétinate. Ils raccourcissent l'évolution naturelle et une dose d'entretien est nécessaire en cas de chronicité, sans rechute grave après le traitement. La maladie de Darier est une indication aussi chez l'adolescent et les formes graves de l'enfant. Le traitement est débuté par des doses faibles progressivement augmentées et nécessite le maintien d'une dose d'entretien pour un contrôle des lésions au prix d'effets secondaires minimales.

Le tazarotène, rétinoïde local de troisième génération, peut être indiqué dans le traitement local du psoriasis. Le traitement per os est envisagé dans les formes pédiatriques sévères résistantes ou quand les effets indésirables des autres alternatives sont plus importants. Le psoriasis pustuleux répond bien à l'acitrétine alors que la forme érythrodermique nécessite des doses moins élevées. Les rétinoïdes systémiques préviennent les poussées érythrodermiques dans les formes pustuleuses graves. Le maintien d'une dose minimale efficace, l'adjonction de la photothérapie et d'autres agents antipsoriasiques favorise la réponse durable et limite les effets secondaires. L'acitrétine est efficace aussi en monothérapie dans les formes kératodermiques palmo-plantaires.

Les rétinoïdes ont d'autres indications en dermatologie pédiatrique, telle la prévention de maladies susceptibles de développer des tumeurs cutanées spontanément telles xeroderma pigmentosum, l'épidermodysplasie verruciforme

et le carcinome basocellulaire névoïde. L'isotrétinoïne réduit la fréquence de tumeurs au cours du traitement de xeroderma pigmentosum mais, vu la remontée de cette fréquence après traitement, l'étrétinate et l'acitrétine se voient de bonnes alternatives préventives qui réduisent l'incidence de dégénérescence maligne. L'étrétinate donne de bons résultats sans toutefois de rémission complète, dans l'épidermodysplasie verruciforme.

L'utilisation des rétinoïdes chez les enfants pour plus de 12 mois doit être limitée aux affections invalidantes. Ils sont contre-indiqués dans beaucoup d'affections surtout pancréatiques, hépatiques et dyslipidémiques et nécessitent une surveillance biologique hépatique et lipidique. La plupart des effets indésirables se ressemblent, les plus communs sont cutané-muqueux, mais il existe aussi d'autres oculaires, musculo-tendineux et osseux, en ajout de la tératogénicité qui exige une contraception orale efficace.

Sous traitement par rétinoïdes, la vitamine A doit être évitée. D'autres médicaments sont en outre contre-indiqués soit car ils augmentent le risque d'hypertension intracrânienne, modifient les concentrations sériques des médicaments et réduisent leurs effets thérapeutiques ou diminuent l'efficacité des rétinoïdes dans le psoriasis. L'amincissement de la couche cornée lors du traitement induit l'accélération de l'absorption des médicaments topiques.

Pour cela, les rétinoïdes restent parmi les médicaments les plus recherchés perpétuellement, afin de trouver des composés plus efficaces et moins toxiques.



RESUME

Titre : Place et indications des rétinoïdes en dermatologie pédiatrique.

Auteur : BOUBOUAL Abderrahmane.

Directrice de thèse : Professeur JABOUIRIK Fatima.

Mots-clés : Rétinoïdes – indications – effets secondaires – dermatologie pédiatrique.

Les rétinoïdes désignent une classe thérapeutique de dérivés de la vitamine A, naturels et de synthèse, réduisant l'hyperprolifération épidermique et favorisant sa différenciation. Ils sont doués de propriétés anti-inflammatoires, anti-angiogéniques et immunomodulatrices.

En dermatologie pédiatrique, ils font constamment l'objet de recherche et d'essais cliniques. Ils sont indiqués principalement dans toutes les formes d'acné, les troubles génétiques de la kératinisation, dont l'ichtyose et les dermatoses ichtyosiformes, la kératodermie palmo-plantaire, le pityriasis rubra pilaire, la maladie de Darier, le psoriasis ainsi que les génodermatoses dont les xeroderma pigmentosum et l'épidermodysplasie verruciforme.

Les rétinoïdes ont plusieurs effets indésirables, les plus communs sont cutanéomuqueux mais aussi extra-cutanés, ophtalmologiques, musculo-tendineux, osseux, hépatiques, ainsi que la tératogénicité. Leur prescription obéit à des règles codifiées et à une surveillance clinique et biologique stricte.

Les interactions médicamenteuses des rétinoïdes s'observent avec la vitamine A, potentialisant leurs effets secondaires, ainsi que d'autres médicaments augmentant le risque d'hypertension intracrânienne, diminuant leurs concentrations sériques ou réduisant leur effets thérapeutiques.

SUMMARY

Title: Importance and indications of retinoids in pediatric dermatology.

Author: BOUBOUAL Abderrahmane.

Thesis Director: Professor JABOUIRIK Fatima.

Keywords: Retinoids – Indications – Side effects – Pediatric dermatology.

Retinoids refer to a therapeutic class derivatives of vitamin A, natural and synthetic, reducing epidermal hyperproliferation and promoting its differentiation. They are endowed with anti-inflammatory, antiangiogenic and immunomodulatory properties.

In pediatric dermatology, they are constantly the subject of research and clinical trials. They are primarily indicated in all the forms of acne, genetic disorders of keratinization, including ichthyosis and ichthyosiform dermatoses, palmoplantar keratoderma, pityriasis rubra pilaris, Darier's disease, psoriasis and in Genodermatoses including xeroderma pigmentosum and epidermodysplasia verruciformis.

