



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



ANNEE : 2018

THESE N° :405

PLACE DES CYCLINES EN
DERMATOLOGIE PEDIATRIQUE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mme LAKHAL Fatima zahra

Née le 07 Aout 1991 à Rabat

Pour L'obtention du diplôme de Docteur En Médecine

Mot clés : Tétracycline, Acné, Rosacée.

Membre du jury :

Mr A. BENTAHILA

Professeur de Pédiatrie

PRESIDENT

Mme F. JABOUIRIK

Professeur de Dermatologie Pédiatrique

RAPPORTEUR

Mme S. TELLAL

Professeur de Biochimie

Mme S. EL HAMZAOU

Professeur de Microbiologie

Mr J. EL HARTI

Professeur de Chimie Thérapeutique

JUGES

وَيَسْأَلُونَكَ عَنِ الرُّوحِ قُلِ الرُّوحُ

مِنْ أَمْرِ رَبِّي وَمَا أُوتِيتُمْ مِنَ الْعِلْمِ

إِلَّا قَلِيلًا .

صدق الله العظيم.

سورة الإسراء الآية ٨٥ ❁



UNIVERSITE MOHAMMED V
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 :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Toufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Jamal TAOUFIK

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - Clinique Royale
Anesthésie - Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSALD Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne - Doyen de la FMPR
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine-Interne
Gynécologie - Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation- Doyen de FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des Orangers
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat
Chimie thérapeutique V.D à la pharmacie+Dir. du CEDOC
Directeur du Médicament

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Chirurgie Générale Doyen de FMPT
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie

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

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
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

Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques *Doven de la FMPA*
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale - *Directeur du CHIS-Rabat*
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie - Orthopédie
Gynécologie - Obstétrique
Dermatologie

Urologie *Directeur Hôpital My Ismail Meknès*
Chirurgie - Pédiatrie
Pédiatrie
Gynécologie - Obstétrique
Traumatologie - Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie *Inspecteur du Service de Santé des FAR*
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale

Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Pédiatrie
Radiologie
Néphrologie
Cardiologie *Directeur Hôp.Mil. d'Instruction Med V Rabat*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie *Directeur Hôp.Ar-razi Salé*
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR 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. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie *Directeur Hôp. My Youssef*
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
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. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - *Directeur Hôp.Cheikh Zaid*
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie
Neurologie

Décembre 2000

Pr.ZOHAIR ABDELLAH *

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUCHEANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Saïd
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HROURA 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. SABBAAH 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. BICHA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair

ORL

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie - *Directeur Hôp. d'Enfants Rabat*
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie - *Directeur Hôpital Ibn Sina*
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

Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
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. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Noureddine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. DOUDOUH Abderrahim*

Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie *Directeur Hôp. Al Avachi Salé*
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique

Pr. EL HAMZAOUI Sakina *
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
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. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
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

Décembre 2006

Pr SAIR Khalid

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed *
Pr. BALOUCH Lhousaine *

Microbiologie
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

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

Chirurgie générale *Dir. Hôp.Av.Marrakech*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation *Directeur ERSSM*
Biochimie-chimie

Pr. BENZIANE Hamid *
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHERKAOUI Naoual *
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 Pr. EL BEKKALI Youssef *
 Pr. EL ABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid *
 Pr. ICHOU Mohamed *
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
 Pr. LOUZI Lhoussain *
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed *
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRANI Saad *
 Pr. OUZZIF Ez zohra *
 Pr. RABHI Monsef *
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine *
 Pr. SIFAT Hassan *
 Pr. TABERKANET Mustafa *
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour *
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Décembre 2008

Pr TAHIRI My El Hassan*

Chirurgie Générale

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. AIT BENHADDOU El Hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen *
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae *

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités*
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie

Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 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. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 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
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
 Médecine Interne
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique
 Biochimie- Chimie
 Radiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Hématologie
 Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr.ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed

Chirurgie pédiatrique

Pr. ABOUELALAA Khalil *
 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 *

Anesthésie Réanimation
 Traumatologie-orthopédie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumophtisiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Cardiologie

* *Enseignants Militaires*

Février 2013

Pr. AHID Samir
 Pr. AIT EL CADI Mina
 Pr. AMRANI HANCI Laila
 Pr. AMOR Mourad
 Pr. AWAB Almahdi
 Pr. BELAYACHI Jihane
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
 Pr. BENCHEKROUN Laila
 Pr. BENKIRANE Souad
 Pr. BENNANA Ahmed*
 Pr. BENSCHIR Mustapha *
 Pr. BENYAHIA Mohammed *
 Pr. BOUATIA Mustapha
 Pr. BOUABID Ahmed Salim*
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjoub
 Pr. CHAIB Ali *
 Pr. DENDANE Tarek
 Pr. DINI Nouzha *
 Pr. ECH-CHEF EL KETTANI Mohamed Ali
 Pr. ECH-CHEF EL KETTANI Najwa
 Pr. EL FATEMI NIZARE
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae
 Pr. EL HARTI Jaouad
 Pr. EL JAOUDI Rachid *
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLouFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane *
 Pr. ERREGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryem
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed *

Pharmacologie
 Toxicologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Réanimation Médicale
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie
 Informatique Pharmaceutique
 Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique et Bromatologie
 Traumatologie orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neuro-chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologique
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie

Pr.LATIB Rachida
Pr.MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr.MEDDAH Bouchra
Pr.MELHAOUI Adyl
Pr.MRABTI Hind
Pr.NEJJARI Rachid
Pr.OUBEJJA Houda
Pr.OUKABLI Mohamed *
Pr.RAHALI Younes
Pr.RATBI Ilham
Pr.RAHMANI Mounia
Pr.REDA Karim *
Pr.REGRAGUI Wafa
Pr.RKAIN Hanan
Pr.ROSTOM Samira
Pr.ROUAS Lamiaa
Pr.ROUIBAA Fedoua *
Pr.SALIHOUN Mouna
Pr.SAYAH Rochde
Pr.SEDDIK Hassan *
Pr.ZERHOUNI Hicham
Pr.ZINE Ali *

AVRIL 2013

Pr.EL KHATIB MOHAMED KARIM *

MAI 2013

Pr.BOUSLIMAN Yassir

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr.BENCHAKROUN Mohammed *
Pr.BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss *
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale *
Pr. HERRAK Laila
Pr. JANANE Abdellah *
Pr. JEAIDI Anass *
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. LEMNOUER Abdelhay*
Pr. MAKRAM Sanaa *
Pr. OULAHYANE Rachid*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SABRY Mohamed*
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

AVRIL 2014

Pr.ZALAGH Mohammed

Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Toxicologie

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Gynécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique

ORL

PROFESSEURS AGREGES :

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKASSEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENZAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. DOBLALI Taoufik*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOÛT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Noureddine*
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAYTI ElArbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Immunologie

* *Enseignants Militaires*

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naïma	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 10/10/2018
Khaled Abdellah
Chef du Service des Ressources Humaines

Remerciements



*A Notre maître et président de thèse
Monsieur le Professeur A. BENTAHIL A.
Professeur de Pédiatrie A l'hôpital d'enfants de Rabat.*

*A l'honneur que vous me faites en acceptant de présider le jury de ma
thèse, c'est pour moi l'occasion de vous témoigner ma profonde
reconnaissance pour vos qualités humaines. Veuillez trouver ici,
l'expression de ma grande estime.*