Retinoids have many side effects; the most common are mucocutaneous but there are also extracutaneous, ophtalmologic, musculotendinous, osseous, hepatic side effets, in addition to teratogenicity. Their prescription is regulated by codified rules and strict clinical and laboratory monitoring.

Drug interactions of retinoids are observed with vitamin A, potentiating their side effects, and other drugs that increase the risk of pseudotumor cerebri, lower their serum concentrations or reduce their therapeutic effects.

ملخص

العنوان: أهمية ودواعي استعمال الرتينويدات في طب جلد الأطفال.

الكاتب: بوبوال عبد الرحمان.

مديرة الأطروحة: الأستاذة جابوريك فاطمة.

الكلمات الأساسية: رتينويدات - دواعي الاستعمال - آثار جانبية - طب جلد الأطفال.

تمثل الرتينويدات مجموعة علاجية من مشتقات الفيتامين أ، طبيعية واصطناعية، تحد من تكاثر البشرة المفرط وتعزز تمايزها، وتتمتع بخصائص مضادة للالتهابات ومضادة لتكوين الأوعية وخصائص معدلة للمناعة.

في طب جلد الأطفال، تشكل الرتينويدات باستمرار مواضيع أبحاث وتجارب سريرية. تمثل كل أشكال حب الشباب أهم دواعي استعمال الرتينويدات، إلى جانب اضطرابات التقرن الوراثية، بما في ذلك السماك والجلادات السماكية وتقرن الجلد الراجي الأخمصي والنخالية الشعرية الحمراء، ومرض داربييه والصدفية والجلادات الوراثية بما في ذلك جفاف الجلد المصطبغ وتنسج البشرة الثؤلولي.

للرتينويدات العديد من الآثار الجانبية، تبقى المخاطية الجلدية منها الأكثر شيوعا، ولكن توجد أيضا آثار جانبية أخرى غير جلدية، تطال العينين والعضلات والأوتار والكبد، بالإضافة إلى المسخية. يخضع وصف الرتينويدات إلى قواعد مقننة ومراقبة سريرية ومخبرية صارمة.

تلاحظ التفاعلات الدوائية للرتينويدات مع الفيتامين أ التي ترفع من آثارها الجانبية، ومع غيرها من العقاقير التي تزيد من خطر الورم المخي الكاذب أو تخفض تركيزاتها المصلية أو تحد من آثارها العلاجية.



Références

- [1] **Berbis P. Rétinoïdes.** Encycl Méd Chir, Dermatologie 98-938-A-10, 2001 ; 14 P.
- [2] **Silverman AK, Ellis CN, Voorhees JJ:** Hypervitaminosis A syndrome: A paradigm of retinoid side effects. J Am Acad Dermatol 16:1027, 1987.
- [3] **Harms M:** Systemic isotretinoin. Basel, Roche De, 1993, p 26.
- [4] **Ruiz-Maldonado et al.:** The use of retinoids in the pediatric patient. Dermatologic Clinics, Vol 16, 3rd issue, 1 July 1998, Pages 553–569.
- [5] **Saiag Ph, Funck-Brentano E :** Les rétinoïdes topiques (2012) <http://www.therapeutique-dermatologique.org> safety and efficacy study of adapalene 0. 3% gel. J Drugs Dermatol, 2008, 7 : s24-28.
- [6] **Kircik LH:** Tretinoin microsphere gel pump 0. 04% versus tazarotene cream 0.05% in the treatment of mild-to-moderate facial acne vulgaris. J Drugs Dermatol, 2009 ; 8 : 650-654.
- [7] **Eichenfield LF, Nighland M, Rossi AB et al:** Phase 4 study to assess tretinoin pump for the treatment of facial acne. J Drugs Dermatol, 2008, 7 : 1129-1136.
- [8] **Cochard LR :** Atlas d'embryologie humaine de Netter .Ed Masson 2003.
- [9] **Pr Jean-Paul Saint-André :** La peau : Embryologie ; faculté de médecine, Université d'Angers, 2012.
- [10] **Michel Démarchez :** La cellule de Merkel ; <http://biologiedelapeau.fr/spip.php?article13>
- [11] **Stevens A :** Histologie humaine. Elsevier 2006.

- [12] **Cribier B**, Grosshans E. Histologie de la peau normale *Dermatologie* .2002 ; 10 : 85-89. *New England Journal of Médecine* du 22 mars 2007. pp 1216 et 1263 ; *Quotidien du Médecin* n°8131 du 22 mars 2007.
- [13] **Kalinin AE, Kajava AV, Steinert PM**. Epithelial barrier function: assembly and structural features of the cornified cell envelope. *BioEssays* 2000 ; 24 : 789-90.
- [14] Documents d'histologie, chapitre 5 : Peau et annexes cutanés, Faculté de médecine Pierre et Marie Curie,
<http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP2/peau.html>
- [15] **Prost-Squarcioni C. Heller M. Freitag S** : Histologie et histophysiologie de la peau et de ses annexes. *Ann Dermatol Venereol* 2005 ; 132 : 8S5- 48.
- [16] Chapitre d'anatomie, ressources électroniques de l'Université de Fribourg,
<http://www.unifr.ch/anatomy/fonctionepithelial>
- [17] **Furuse et al** : Claudin-based tight junctions are crucial for the mammalian epidermal barrier: A lesson from claudin-1-deficient mice. *J. Cell Biology* 2002, 156: 1009-1111.
- [18] **Osman Y. et al**: Spiny keratoma of the palms and soles. *Am Acad Dermatol*. 1992, 26: 879-881.
- [19] **Jonca N. et al**: Corneodesmosomal proteins in skin moisturization, 2nd edition. Rawlings AV, Leyden JJ Ed. Informa Healthcare 2009, NY 99-122.
- [20] **Mouquet H, Gilbert D, Musette P, Tron F, Joly P**. Avancées moléculaires dans la physiopathologie des maladies bulleuses auto-immunes. *Ann Dermatol Venereol* 2005 ; 132 : 231-42.

- [21] **Proksch E, Holleran WM, Menon GK, Elias PM, Feingold KR.** Barrier function regulates epidermal lipid and DNA synthesis. *Br J Dermatol* 1993; 128 : 473-482.
- [22] **Amina R :** Place des rétinoïdes dans le traitement de l'acné. Thèse de Médecine, Rabat, 2002, n°67
- [23] **Kligman AM, Fulton Jr. JE, Plewig G.** Topical vitamin A acid in acne vulgaris. *Arch Dermatol* 1969;99: 469-76.
- [24] **Fenaux P, Chomienne C.** Thérapeutique des hémopathies malignes par l'acide tout-trans-rétinoïque. *La presse Médicale* 1997 ;26 :1399-1405
- [25] **Rolewski S :** Clinical review: topical retinoids. *Dermatol Nurs* 2003 15 (5): 447–50, 459–65.
- [26] **Gniadecki, R; Assaf, C; Bagot, M; Dummer, R; Duvic, M; Knobler, R; Ranki, A; Schwandt, P; Whittaker, S (2007).** The optimal use of bexarotene in cutaneous T-cell lymphoma. *British Journal of Dermatology* 157 (3): 433–40.
- [27] **Berbis P.** Rétinoïdes: mécanismes d'action. *Annales de dermatologie* 2010 137, supplément 3; S97-S103.
- [28] **Barua AB, Sidell N.** Retinoyl beta-glucuronide: a biologically active interesting retinoid. *J Nutr* 2004;134:286S-289S.
- [29] **Kawaguchi R, Yu J, Honda J, Hu J, Whitelegge J, Ping P, et al.** A membrane receptor for retinol binding protein mediates cellular uptake of vitamin A. *Science* 2007;315:820-5.
- [30] **Mongan NP, Gudas LJ.** Diverse actions of retinoid receptors in cancer prevention and treatment. *Differentiation* 2007;75:853-70.

- [31] **Jurukovski V, Markova NG, Karaman-Jurukovska N, Randolph RK, Su J, Napoli JL, et al.** Cloning and characterization of retinol dehydrogenase transcripts expressed in human epidermal keratinocytes. *Mol Genet Metab* 1999;67:62-73.
- [32] **Jurukovski V, Markova NG, Karaman-Jurukovska N, Randolph RK, Su J, Napoli JL, et al.** Cloning and characterization of retinol dehydrogenase transcripts expressed in human epidermal keratinocytes. *Mol Genet Metab* 1999;67:62-73.
- [33] **Chen H, Howald WN, Juchau MR.** Biosynthesis of all-trans-retinoic acid from all-trans-retinol: catalysis of all-trans-retinol oxidation by human P-450 cytochromes. *Drug Metab Dispos* 2000;28:315-22.
- [34] **Hébuterne X, Wang XD, Smith DE, Tang G, Russell RM.** In vivo biosynthesis of retinoic acid from beta-carotene involves an excentric cleavage pathway in ferret intestine. *J Lipid Res* 1996;37:482-92.
- [35] **Fields AL, Soprano DR, Soprano KJ.** Retinoids in biological control and cancer. *J Cell Biochem* 2007;102:886-98.
- [36] **Moise AR, Noy N, Palczewski K, Blaner WS.** Delivery of retinoid-based therapies to target tissues. *Biochemistry* 2007;46:4449-58.
- [37] **Abu J, Batuwangala M, Herbert K, Symonds P.** Retinoic acid and retinoid receptors: potential chemopreventive and therapeutic role in cervical cancer. *Lancet Oncol* 2005;6:712-20.
- [38] **Torma H, Lontz W, Liu W, Rollman O, Vahlquist A.** Expression of cytosolic retinoid-binding protein genes in human skin biopsies and cultured keratinocytes and fibroblasts. *Br J Dermatol* 1994;131:243-9.

- [39] **Chatellard-Gruaz D, Randolph RK, Hagens G, Saurat JH, Siegenthaler G.** Differentiation of human epidermal keratinocytes is accompanied by increased expression of CRABP-II and increased cellular concentration of retinoic acids: retention of newly synthesized retinoic acids by CRABP-II. *J Lipid Res* 1998;**39**:1421-9.
- [40] **Eller MS, Harkness DD, Bhawan J, Gilchrest BA.** Epidermal differentiation enhances CRABP II expression in human skin. *J Invest Dermatol* 1994;**103**:785-90.
- [41] **Boylan JF, Gudas LJ.** The level of CRABP-I expression influences the amounts and types of all-trans-retinoic acid metabolites in F9 teratocarcinoma stem cells. *J Biol Chem* 1992;**267**:21486-91.
- [42] **Budhu A, Gillilan R, Noy N.** Localization of the RAR interaction domain of cellular retinoic acid binding protein-II. *J Mol Biol* 2001;**305**:939-49.
- [43] **Abu J, Batuwangala M, Herbert K, Symonds P.** Retinoic acid and retinoid receptors: potential chemopreventive and therapeutic role in cervical cancer. *Lancet Oncol* 2005;**6**:712-20.
- [44] **Guiguere V, Ong E, Segui P, Evans R.** Identification of a receptor for the morphogen retinoic acid. *Nature* 1987;**330**:624-9.
- [45] **Petkovich M, Brand N, Krust A, Chambon P.** A human retinoic acid receptor which belongs to the family of nuclear receptors. *Nature* 1987;**330**:444-50.
- [46] **Szanto A, Narkar V, Shen Q, Uray IP, Davies PJ, Nagy L.** Retinoid X receptors : X-ploring their (patho) physiological functions. *Cell Death Differ* 2004;**11** (Suppl 2):S126-43.