*A Notre maître et rapporteur de thèse
Madame le professeur F. JABOUIRIK
Professeur de Pédiatrie A l'hôpital d'enfants de Rabat.*

*C'est un grand honneur de me confier ce travail, je vous remercie d'avoir
veillé à la réalisation de cette thèse. J'espère avoir mérité votre
confiance. Veuillez accepter l'expression de mes sentiments les plus
respectueux et les plus reconnaissants.*



A Notre maître et juge de thèse

Madame le professeur SAKINA.EL HAMZAOUI

*Professeur de Microbiologie Chef de Service à l'hôpital militaire
d'instruction Mohammed V (HMIMV) de Rabat*

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en
acceptant de juger notre travail. Veuillez accepter nos remerciements
ainsi que le témoignage de notre respect et notre gratitude.*



A Notre maître et juge de thèse

Madame le professeur Saida TELLAL

*Professeur de biochimie à l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V
(HMIMV) de Rabat*

*Nous vous remercions vivement pour l'honneur que vous nous faites en
acceptant de juger ce travail. Nous sommes très sensibles à votre
gentillesse et à votre accueil très aimable. Veuillez croire en nos
sentiments les plus respectueux*



*A notre Maître et Juge de thèse
Monsieur le Professeur J. EL HARTI
Professeur de Chimie Thérapeutique.*

Nous avons le privilège et l'honneur de vous avoir parmi les membres de notre jury. Veuillez accepter nos remerciements et notre admiration pour vos qualités d'enseignant et votre compétence. Je tiens à vous exprimer ici toute ma gratitude pour votre grande disponibilité et votre immense gentillesse. Veuillez accepter, l'assurance de ma profonde estime et ma vive reconnaissance.



Je dédie ce travail

A la mémoire de mon Père LAKHAL MOHAMMED

Je ne saurais exprimer mon grand chagrin en ton absence. J'aurais aimé que tu sois à mes côtés ce jour. Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour vous. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être. Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation. Je suis sûre et certaine que vous suiviez mes pas et mes décisions, que ce travail soit une prière pour le repos de ton âme.



SOMMAIRE

I-INTRODUCTION	1
II. CLASSIFICATIONS :	2
III. STRUCTURE CHIMIQUE :	3
IV. METHODES D'OBTENTION :	8
V. PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES :	10
1-Propriétés physiques [6] :	10
2- Propriétés chimiques :	10
2-1- Caractère amphotère à prédominance basique [6] :	10
2-2-Propriété chélatrice [6] :	11
2-3-Stabilité [6]:	11
VI-. MODE D'ACTION:	12
VII. LE SPECTRE D'ACTION [9]	14
VIII. MECANISMES DE RESISTANCES [5] :	15
IX-. PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES :	15
1- Absorption [2,10]:	16
2- Diffusion [2,10]:	16
3- L'élimination [2,10]:	17
X- PHARMACOTHERAPIE :	19
1- Molécules disponibles au Maroc [12] :	19
2- Toxicités et précautions d'emploi [13]	20
3- Interactions médicamenteuses	23
4- Interférences avec les examens biologiques [5] :	24
5- Indications :	24
5-1-indications en dermatologie pédiatriques:.....	24
5-1-1-L'acné	24
a-Ethiopathogénie	25

a-1- L'Hyperseborrhee :	25
a-2- Rôle du p. acnes dans l'acné	26
b-CLINIQUE	29
b-1- lésions élémentaires de l'acne	29
b-1-1- Lésions rétentionnelles :	29
b-1-2- Lésions inflammatoires :	29
b-2- forme clinique commune : acne juvenile	30
c-Traitement de l'acné :	34
c-1-Traitements de base :	34
c-1-1-traitements topiques :	34
c-2- Les traitements systémiques :	34
c-2-1-Les cyclines :	34
c-2-2-l'isotretinoïne :	36
c-2-3-Le Gluconate de zinc :	37
c-2-4-les traitements hormonaux :	37
c-3-Traitement complémentaires	37
c-3-1-traitement locaux non médicamenteux	37
c-3-2-cosmétiques et acné	37
5-1-2-ROSACEE	39
a-Introduction	39
b-Physiopathologie	39
c-Diagnostic positif :	43
c-1-. Les signes cutanés de la rosacée	43
c-2- Les signes ophtalmologiques associés	47
c-3- La place de la biopsie cutanée dans le diagnostic positif	48
d-Formes cliniques :	49
d-1-La forme vasculaire :	49
d-2- La forme papulo-pustuleuse :	51
d-3- La forme granulomateuse :	52
e-Traitement	55
e-1-Les règles hygiéno-diététiques	55
e-2- Les traitements locaux de la rosacée	55
e-3- Les traitements généraux	56

e-3-1-Cyclines :	56
e-3-2-Macrolides	58
e-3-3-Métronidazole	58
e-3-4-Isotrétinoïne	58
e-3-5-Autres modalités thérapeutiques	58
5-2-Autres indications des cyclines :	59
6-Contre indications [3] :	59
<i>CONCLUSION</i> :	60
<i>BIBLIOGRAPHIE</i>	66

I-INTRODUCTION

Un antibiotique est une substance antibactérienne produite par des micro-organismes vivants ou substances analogues obtenues par synthèse capable d'inhiber in vivo, la multiplication de micro-organismes pathogènes (action bactériostatique), ou capable de provoquer leur destruction (action bactéricide).[1]

Les tétracyclines (ou aussi appelées cyclines) sont une famille d'antibiotiques qui comporte un groupe de molécules bactériostatiques à large spectre d'action capables de pénétrer les cellules eucaryotes utilisés pour cibler les bactéries parasites intracellulaires.

Les tétracyclines ont été la première famille antibiotique à large spectre de l'histoire [2]

En 1948, les premières molécules d'origine naturelle ont été isolées à partir d'un *streptomyces*. [3]

Par la suite l'industrie pharmaceutique a développé des molécules hémisynthétiques avec une augmentation de la lipophilie et donc une meilleure distribution dans l'organisme[3]

L'acquisition de résistances par de nombreuses espèces bactériennes a drastiquement réduit le spectre antibiotique et les indications des tétracyclines.[2]

II. CLASSIFICATIONS :

Il existe plusieurs types de classification suivant la génération, le mode d'action et leurs synthèses :

Selon la génération [3]

Le nombre total des cyclines aujourd'hui est de huit ; répartis en trois générations :

-Cyclines de première génération(1948) : tétracycline ; oxytétracycline ; chlortétracycline ; déméclocycline.

-Cyclines de deuxième génération (1960-1970) : doxycycline ; minocycline ; lymécycline ; méthylèncycline.

-Cyclines de troisième génération(2005) : glycylicyclines → tigécycline.

Selon leurs modes d'action [4]

Les tétracyclines agissent en inhibant la synthèse des protéines bactériennes. Elles sont de ce fait, bactériostatiques. Elles comprennent :

- **Les tétracyclines à action courte (6heures):**
 - ❖ La chlortétracycline
 - ❖ L'oxytétracycline
 - ❖ La tétracycline de base
- **Les tetracyclines à action intermédiaire (6-12heures) :**
 - ❖ La lymécycline
 - ❖ La méthylèncycline (métacycline)
 - ❖ La déméclocycline
- **Les tetracyclines à action prolongée (12-24 heures) :**
 - ❖ La doxycycline
 - ❖ La minocycline

Selon leur synthèse

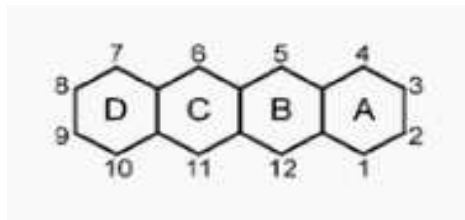
Il existe deux types : les cyclines naturelles et les semi synthétiques.