- [47] **Swift ME, Wallden B, Wayner EA, Swisshelm K.** Truncated RAR beta isoform enhances proliferation and retinoid resistance. *J Cell Physiol* 2006;209:718-25.
- [48] **Bain DL, Heneghan AF, Connaghan-Jones KD, Miura MT.** Nuclear receptor structure : implications for function. *Annu Rev Physiol* 2007;69:201-20.
- [49] **Van de Kerkhof PC.** Update on retinoid therapy of psoriasis: an update on the use of retinoids in dermatology. *Dermatol Ther* 2006;19:252-63.
- [50] **Li G, Walch E, Yang X, Lippman SM, Clifford JL.** Cloning and characterization of the human retinoid X receptor alpha gene: conservation of structure with the mouse homolog. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;269:54-7.
- [51] **Kastner P, Krust A, Mendelsohn C, Garnier JM, Zelent A, Leroy P, et al.** Murine isoforms of retinoic acid receptor gamma with specific patterns of expression. *Proc Natl Acad Sci US A* 1990;87:2700-4.
- [52] **Fan J, Eastham L, Varney M, Hall A, Adkins NL, Sollars V, et al.** Silencing and re-expression of retinoic acid receptor beta2 in human melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res* 2010 [in press].
- [53] **Li M, Chiba H, Warot X, Messaddeq N, Gérard C, Chambon P, et al.** RXR-alpha ablation in skin keratinocytes results in alopecia and epidermal alterations. *Development* 2001;128:675-88.
- [54] **Chapellier B, Mark M, Messaddeq N, Calléja C, Warot X, Brocard J, et al.** Physiological and retinoid-induced proliferations of epidermis basal keratinocytes are differently controlled. *EMBO J* 2002;21:3402-13.

- [55] **Standeven AM, Teng M, Chandraratna RA.** Lack of involvement of retinoic acid receptor alpha in retinoid-induced skin irritation in hairless mice. *Toxicol Lett* 1997;92:231-40.
- [56] **Rochette-Egly C, Germain P.** Dynamic and combinatorial control of gene expression by nuclear retinoic acid receptors (RARs). *Nucl Recept Signal* 2009 ; 7:e005.
- [57] **Chambon P.** A decade of molecular biology of retinoic acid receptors. *FASEB J* 1996;10:940-54.
- [58] **Zechel C, Shen XQ, Chambon P, Gronemeyer H.** Dimerization interfaces formed between the DNA binding domains determine the cooperative binding of RXR/RAR and RXR/TR heterodimers to DR5 and DR4 elements. *EMBO J* 1994;13:1414-24.
- [59] **Bastien J, Rochette-Egly C.** Nuclear retinoid receptors and the transcription of retinoid-target genes. *Gene* 2004;328:1-16.
- [60] **Poon mm, Chen L.** Retinoic acid-gated sequence-specific translational control by RAR alpha. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:20303-8.

- [61] **Leid M, Kastner P, Lyons R, Nakshatri H, Saunders M, Zacharewski T, et al.** Purification, cloning, and RXR identity of the HeLa cell factor with which RAR or TR heterodimerizes to bind target sequences efficiently. *Cell* 1992;68:377-95
- [62] **Brtko J.** Retinoids, rexinoids and their cognate nuclear receptors: character and their role in chemoprevention of selected malignant diseases. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2007;151:187-94.
- [63] **Balmer JE, Blomhoff R.** A robust characterization of retinoic acid response elements based on a comparison of sites in three species. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005;96:347-54.
- [64] **Rochette-Egly C, Germain P.** Dynamic and combinatorial control of gene expression by nuclear retinoic acid receptors (RARs). *Nucl Recept Signal* 2009 ; 7:e005.
- [65] **Hörlein AJ, Näär AM, Heinzl T, Torchia J, Gloss B, Kurokawa R, et al.** Ligand-independent repression by the thyroid hormone receptor mediated by a nuclear receptor co-repressor. *Nature* 1995;377:397-404.
- [66] **Bastien J, Rochette-Egly C.** Nuclear retinoid receptors and the transcription of retinoid-target genes. *Gene* 2004;328:1-16.
- [67] **Brtko J.** Retinoids, rexinoids and their cognate nuclear receptors: character and their role in chemoprevention of selected malignant diseases. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2007;151:187-94.
- [68] **Moras D, Gronemeyer H.** The nuclear receptor ligand-binding domain: structure and function. *Curr Opin Cell Biol* 1998;10:384-91.

- [69] **Gianni M, Bauer A, Garattini E, Chambon P, Rochette-Egly C.** Phosphorylation by p38MAPK and recruitment of SUG-1 are required for RA-induced RAR gamma degradation and transactivation. *EMBO J* 2002;21:3760-9.
- [70] **Blomhoff R, Blomhoff HK.** Overview of retinoid metabolism and function. *J Neurobiol* 2006;66:606-30.
- [71] **Fields AL, Soprano DR, Soprano KJ.** Retinoids in biological control and cancer. *J Cell Biochem* 2007;102:886-98.
- [72] **Gianni M, Parrella E, Raska I Jr, Gaillard E, Nigro EA, Gaudon C, et al.** P38MAPK-dependent phosphorylation and degradation of SRC-3/AIB1 and RARalpha-mediated transcription. *EMBO J* 2006;25:739-51.
- [73] **Chen N, Onisko B, Napoli JL.** The nuclear transcription factor RAR alpha associates with neuronal RNA granules and suppresses translation. *J Biol Chem* 2008;283:20841-7.
- [74] **Schule R, Rangarajan P, Yang N, Kliewer S, Ransone LJ, Bolado J, Verma IM, Evans RM.** Retinoic acid is a negative regulator of AP-1-responsive genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88:6092-6.
- [75] **Briata P, D'Anna F, Franzi AT, Gherzi R.** AP-1 activity during normal human keratinocyte differentiation: evidence for a cytosolic modulator of AP-1/DNA binding. *Exp Cell Res* 1993; 204:136-46.
- [76] **Angel P, Szabowski A, Schorpp-Kistner M.** Function and regulation of AP-1 subunits in skin physiology and pathology. *Oncogene* 2001; 20:2413-23.

- [77] **Cook SJ, Aziz N, McMahon M.** The repertoire of fos and jun proteins expressed during the G1 phase of the cell cycle is determined by the duration of mitogenactivated protein kinase activation. *Mol Cell Biol* 1999; 19:330-41.
- [78] **Bannister AJ, Oehler T, Wilhelm D, Angel P, Kouzarides T.** Stimulation of c-Jun activity by CBP: c-Jun residues Ser63/73 are required for CBP induced stimulation in vivo and CBP binding in vitro. *Oncogene* 1995; 11:2509-14.
- [79] **Deng T, Karin M.** c-Fos transcriptional activity stimulated by H-Ras-activated protein kinase distinct from JNK and ERK. *Nature* 1994; 371:171-5.
- [80] **Andela VB, Rosier RN.** The proteasome inhibitor MG132 attenuates retinoic acid receptor trans-activation and enhances trans-repression of nuclear factor kappaB. Potential relevance to chemo-preventive interventions with retinoids. *Mol Cancer* 2004; 3:8.
- [81] **Rockel JS, Kudirka JC, Guzi AJ, Bernier SM.** Regulation of Sox9 activity by crosstalk with nuclear factor kappaB and retinoic acid receptors. *Arthritis Res Ther* 2008; 10:3.
- [82] **Li Q, Verma IM.** NFkappaB regulation in the immune system. *Nat Rev Immunol* 2002; 2:725-34.
- [83] **Hans Törmä** Regulation of keratin expression by retinoids - *Dermato-Endocrinology* 3:3, 136-140; July/August/September 2011; © 2011 Landes Bioscience

- [84] **Proposed** mechanisms of action for retinoid derivatives in the treatment of skin aging - O. Sorg et al. *Department of Dermatology, University Hospital, Geneva, Switzerland* 2005 Blackwell Publishing. *Journal of Cosmetic Dermatology* ,4, 237–244
- [85] **Shaw N, Elholm M, Noy N.** Retinoic acid is a high affinity selective ligand for the peroxisome proliferator-activated receptor beta/delta. *J Biol Chem* 2003;278:41589-92.
- [86] **White JA, Beckett-Jones B, Guo YD, Dilworth FJ, Bonasoro J, Jones G, et al.** cDNA cloning of human retinoic acid-metabolizing enzyme (hP450RAI) identifies a novel family of cytochromes P450. *J Biol Chem* 1997;272:18538-41.
- [87] **White JA, Ramshaw H, Taimi M, Stangle W, Zhang A, Everingham S, et al.** Identification of the human cytochrome P450, P450RAI-2, which is predominantly expressed in the adult cerebellum and is responsible for all-trans-retinoic acid metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:6403-8.
- [88] **Taimi M, Helvig C, Wisniewski J, Ramshaw H, White J, Amad M, et al.** A novel human cytochrome P450, CYP26C1, involved in metabolism of 9-cis and all-trans isomers of retinoic acid. *J Biol Chem* 2004;279:77-85.
- [89] **Lucker GP, Verfaillie CJ, Heremans AM, Vanhoutte FP, Boegheim JP, Steijlen PP.** Topical liarozole in ichthyosis : a double-blind, left-right comparative study followed by a longterm open maintenance study. *Br J Dermatol* 2005;152:566-9.