- **Cyclines naturelles**
 - Chlortétracycline
 - Tétracycline base
 - Déméclocycline
- **Cyclines semi-synthétiques**
 - Oxytétracycline
 - Doxycycline
 - Minocycline
 - lymécycline

III. STRUCTURE CHIMIQUE :

Toutes les cyclines possèdent le noyau chimique tétracyclique nécessaire à l'activité antibactérienne et qui a donné son nom à cette famille antibiotique.

Structure de base naphtacénique ou tétracénique 4 noyaux benzéniques (A, B, C, D)



C'est sur ce noyau que divers radicaux oxygénés et azotés viennent se substituer :

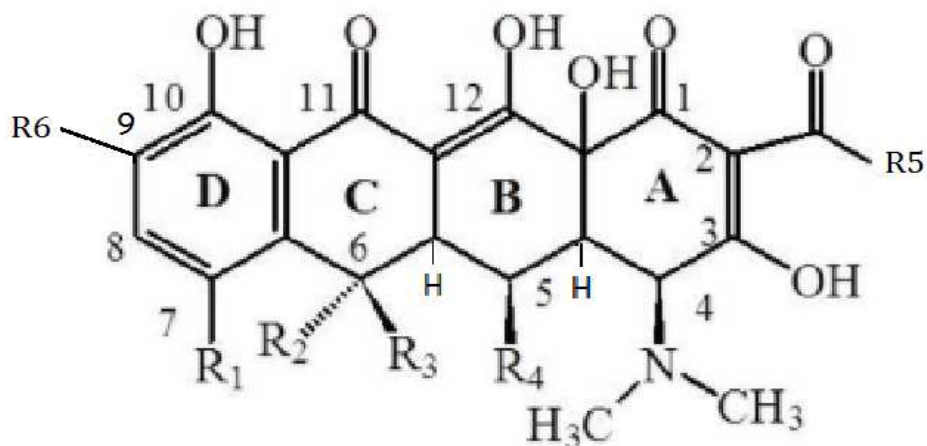


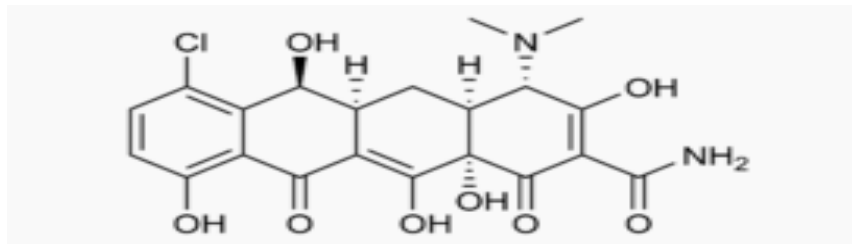
Tableau 1 : structure des tetracyclines [5].

R1	R2	R3	R4	R5	R6	DCI
Cl	CH ₃	OH	H	NH ₂	H	Chlortetracycline
H	CH ₃	OH	OH	NH ₂	H	Oxytetracycline
H	CH ₃	OH	OH	NH ₂	H	Tetracycline
H	H	OH	OH	NH ₂	H	Métacycline
Cl	H	OH	H	NH ₂	H	Déméclocycline
H	CH ₃	H	OH	NH ₂	H	Doxycycline
N(CH ₃) ₂	H	H	H	NH ₂	H	Minocycline
H	CH ₂		OH	NH ₂	H	Méthylènegycline (métacycline)
H	CH ₃	OH	H	NHX	H	Lymécycline
N(CH ₃) ₂	H	H	H	NH ₂	NH-O- NH(CH ₃)	Tigécycline

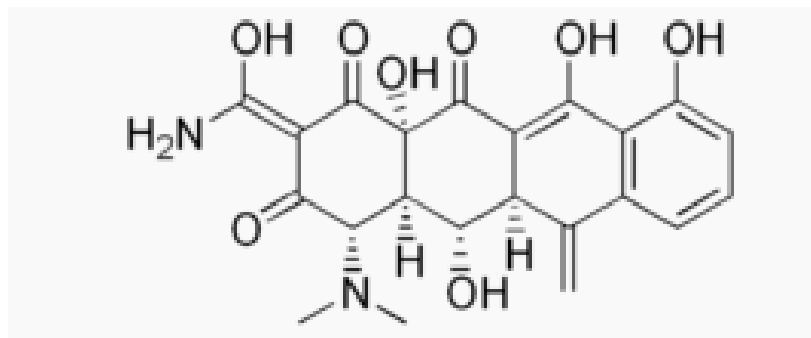


D'où leurs structures chimiques sont:

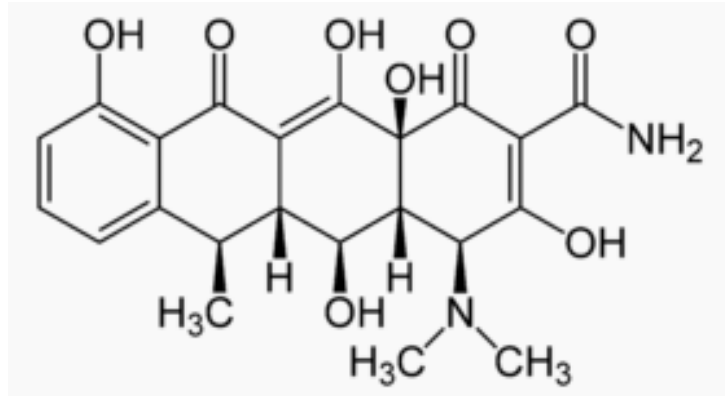
Déméclocycline



Métacycline:



Doxycycline:



IV. METHODES D'OBTENTION :

Plusieurs produits sont obtenus par voie microbiologique à partir de divers *streptomyces*. L'extraction des moûts de fermentation préalablement filtrés se fait de plusieurs manières : adsorption sur charbon actif ou sur terre de diatomées ; épuisement par le butanol en présence de NaCl ou par des cétones (méthylisobutylcétone) en présence de sels d'ammonium ; formation de paires d'ions. On a intérêt à éliminer les cations divalents (Ca^{2+}) qui perturbent l'extraction en formant des chélates : à cet effet, on utilise l'EDTA, l'oxalate d'ammonium ou de résines. La purification terminale peut être difficile car le microorganisme produit simultanément plusieurs substances voisines. Il y donc intérêt à sélectionner des souches dont le potentiel biochimique soit le plus sélectif possible. [5]

Tétracycline	<i>Streptomyces viridifaciens</i>
Chlortétracycline	<i>Streptomyces Aureofaciens,</i> <i>S.alboflavus,</i> <i>S.psammiticus,</i> <i>S.sayamensis</i>
Oxytétracycline	<i>Streptomyces rimosus</i>
déméclocycline	<i>Streptomyces aureofaciens (mutant)</i>

Les autres sont préparés par hémisynthèse à partir de la tétracycline, de la chlortétracycline, de l'oxytétracycline ou de la déméclocycline. La tétracycline elle-même et la déméclocycline peuvent être également obtenues de cette façon. Les principaux sites moléculaires modifiés lors des réactions d'hémisynthèse sont les positions 2 (substitutions sur le groupe carboxamide), 6 (suppression de l'hydroxyle et éventuellement du méthyle), 7 (déshalogéation amination) et

9(amination). D'autres modifications ont été tentées de sorte que plus de 2500 molécules hémisynthétiques ont été préparées.