- [90] **Verfaille CJ, Vanhoutte FP, Blanchet-Bardon C, van Steensel MA, Steijlen PM.** Oral liarozole vs. acitretin in the treatment of ichthyosis : a phase II/III multicentre, double-blind, randomized, active-controlled study. *Br J Dermatol* 2007;156:965-73.
- [91] **Bovenschen HJ, Otero ME, Langewouters AM, van Vlijmen-Willems IM, van Rens DW, Seyger mm, et al.** Oral retinoic acid metabolism blocking agent Rambazole for plaque psoriasis: an immunohistochemical study. *Br J Dermatol* 2007;156:263-70.
- [92] **Jetten A.** Retinoid-related orphan receptors (RORs): critical roles in development, immunity, circadian rythm, and cellular metabolism. *Nucl Recept Signal* 2009;7:e003.
- [93] **Céleste Lebbé:** Intérêt des rétinoïdes en dermatologie. *Nutr Clin Métabol* 1996 ;10 :49-51
- [94] **Eichner et al. -** Effects of topical retinoids on cytoskeletal proteins: Implications for retinoid effects on epidermal differentiation. *J Invest Dermatol* 1992;98:154-161.
- [95] **Photos du Dr D. Asselineau,** CIRD-Galderma, France
- [96] **Berbis P :** Les rétinoïdes systémiques. (2005) <http://www.therapeutique-dermatologique.org>
- [97] **Frey JR, Peck R, Bollag W.** Antiproliferative activity of retinoids, interferon alpha and their combination in five human transformed cell lines. *Cancer Lett* 1991;57:223-7.

- [98] **Elias P, Friend D.** Vitamin A–induced muquous metaplasia. An in vitro system for modulating tight and gap-junction differentiation. *J Cell Biol* 1976;68:173-88.
- [99] **Bollag W.** Therapy of chemically induced skin tumors of mice with vitamin A palmitate and retinoic acid. *Experientia* 1971;27:90-2.
- [100] **Brodowicz T, Wiltschke C, Kandioler-Eckersberger D, Grunt T, Rudas M, Schneider S, et al.** Inhibition of proliferation and induction of apoptosis in soft tissue sarcoma cells by interferon alpha and retinoids. *Br J Cancer* 1999;80:1350-8.
- [101] **Ballanger-Desolneux F., B. Dreno.** Acné. *EMC, Pédiatrie*, 4- 114-A-10, (2010).
- [102] **F. Ballanger-Desolneux, B. Dreno.** Acné. *Journal de pédiatrie et de puériculture*. EMC (2011) 24, 28—38.
- [103] **Catherine FREYDT.** L’acné de l’adolescent. *FMC*. N°2386. 20 octobre 2012
- [104] **John Hopkins** Medicine Dermatology Atlas: <http://dermatlas.med.jhmi.edu>
- [105] **Percy H, Sanjana.** Safety and efficacy of adapalene gel 0.1% in acne vulgaris: Results of a post-marketing surveillance study. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*, Vol. 69, No. 4, (2003), pp. 277-280.
- [106] **C. Maari et C. Lagacé :** Dermatologie de l’adolescence. *Le Médecin du Québec*, volume 39, numéro 12, décembre 2004
- [107] **Ryan et al.** Topical Antimicrobial Treatment of Acne Vulgaris. *Am J Clin Dermatol* (2012); 13 (3): 141-152.

- [108] **Jain Gaurav K, Ahmed Farhan J.** Adapalene pretreatment increases follicular penetration of clindamycin: *In vitro* and *in vivo* studies. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*, Vol. 73, No. 5, September-October, (2007), pp. 326-329.
- [109] **Nilfroushzadeh Mohammad Ali et al.**: Clindamycin lotion alone versus combination lotion of clindamycin phosphate plus tretinoin versus combination lotion of clindamycin phosphate plus salicylic acid in the topical treatment of mild to moderate acne vulgaris: A randomized control trial. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*, Vol. 75, No. 3, May-June, (2009), pp. 279-282.
- [110] **Gollnick HP, Draelos Z, Glenn MJ, et al.** Adapalene - benzoyl peroxide, a unique fixed-dose combination topical gel for the treatment of acne vulgaris: a transatlantic, randomized, double-blind, controlled study in 1670 patients. *Br J Dermatol* (2009); 161 (5): 1180-9.
- [111] **Simpson N**: Effect of isotretinoin on the quality of life of patients with acne. *Farmacol-Econ* 6:108, 1994.
- [112] **Layton AM, Henderson CA, Cunliffe WJ**: A clinical evaluation of acne scarring and its incidence. *Clin Exp Dermatol* 19:303, 1994
- [113] **Simpson NB**: Social and economic aspects of acne and the cost-effectiveness of isotretinoin. *Journal of Dermatologic Treatment* 4:56, 1993.
- [114] **Motley RJ, Finlay AY** How much disability is caused by acne? *Clin Exp Dermatol* 14:194, 1989
- [115] **Glook M, Hubscher M, Friederich HL**: Untersuchungen: Der acne vulgaris mit tetracyclin und ostrogen. *Hautarzt* 25:391, 1974

- [116] **El Khalfioui M:** Acné: Mise au point et actualités thérapeutiques. Thèse de pharmacie n°47 2013, faculté de médecine et de pharmacie de Rabat.
- [117] **Stainforth JM, Layton AM, Taylor JP, et al:** Isotretinoin for the treatment of acne vulgaris: Which factors may predict the need for more than one course? *Br J Dermatol* 129:297, 1993
- [118] **Brazzell RK, Vane FM, Ehmann CW, ColburnWA.** Pharmacokinetics of isotretinoin during repetitive dosing to patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1983;24:695-702.
- [119] **Tarun Mehral et al.** Treatment of Severe Acne with Low-dose Isotretinoin . *Acta Derm Venereol* (2012); 92: 247–248.
- [120] **Margolis DJ, Attie M, Leyden J:** Effects of isotrétinoïne on bone mineralization during routine therapy with isotretinoin for acne vulgaris. *Arch Dermatol* 132:769, 1996
- [121] **Barth JH, MacDonald-Hull SP, Mark J, et al:** Isotretinoin therapy for acne vulgaris: A re-evaluation of the need for measurements of plasma lipids and liver function tests. *Br J Dermatol* 129:704, 1993
- [122] **Ruiz-Maldonado R:** Ichthyosis and ichthyosiform dermatoses. *In* Ruiz, Parish, Beare (eds): *Textbook of Pediatric Dermatology*, ed 1. Philadelphia, Grune & Stratton, 1989, p 103.
- [123] **Williams ML,- Shwayder TA:** Ichthyosis and disorders of cornification. *In* Schachner LA, Hansen RC (eds): *Pediatric Dermatology*, ed 2, vol 1. New York, Churchill Livingstone, 1995, p 452
- [124] **Dicken CH,** Rochester MN: Retinoids: A review. *J Am Acad Dermatol* 11:541, 1984

- [125] **Ellis CN, Voorhees JJ**: Etretinate therapy. *J Am Acad Dermatol* 16:967, 1987
- [126] **Orfanos CE, Ehlert R, Gollnick H**: The retinoids: A review of their clinical pharmacology and therapeutic use. *Drugs* 34:459, 1987
- [127] **Ruiz-Maldonado R, Tamayo L** Retinoids for keratinizing diseases and acne in children. *Dermatol Clin* 1:433, 198.
- [128] **Tamayo L, Ruiz-Maldonado R** Oral retinoid (Ro 10-9359) in children with lamellar ichthyosis, epidermolytic hyperkeratosis and symmetrical progressive erythrokeratoderma. *Dermatologica* 161:305, 1980
- [129] **Maria de Fátima de Medeiros Brito et al** : Evaluation of the side effects of acitretin on children with ichthyosis - a one-year study. *An. Bras. Dermatol.* vol.79 no.3 Rio de Janeiro May/June 2004
- [130] **Prendiville J, Binngam EA, Burrows D**: Premature epiphyseal closure: A complication of etretinate therapy in children. *J Am Acad Dermatol* 15:1259, 1986
- [131] **Tamayo L, Ruiz-Maldonado R**: Long-term follow-up of 30 children under oral retinoid Ro-10-9359. *In* Orfanos CE, Braun-Falco O, Farber EM, et al (eds): *Retinoids. Advances in Basic Research and Therapy*. Berlin, Springer-Verlag, 1981, p 287
- [132] **Burge S, Ryan T** Diffuse hyperostosis associated with etretinate. *Lancet* 2397, 198
- [133] **David M, Hodak E, Lowe NJ**: Adverse effects of retinoids. *Med Toxicol Adverse Drugs Exp* 3:273, 1988
- [134] **Halkier-Sorensen L, Andresen J**: Etretinate and slender long bones in children. *Acta Dermatovenereol* 68275, 1988

- [135] **Glover MT, Peters AM, Atherton JA** Surveillance for skeletal toxicity of children treated with etretinate. *Br J Dermatol* 116:609, 1987
- [136] **Traupe H, Happle R**: Etretinate therapy in children with severe keratinization defects. *Eur J Pediatr* 143:166,1985
- [137] **Paige DG, Judge MR, Shaw DG, et al**: Bone changes and their significance in children with ichthyosis on long-term etretinate therapy. *Br J Dermatol* 127:387, 1992
- [138] **Fernandez-Vozmediano JM, Galiana Martinez J, Casas Gomez VE**: Retinoids Editions. Basel, Switzerland, Roche, 1990, p 59
- [139] **Lacour M, Menhtr-Nikhar B, Atherton DJ, et al**: An appraisal of acitretin therapy in children with inherited disorders of keratinization. *Br J Dermatol* 134:1023, 1996
- [140] **El Hadri L**: Les principales anomalies cutanées congénitales. Thèse de médecine n°44 (2012). Faculté de médecine et de pharmacie de Rabat.
- [141] **El Moussaoui N** : Bébé collodion. Thèse de médecine n°132 (2011). Faculté de médecine et de pharmacie de Rabat.
- [142] **Bonomi A, Gorimato G, Capalbo P, et al**: Harlequin fetus: A case report. *Panminerva Med* 32(2):96, 1990
- [143] **Lawlor F**: Progress of harlequin fetus successfully treated with etretinate. *Br J Dermatol* 112(5):585, 1988
- [144] **Lawlor F, Peiris S**: Harlequin fetus successfully treated with etretinate. *Br J Dermatol* 105:1985
- [145] **Roberts LJ**: Long-term survival of a harlequin fetus. *J Am Acad Dermatol* 21:335, 1989