Des synthèses totales de diverses tétracyclines ont été réalisées par plusieurs équipes (WOODWARD, CONNOVER, BARTON, HASSAL, KAMETANI, etc.) mais sans application applications industrielles. [5]

V. PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES :

1-Propriétés physiques [6] :

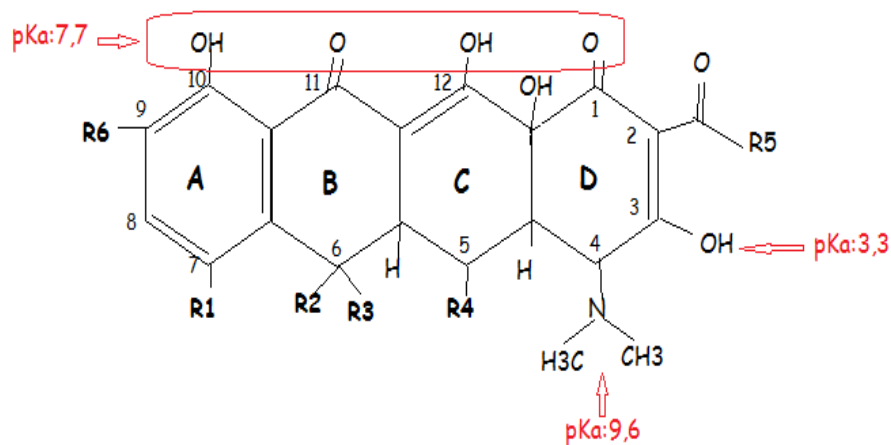
-Poudres cristallines jaunes, amères

-Solubilité variable

	Liposolubilité	Hydrosolubilité
Tétracyclines naturelles	+ à ++	0
Tétracyclines semi-synthétique		
• Substituées sur noyau	+++	0
• Substituées sur fonction carboxamide	0	+++

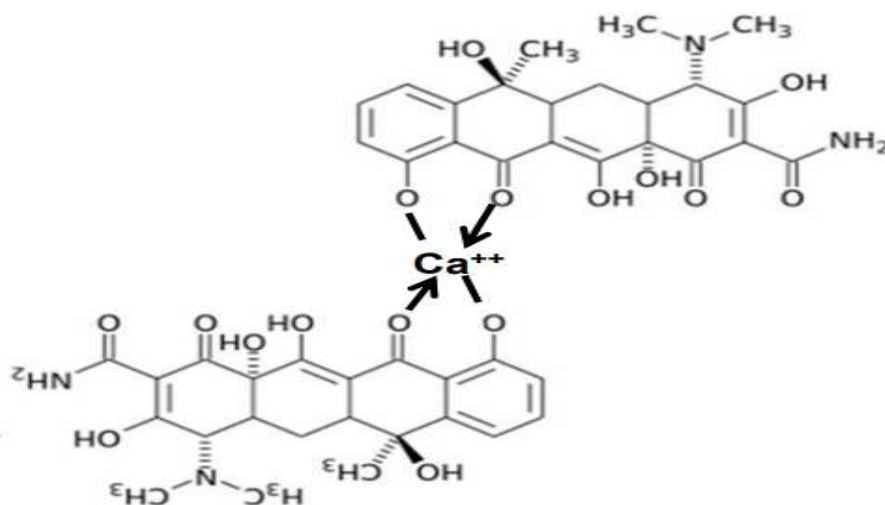
2- Propriétés chimiques :

2-1- Caractère amphotère à prédominance basique [6] :



2-2-Propriété chélatrice [6] :

Tétracyclines + Ca^{++} → Chélates



2 molécules + Ca^{++} → Enchaînement dicétophénolique.

Le chélate formé est de poids moléculaire élevé donc elle est insoluble ce qui a des conséquences pharmacocinétiques : Problèmes de résorption digestive et des conséquences toxicologiques : fixation sur les dents et les os.

Ils forment des chélates avec le Ca^{++} , Fe^{++} , Fe^{3+} , Zn^{++} , Al^{3+} , Mg^{++}

2-3-Stabilité [6]:

A l'état sec les tétracyclines sont stables.

Mais en phase aqueuse ils sont instables ce qui dépend du pH du milieu.

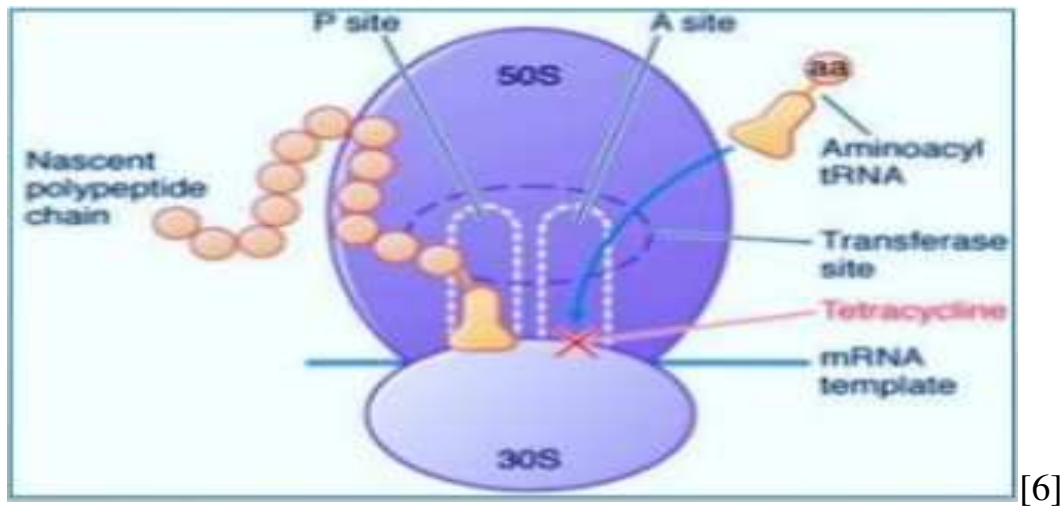
En milieu alcalin à $\text{pH} > 8.5$: dégradation en dérivés inactifs ou toxiques.

En milieu acide : à température ordinaire, on observe une épimérisation en carbone 4 et elle est réversible par alcalinisation ; possibilité également de déshydratation de ces tétracyclines. [5,6]

Certaines de ces propriétés expliquent la médiocre stabilité de ces molécules[5] ; D'où les tétracyclines doivent être conservées à l'abri de la

lumière, et de la chaleur et tout échantillon ayant changé de couleur doit être éliminé. [6]

VI-. MODE D'ACTION:



Ceux sont des composés bactériostatiques à très large spectre ; mais seule la minocycline est bactéricide.

les cyclines agissent au niveau ribosomal après avoir traversé les membranes bactériennes : pour la membrane externe le passage se fait soit par les porines , soit par diffusion dans la couche phospholipidique , selon que l'antibiotique est hydrophile (tetracycline , oxytetracycline , et la chlortetracycline) ou lipophile (doxycycline ou minocycline) , mais les deux mécanismes coexistent en fait .La chélation avec des cations Ca^{2+} ou Mg^{2+} favoriserait le passage passif de la paroi chargée négativement des bactéries à Gram + ou de la partie interne des parois des bactéries) Gram- .