- [146] **Roger M, Scarf G:** Harlequin baby treated with etretinate. *Pediatr Dermatol* 21:335, 1989
- [147] **Elias S, Mazur Sabbagha R, et al:** Prenatal diagnosis of harlequin ichthyosis. *Clin Genet* 17:275, 1980
- [148] **Brun P, Baran R:** Neonatal ichthyosis treated for seven years with etretinate without effects on growth or ossification: A case report. *Current Therapy and Research* 40:657, 1986
- [149] **Blanchet-Bardon C, Nazzaro V, Rognin Ch, et al:** Acitretin in the treatment of severe disorders of keratinization: Results of an open study. *J Am Acad Dermatol* 24:982, 1991
- [150] **Geiger JM, Czametzki BM:** Acitretin (Ro 10-1670, Etretin): Overall evaluation of clinical studies. *Dermatologica* 176:182, 1988
- [151] **Pilkington T, Brogden RN:** Acitretin: A review of its pharmacology and therapeutic use. *Drugs* 43:597, 1992
- [152] **Steijlen PM, Van Dooren-Greebe RJ, Van de Kerkhof PCM:** Acitretin in the treatment of lamellar ichthyosis. *Br J Dermatol* 130:211, 1994
- [153] **Celia Requena Caballero et al :** Hiperqueratosis epidermolítica en forma de mosaico. *Actas Dermosifiliogr.* 2002;93:125-7 - Vol. 93 Núm.2
- [154] **Samuel Freire da Silva MD:** *Dermatology Atlas*
<http://atlasdermatologico.com.br>
- [155] **Martino Ruggieri, Ignacio Pascual-Castroviejo, Concezio Di Rocco (Eds.):** *Neurocutaneous Disorders, Phakomatoses and Hamartoneoplastic Syndromes*
© 2008 Springer-Verlag/Wien. ISBN 978-3-211-21396-4
SpringerWienNewYork

- [156] **Jeng-Feng Chen et al:** Juvenile pityriasis rubra pilaris: a case report with immunohistochemical and electromicroscopic studies. *DERMATOLOGICA SINICA* 28 (2010) 46–50
- [157] **L. BARCALA Y COLS.**—Pityriasis rubra pilaris aguda postinfecciosa infantile. *Actas Dermosifiliogr* 2000;91:25-28
- [158] **Xi-Bao Zhang et al:** A Unique Case? Darier's Disease Presented as Porcupine-Like Appearance and the Observation on Acitretin Treatment. *Journal of Cosmetics, Dermatological Sciences and Applications*, 2012, 2, 136-140.
- [159] **Lewkowicz D., Gottlieb AB.** Pediatric psoriasis and psoriatic arthritis. *Dermatology Therapy*.2004; 17: 364-375.
- [160] **Diluvio I, Campione E, Paterno EJ, Mordenti C. El Hachem M, Chimenti S.** Childhood nail psoriasis: a useful treatment with tazarotene 0.05%. *Pediatr Dermatol* 2007;24:332-3.
- [161] **E. Mahé et al:** Le psoriasis de l'enfant. *Archives de pédiatrie* 2014 ;21 :778-786.
- [162] **Ben Serghin Z:** Les actualités thérapeutiques du psoriasis chez l'enfant. Thèse de médecine n°02. 2001, faculté de médecine et de pharmacie de Rabat.
- [163] **Larregue P, Vabres, P.,Guilhou J.** Le psoriasis chez l'enfant. *Rev Int Pédiatr*, 1999, No 295 ,p :32-35.
- [164] **Bellahammou K :** Psoriasis chez le nouveau-né et le nourrisson (à propos de 19 cas). Thèse de médecine n° 165 (2012), faculté de médecine et de pharmacie de Rabat.

- [165] **Pei-Hsin Chao et al**: Generalized pustular psoriasis in a 6-week-old infant. *Pediatric Dermatology* Vol. 26 No. 3 May/June 2009
- [166] **Janniger CK., Schwarte RA., Musumeci ML., Tedeschi A., Mirona B., Micali G.** Infantile Psoriasis. *Cutis.* 2005; 76: 173-177.
- [167] **Berbis P.** Acitrétine. Masson. 2001; 128: 737-745.
- [168] **Hoting E, Meissner K** Arotinoid-Ethylester. Effectiveness in refractory cutaneous T cell lymphoma. *Cancer* 621044, 1988
- [169] **Lippman SM, Kassler JF, Meyskens FL Jr**: Retinoids as preventive and therapeutic anticancer agents (part 1). *Cancer Treatment Reports* 71:391, 1987
- [170] **Pack GL**: Retinoids and cancer. *J Invest Dermatol* 85:87, 1985
- [171] **Vahlquist A, Torma H**: Retinoids and keratinization: Current concepts. *Int J Dermatol* 2781, 1988
- [172] **D.M. THAPPA** *Clinical Pediatric Dermatology* — ELSEVIER 2009 p.219
- [173] **Gollnick HPM**: Oral retinoids efficacy and toxicity in psoriasis. *Br J Dermatol* 135:6, 1996
- [174] **Docteur Phanthavong J.**: Xeroderma pigmentosum. CH Arras, Arras (France) <http://jplnsite.free.fr>
- [175] **Kenneth H, Kraemer et al**: Prevention of skin cancer in xeroderma pigmentosum with the use of oral isotrétinoïne. *NEJM*, 1988, Vol 318, No 25.

Serment d'Hippocrate

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 le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- < بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
 - < وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
 - < وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي الأول .
 - < وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
 - < وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
 - < وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
 - < وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
 - < وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
 - < وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
 - < بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في .
- والله على ما أقول شهيد .

جامعة محمد الخامس - الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 47

سنة: 2016

أهمية ودواعي استعمال الرتينويدات في طب جلد الأطفال

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرف

السيد: عبد الرحمان بوبوال

المزاد في: 31 يوليوز 1989 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: رتينويدات - دواعي الاستعمال - آثار جانبية - طب جلد الأطفال.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: عبد العالي بنتهيلا

أستاذ في طب الأطفال

مشرف

السيدة: فاطمة جابويريك

أستاذة في طب الأطفال

أعضاء

السيدة: سكيمة الحمزاوي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

السيدة: زكية البرنوصي

أستاذة في علم التشريح الدقيق