La traversée de la membrane cytoplasmique est en tout cas un phénomène actif qui aboutit à une accumulation notable du produit dans le cytoplasme bactérien.

Les tétracyclines agissent par fixation sur les ribosomes mais le site et le mode de fixation restent imprécis.

Il y aurait un pontage entre une des protéines de la sous unité 70S et des protéines de la sous unité 30S, aboutissant à une rigidification de l'ensemble et empêchant la fixation des aminoacyl-t-RNA sur le ribosome. Il en résulte le blocage de la synthèse protéique par inhibition de la phase d'élongation. On a pensé aussi que le pouvoir chélateur des tétracyclines par le système phénol- β dicétone en 10, 11,12 pouvait s'exercer à l'endroit des ions Mg^{2+} fixés sur les ribosomes ou sur l'ADN mais cet effet paraît tout à fait secondaire. D'autres cibles ont été proposées pour les cyclines sans qu'elles puissent rendre compte à l'effet bactériostatique, en particulier aux concentrations thérapeutiques : sites ribosomiaux contrôlant d'autres stades de la synthèse protéique (sous unité 16S), membranes (altérations), enzymes de la biosynthèse de l'ARN, etc. Ces effets particuliers pourraient rendre compte cependant de perturbations de l'adhésion bactérienne récemment mises en évidence avec de faible dose de l'antibiotique.[5]

Autres propriétés non anti-infectieuses des tétracyclines: [2]

-un effet anti-inflammatoire in vitro lié a l'effet antioxydant et inhibiteur sur les métalloprotéases ;

- un effet inhibiteur sur les métalloprotéases matricielles, utilisés in vivo dans les parodontopathies et in vitro dans de nombreux modèles (métastases en oncologie, remodelage cardiaque) ;

- un effet antioxydant in vitro : les cyclines peuvent chélater les radicaux libres oxygénés du fait de leur structure polyphénolique ;

- un effet antiapoptotique in vitro, notamment au niveau cérébral, d'où l'essai des tétracyclines dans de nombreuses pathologies neurodégénératives,

- La déméclocycline bloque l'effet de l'hormone antidiurétique sur les cellules du tube rénal distal. Elle se fixerait sur son récepteur (indiquée dans le traitement du syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) plus particulièrement d'origine paranéoplasique) [8]

De nombreuses études sont en cours pour trouver de nouvelles applications pratiques aux tétracyclines. [2]

VII. LE SPECTRE D'ACTION [9]

Spectre d'action large : *Brucella, Francisella, Pasteurella, Mycoplasma, Chlamydiae, Rickettsiae, Treponema, Leptospira, Vibrio, Corynebacterium acnes, Borrelia, Nocardia, Aeromonas hydrophyla, Actinomyces, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis et Listeria* (diffusion méningée insuffisantes pour traiter les meningites), *Burkholderiapseudomallei, Yersinia, bacillus anthracis, balantidium coli, plasmodium.*

Résistance naturelle des *Serratia, Enterobacter, Providencia, Proteus mirabilis, Proteusrettgeri* et souvent des autres *Proteus, Pseudomonas, Citrobacter, Mycobacterium.*

Résistance fréquente des anaerobies (50-80%), staphylocoques(70%), enterocoques(75%), streptocoques B,C et G (50%), streptocoque A et ingroupables (30-45%), pneumocoques(30-40%), *Haemophilus ducreyi*(>90%), *Haemophilus influenzae*(10-30%), *Branhamella catarrhalis*(60-80%), enterobacteries(25-50% des souches)

VIII. MECANISMES DE RESISTANCES [5] :

Un certain nombre de germes sont spontanément résistants (origine chromosomique) , mais on a surtout observé l'apparition plus ou moins rapide et diffuse de souches insensibles notamment chez *Echerichia.Coli*, *Salmonella*, *Klebsiella* ou les cocciés à Gram + .

Cette résistance est d'origine plasmidique, plus rarement chromosomique, et n'est pas obligatoirement croisée. Dans la plupart des cas, elle due à une excrétion transmembranaire active (efflux) de la cycline après sa pénétration dans la cellule bactérienne, contrôlée par des protéines particulières, les TET – protéines, dont les déterminants sont transmis par des plasmides.

La concentration intracellulaire en antibiotique devient alors insuffisante. Chez certaines souches de bactéries à Gram+ ainsi que les mycoplasmes, les uréoplasmes et les *Neisseria*, le mécanisme serait différent et pourrait impliquer une modification de la structure ribosomale empêchant la fixation des tétracyclines. On a également postulé une séquestration de l'antibiotique par des protéines membranaires lors de leur passage ou une déficience fonctionnelle des porines.

*Livre traite de chimie therapeutique volume 2 : medicaments antibiotiques
chapitre 9 coordinateur J.poisson page337*

IX-. PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES :

La principale voie d'administration reste la voie orale et c'est celle-ci qui a donné lieu au plus grand nombre de travaux. Ceci n'exclut pas la voie parentérale mais elle peut se trouver limitée par l'instabilité des solutions aqueuses et par des effets d'irritation au point d'injection.

Les principales caractéristiques pharmacocinétiques des tétracyclines sont les suivantes :

1- Absorption [2,10]:

L'absorption est :

- Satisfaisante pour les cyclines de première génération (60 – 80%) ;
- Meilleure pour les cyclines de deuxième génération (95%) ;
- Rapide C max : 3-4 heures pour l'ensemble des molécules ;
- Altérée par les aliments pour la tétracycline et par les cations divalents (Ca^{2+} , Fe^{2+}) présents dans les antiacides et la supplémentation martiale.

2- Diffusion [2,10]:

Le volume de diffusion est à 11/kg pour les cyclines de première génération et moindre (0,71/kg) pour les cyclines de deuxième génération.

A l'inverse, la liaison aux protéines plasmatiques est supérieure pour les cyclines de deuxième génération (plus de 80% contre 60% pour les premières générations).

La diffusion est variable dans les tissus en fonction des molécules. On peut retenir qu'il y a :

- Bonne diffusion intracellulaire et tissulaire (poumon, tube digestif , organes génitaux , tissu lymphatique et peau) ;
- Diffusion dans le parenchyme cérébral et les yeux pour les molécules de deuxième génération plus liposolubles ;
- Mauvaise diffusion dans le liquide céphalorachidien par manque d'hydro solubilité ;
- Passage placentaire et dans le lait maternel.
- fixation au niveau des os et des dents auxquels elles donnent une coloration brune définitive ou une fluorescence en lumière ultra violette.

(Livre pharmacocinetique)

3- L'élimination [2,10]:

L'élimination est :

- Rénale surtout pour les cyclines de première génération ($T_{1/2} = 8-10$ heures) ;
- Biliaire surtout pour les cyclines de deuxième génération ($T_{1/2} = 16-18$ heures).

La fraction excrétée de manière inchangée dans les urines est faible pour toutes les molécules.

Il n'y a pas d'adaptation posologique pour la doxycycline en cas d'insuffisance hépatique ou rénale, alors qu'il faut être prudent, voire réduire les doses en cas d'insuffisance hépatique ou rénale avec les cyclines de première génération.

Tableau : données pharmacocinetiques des cyclines [5,11]

	Tétra- cycline	Chlor- tetracycline	Oxy- tetracycline	Méta- cycline	Doxy- cycline	Mino- cycline
% résorption	77-80	25-30	58-60	58	90-95	95-100
Pic sérique μg /ml(*)	3,3 – 4,3 (500mg)	4,1 (500mg)	3-4 (500mg)	2,4 (300mg)	2,4 – 3 (200mg)	2,4 – 2,7 (200mg)
T1/2 élimination h	6-9	5-6	9	7-10	16-22	12-20
V distribution l/kg	1,3-1,6	0,9-1,5	0,9-1,9	1	0,75	0,4
Fixation protéique %	55-64	55	27-35	78-94	82-93	76
Elimination urinaire %	40-60	18	70	33-34	28-40	5,5-11
Excrétion fécale	11-50	50	<50	55-68	20-40	20-34

(*) Dose unique orale (entre parenthèse)

X- PHARMACOTHERAPIE :

1- Molécules disponibles au Maroc [12] :

Tétracycline :

Pommade ophtalmique 1%

Pommade dermique 3%

Poudre auriculaire et solvant 90 000 UI – 100 000UI

comprimé, comprimé drageifié , comprimé enrobé : 500mg

Collyre 0,01mg /ml

Capsule molle

Poudre chocolatée 4%

Oxytétracycline :

Poudre auriculaire et solvant 90 000UI – 100 000 UI

Pommade ophtalmique 0,5%

Collyre 0,01mg/ml

Capsule molle (+dexamethasone)

Doxycycline :

Comprimé, comprimé enrobé, comprimé dispersible : 200mg

Comprimé, comprimé dispersible : gélule100mg

Chlortetracycline :

Pommade ophtalmique 1%

Pommade dermique 3%

Minocycline :

Gélule 100mg

Lymécycline

Gélule : 300mg

Métacycline :

Gélule 300mg

2- Toxicités et précautions d'emploi [13]

Accidents cutanés de photosensibilisation. Par contre les accidents de photosensibilisation ne sont pas rares : à la belle saison, le malade doit être averti d'éviter de s'exposer au soleil, et le traitement doit être arrêté en cas d'apparition d'érythème.

Incidents dentaires. Le jeune enfant il existe un risque de dyschromie dentaire surtout en cas de prescriptions réitérés.

Accidents digestifs. Fréquents avec tous les antibiotiques a large spectre, certains troubles digestifs peuvent être des manifestations sans gravité : anorexie, nausées et vomissements, diarrhée banale, brûlure gastrique (favorisées par la prise loin des repas)

Mais d'autres sont des accidents graves, dus à la prolifération d'un germe résistant dans la pullulation est favorisée par la destruction de la flore saprophyte :

-surinfections à *Candida albicans* (pour prévenir celles-ci on peut associer un antifongique, comme, par exemple, la nystatine). Elles peuvent occasionner une simple gène : langue noire et pileuse, une entérite à candida ou des accidents de candidose diffuse.

-Entérocolites à staphylocoques : redoutables, avec mortalité fréquente chez l'enfant et le vieillard, en particulier par déshydratation aiguë. Leur diagnostic - une simple coloration de gram sur un frottis de selles peut suffire – et la mise en route d'un traitement anti staphylococcique efficace per os sont une urgence ;

-rarement colite pseudo membraneuse à *clostridium difficile*.

Accidents allergiques. Ces accidents sont peu fréquents bénin : rashes, urticaires, prurit, crise d asthme fièvre.

Avec le chlorhydrate de minocycline, on a rapporté des cas de pneumopathies interstitielles ou à éosinophiles qui peuvent être une source de confusion avec une pneumopathie ayant motivé la prescription de l'antibiotique.

Il faut mettre à part – parce qu'ils sont dus à la présence, parmi les excipients ,de sulfites - des accidents anaphylactiques graves rapportés lors de l'administration IV directe et trop rapide de doxycycline.

Hépatotoxicité. Dans des situations particulières et de façon exceptionnel, il a été rapporté des cas d'ictère grave avec dégénérescence graisseuse du foie survenant :

- après l administration de fortes doses par voie IV
- chez la femme enceinte au troisième trimestre ou juste après l accouchement ;
- chez l insuffisant rénal.

Néphrotoxicité .les tétracyclines sont habituellement bien tolérés par le rein normal. Mais les tétracyclines de première génération ont provoques exceptionnellement :

- Une aggravation d'une défaillance rénale préexistante ;
- Une hépatonéphrite, dans le cadre d'une dégénérescence graisseuse du foie ;
- Une atteinte tubulaire rénale (syndrome de Fanconi), due à des tétracyclines périmées.

Chez le nourrisson

Lors de traitements, généralement prolongés ou à doses élevés chez des nourrissons, on a observé l'apparition d'un syndrome d'hypertension intracrânienne bénigne avec bombement des fontanelles, réversible à l'arrêt du traitement :

Chez la femme enceinte et allaitante

L'administration des tétracyclines est contre indiqués chez la femme enceinte, en raison du risque de malformation du bourgeon dentaire chez l'enfant, avec agénésie de l'email dentaire et fragilisation vis-à-vis des caries.

En outre les tétracyclines passent dans le lait, avec risque de dyschromies dentaires pour l'enfant allaité par une nourrice traitée.

Troubles vestibulaires

On a signalé, avec la minocycline, la survenue de vertiges, associés à de gros troubles de l'équilibre – particulièrement fréquents et sévères chez le sujet âgé (chutes au moment du lever), ayant occasionné des fractures)

Troubles divers. Parmi les effets indésirables divers, signalons :

-Les troubles de la résorption de la vitamine K avec majoration de l'effet des anti-vitamines K ;

-Peut être également, d'une déplétion de l'organisme en vitamines du groupe B, tels que B1, B6, B12 ;

-Des troubles hématologies, réversibles et sans gravité : éosinophilie, anémie hémolytique, thrombocytopenie, neutropénie ;

-un effet anti anabolique, peut être sensible chez le fœtus et le nourrisson ; pouvant également majorer l'hyperazotémie de l'insuffisant rénal ;

-on a rapporté des accidents d'ulcération œsophagienne (ulcères œsophagiens ou œsophagites) avec les gélules de doxycycline, absorbées sans

eau, en dehors des repas, en position couchée ; l'existence d'un reflux œsophagien ou d'une hernie hiatale sans des facteurs favorisants.

La prévention de ces accidents œsophagiens repose sur des précautions de bon sens qu'il faut cependant notifier au patients : ne jamais avaler la gélule en position couchée, ne pas la déchirer avec les dents, toujours l'avaler avec au moins 60 à 100 ml de liquide (un grand verre d'eau), si possible avant un repas , conserver une position debout ou assise au moins une heure après l'ingestion.

3- Interactions médicamenteuses.

Le risque d'interactions médicamenteuses diffère selon les molécules. Il reste toutefois faible avec une seule association contre-indiquée.

Tableau : interactions médicamenteuses communes à toutes les cyclines. [3]

Médicament	Mécanisme de l'interaction	Conduite à tenir
Rétinoïdes (acitretine, isotretinoïne)	Risque d'hypertension intracrânienne	Association contre indiquée
Anticoagulants oraux	Augmentation de l'effet anti coagulant oral et du risque hémorragique	contrôle fréquent de TP et surveillance de l'INR
Topiques gastro-intestinaux : sels, oxydes, hydroxydes de magnésium, d'aluminium et de calcium	Diminution de l'absorption digestive des cyclines	Prendre les topiques à distance des cyclines

Sels du fer oraux	Diminution de l'absorption digestive des cyclines (formation d'un complexe)	prendre les sels de fer à distance des cyclines
Anticonvulsivants Inducteurs enzymatiques	Diminution des concentrations plasmatiques de la doxycycline par élévation de son métabolisme hépatique	surveillance clinique et adaptation posologique
Didanosine	Diminution de l'absorption digestive des cyclines (présence d'un anti acide dans le comprimé de didanosine)	prendre la didanosine à distance des cyclines

4- Interférences avec les examens biologiques [5] :

Les tétracyclines donnent de fausses réactions lors de la recherche du glucose par le cuivre (liqueur de fehling, CLINITEST). D'autre part, leur fluorescence perturbe le dosage fluorométrique de la catécholamine urinaire.

5- Indications :

5-1-indications en dermatologie pédiatriques:

5-1-1-L'acné

L'acné est une affection bénigne du follicule pilo-sébacé atteignant fréquemment les jeunes adolescents au décours de la puberté.

a-Ethiopathogénie

L'acné est une maladie inflammatoire chronique multifactorielle, dont l'étiologie est extrêmement complexe.

Quatre facteurs principaux jouent un rôle important : l'hyperséborrhée, la kératinisation infundibulaire, propionibacterium acnes et l'inflammation.

Néanmoins le déroulement exact de l'intervention de ces facteurs est encore peu clair.

a-1- L'Hyperseborrhee :

Il n'y a pas d'acné sans peau grasse ou hyper séborrhée [14].une corrélation a pu être établie entre le type des lésions acnéiques et la sécrétion de sébum au niveau du visage, les lésions inflammatoires étant plus nombreuses sur les joues, là où la quantité de sébum est plus importante .

Récemment Linuma et al [15]ont montré que Propionibacterium. Acnes participe directement à l'augmentation de la production de sébum dans la glande sébacée. Lorsque des sébocytes de hamster sont mis en contact avec de l'insuline et différentes fractions de P. acnes, on constate la formation des gouttelettes lipidiques et la synthèse des triglycérides [16] .Tout se passe comme si P.acnes stimule la production de sébum dans les glandes sébacées, lui-même stimulé par l'hyperséborrhée, elle-même produite par les glandes sébacées.

Le sébum est constitué de lipides, essentiellement de triglycérides, de cires qui sont des esters d'acides gras et d'alcools, et à un moindre degré de squalène et de cholestérol.

La proportion relative des différents constituants est très variable, en particulier fonction de la taille des glandes sébacées et de l'âge. Le sébum de l'acnéique produit par la glande sébacée contient en grande quantité un mélange

de squalène, d'esters de cire et de triglycérides. Il favorise la prolifération de *P.acnes* et lui apporte les nutriments dont il a besoin. Comment? Rien n'est encore véritablement démontré.

Une des hypothèses avancées [17] est que l'hyerséborrhée favoriserait une diminution de la perte en eau épidermique, avec comme conséquence une réduction de l'effet protecteur vis-à-vis des infections cutanées et une augmentation de la prolifération de germes dans le follicule pilo-sébacé.

Le sébum de l'acnéique se révèle irritant du fait de la transformation des triglycérides dans le follicule pilo-sébacé par les enzymes de *P.acnes* en acides gras libres pro-inflammatoires et de peroxydes de squalènes qui libèrent des cytokines pro-inflammatoires (leucotriènes B4) par les kératinocytes [18].

a-2- Rôle du p. acnes dans l'acné

Il s'agit d'une corynébactérie anaérobie, Gram positif, saprophyte normal de la peau, dont le rôle dans l'acné est soupçonné depuis de très nombreuses années sans être spécifique de cette maladie. L'identification de sous- groupes de *P.acnes* a permis de mieux appréhender son rôle et d'expliquer l'exacerbation de certaines acnés, ainsi que le nombre croissant d'infections profondes postopératoires, en particulier oculaires ou traumatiques signalées depuis ces dernières années [19].

De nombreuses publications ont montré l'importance du rôle clé de ce germe dans l'acné, maladie dans laquelle il semble agir plus par son action proinflammatoire qu'infectieuse, aucune corrélation entre le nombre de bactéries et l'intensité de l'acné n'ayant pu être démontrée. *P.acnes* initie la réaction inflammatoire dans le follicule pilo-sébacé, assure sa diffusion et son maintien au cours de l'acné.

P. acnes est capable de former un biofilm [20] en s'entourant de polysaccharides extra cellulaires, pour former une colle biologique et augmenter son adhérence aux kératinocytes et par ce biais participer à la formation du comédon. Ce biofilm expliquerait le retard de pénétration et de résistance aux antibiotiques dans l'acné, la nécessité d'un traitement prolongé dans cette affection et la tolérance de *P. acnes* à de fortes concentrations d'antibiotiques.

P. acnes stimule l'immunité humorale par l'activation du complément, par les voies classiques et alternes (C5a), induisant la production de facteurs chimiotactiques qui attire les polynucléaires neutrophiles. Les hydrolases libérées entraînant la rupture de l'épithélium folliculaire et une inflammation.

Des enzymes sont produites (lipases, protéases, hyaluronidases), entraînant la réaction inflammatoire.

Récemment, l'action de *P. acnes* sur des toll like récepteurs (TLR) a permis d'avancer dans la compréhension de ses multiples fonctions. *P. acnes* augmentent l'expression des TLR2 ou TLR4 à la surface des kératinocytes et des monocytes intensément et rapidement [21]. Cette activation se traduit par la

production de cytokines pro-inflammatoires IL1 α , IL8, IL2, TNF α [22] et la sécrétion des métalloprotéases. La production de ces Cytokines (CK) est inhibée par les traitements antiacnéiques : zinc, nicotinamide, adapalène [17-19].

Les glucocorticoïdes peuvent augmenter l'expression des TLR2 sur les kératinocytes lorsqu'ils sont stimulés par *P. acnes* [23] ou des CK proinflammatoires. Ces résultats sont en faveur du rôle joué par les corticoïdes dans l'exacerbation de l'acné vulgaire ou l'induction de l'acné.

P. acnes peut provoquer un stress oxydatif par une nouvelle voie indépendante des TLR, source d'inflammation, entraînant apoptose, nécrose des kératinocytes et production d'anions superoxydes [24], Cette action est prévenue par les rétinoïdes et réduite par les antibiotiques.

P. acnes favorise l'expression de peptides antimicrobiens (cathelicidine et défensines), histone H4 [25] qui sont des acteurs majeurs de l'immunité innée.

Ces peptides cationiques sont présents dans de nombreuses cellules, notamment les sébocytes et les kératinocytes. Ils possèdent des propriétés antimicrobiennes, anti-inflammatoires et inhibent certaines cytokines comme $TNF\alpha$ et $IL1\alpha$.

b-CLINIQUE

b-1- lésions élémentaires de l'acne

b-1-1- Lésions rétentionnelles :

Ce sont les premières lésions qui apparaissent dans l'acné. La lésion rétentionnelle la plus précoce est le microcomédon, petite élevure ou dépression centrée par un minuscule point noir correspondant à l'orifice du follicule pilosébacé dans lequel s'accumule la kératine.



Figure 1 : *acné rétentionnelle : coexistence de microkystes et comédons* [26]

b-1-2- Lésions inflammatoires :

Elles sont divisées en lésions superficielles ou profondes :

- Lésions inflammatoires superficielles

Ce sont les papules et les pustules.



Figure 2 : *acné inflammatoire superficielle* [27]

- Lésions inflammatoires profondes

Ce sont les nodules. Ils se manifestent par une tuméfaction inflammatoire, douloureuse et fluctuante à la palpation.

b-2- forme clinique commune : acné juvénile

L'acné « classique » pubertaire est fréquente puisqu'elle touche à des degrés variables environ 70 %-80 % des adolescents. Les premières lésions surviennent en général vers 12-13 ans chez la jeune fille, souvent plus tardivement chez le garçon.

L'acné juvénile est polymorphe avec initialement l'hyperséborrhée qui apparaît avant la puberté génitale et s'accompagne d'une dilatation porale, de cheveux gras qui, s'ils tombent sur le front, accentuent l'acné à ce niveau.

Secondairement apparaissent les lésions les plus caractéristiques :

- comédon ouvert ou « point noir » caractérisé par l'obturation du canal excréteur par un magma de sébum et de kératine noircis en superficie par l'oxydation et la présence de mélanine.

- microkyste ou « point blanc » ou « comédon fermé » lié à la fermeture du pore et donc à l'enkystement de l'infundibulum.

- papule par inflammation aseptique d'un microkyste.

- pustule folliculaire (en principe centré par un poil) si l'inflammation aboutit à la destruction aseptique puriforme du follicule pilosébacé.

Il est peu fréquent d'avoir des lésions plus graves telles que les abcès, les macrokystes ou les nodules suppuratifs.

Le visage est en général atteint en priorité mais les lésions peuvent s'étendre au niveau du dos, des épaules et du décolleté.



Figure 3 : *Acné juvénile comédonienne* [28].



Figure 4. *Acné juvénile papulo-pustuleuse modérée* [28].



Figure 5 : *Acné juvénile papulo-pustuleuse avec forte inflammation et nodules (moyenne) [28].*

c-Traitement de l'acné :

c-1-Traitements de base :

c-1-1-traitements topiques :

Ils sont les plus utilisés soit seuls, soit en association ou en relais des traitements généraux. ils doivent être appliqués sur toutes les régions atteintes (dos, thorax, visage).

❖ **Rétinoïdes topiques :**

Ils ont une activité kératolytique prédominante ; ils modifient la différenciation kératinocytaire terminale. Ceci, associé à une diminution de la cohérence du bouchon corné aboutit à la fonte et à l'expulsion des microkystes ou de comédons .ils sont donc indiqués dans les acnés rétentionnelles.

❖ **peroxyde de benzoïle :**

C'est un agent kératolytique et antibactérien, il est adapté aux acnés essentiellement inflammatoires et a une action minime sur les lésions rétentionnelles.

❖ **les antibiotiques locaux :**

Ils ont une action à la fois anti bactérienne et anti inflammatoire. on les réserve aux acnes papulo pustuleuse modérées .

Il s'agit de l'erythromycine et de la clindamycine

❖ **les traitements topiques combinés**

Rétinoïdes, antibiotiques, peroxyde de benzoïle.

c-2- Les traitements systémiques :

c-2-1-Les cyclines :

Leur principale indication est l'acné inflammatoire modérée à sévère. Ils agissent à la fois par leur activité antibactérienne en inhibant la prolifération de

P. acnes mais aussi par leur activité anti-inflammatoire (inhibition du chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles, activité antilipasique, inhibition de la production des cytokines inflammatoires. Les principales molécules utilisées sont la métacycline, la doxycycline, la lymécycline et la tétracycline. Elles sont contre-indiquées chez l'enfant de moins de 8 ans en raison du risque de coloration des dents.

Actuellement, beaucoup plus que les tétracyclines (500 mg à 1g/j) ce sont surtout les cyclines de 2^e génération qui sont prescrites, doxycycline. (100 mg/j), lymécycline (300 mg/j), métacycline (300 mg) pour une durée minimale de trois mois [29,30]. En raison du risque d'accidents, certes rares, mais sévères, l'AFSSAPS a réévalué le rapport bénéfice/risque de la minocycline et la Commission d'AMM du 29 septembre 2011 [31] a décidé de la réserver ainsi que ses génériques à la prescription hospitalière, dans les cas où un autre antibiotique ne pouvait être utilisé.

En ce qui concerne l'efficacité, il n'y a pas d'argument en faveur de la supériorité de l'une de ces cyclines par rapport aux autres [32]. Après 15 jours de traitement d'attaque à cette posologie, certains conseillent de diminuer la dose de moitié [33]. En cas d'efficacité insuffisante, chez des sujets corpulents ou ayant une séborrhée importante, les doses doivent être augmentées.

Un traitement topique renforce l'action des cyclines orales [34,35] et peut prendre le relais ensuite après son arrêt. Des médicaments topiques associés (érythromycine+ PBO), ou même le PBO seul 2 fois par jour sont aussi efficaces que la minocycline orale [36], d'où l'intérêt d'un traitement local bien fait, qui pourrait dispenser parfois du recours à l'antibiothérapie orale. Les effets indésirables sont plus fréquents et plus graves avec la minocycline qu'avec la doxycycline, mais quand même relativement rares avec ces 2 antibiotiques, avec

la posologie et la durée conseillée [37]. Les troubles digestifs sont peu fréquents, à type de nausées, diarrhée. Des ulcérations oesophagiennes sont signalées, presque toujours avec la doxycycline.

Quelques réactions de phototoxicité, dont la classique onycholyse, sont été observées, surtout avec la doxycycline. Des pigmentations cutanéomuqueuses et dentaires peuvent se rencontrer après traitement trop prolongé par la minocycline[38].

En fait, le risque le plus grave, bien que rare est la survenue avec la minocycline d'hépatites, de syndromes d'hypersensibilité, de lupus induit, de vascularites. La minocycline ne doit donc plus être prescrite en première intention dans l'acné [39].

L'un des problèmes actuels de ces traitements est la survenue de résistance bactérienne. Pour éviter le développement de ces résistances, il faut privilégier les traitements courts (4 mois maximum) et éviter la multiplication de cures itératives séquentielles avec différents antibiotiques.

L'association d'une antibiothérapie locale et d'une antibiothérapie générale est contre-indiquée. L'érythromycine orale (500 mg à 1 g/j) doit être réservée à des situations particulières (contre-indication aux cyclines).

c-2-2-l'isotretinoïne :

Il induit une atrophie de la glande sébacée par apoptose des sébocytes, une diminution de l'hyperkeratinisation canalaire tout en réduisant l'inflammation.

Il est recommandé dans les acnés ayant résisté à un traitement local et dans les acnés sévères (nodulaires ou conglobata) en raison du risque de cicatrices.

c-2-3-Le Gluconate de zinc :

Il a une activité anti inflammatoire en inhibant le chimiotactisme des polynucleaires , la production de *tumor necrosis factor* (TNF- α) et en favorisant l'élimination des radicaux libres .

Il est utilisé dans les acnés inflammatoires minimales à modérées.

c-2-4-les traitements hormonaux :

Les traitements hormonaux de l'acné ont une activité anti androgénique. Il s'agit soit de véritable anti androgène (acétate de cyprotérone et spironolactone) soit de molécules ayant des mécanismes indirects (contraception oestroprogestative)

c-3-Traitement complémentaires

c-3-1-traitement locaux non médicamenteux

-microchirurgie de l'acné :

Il a pour but l'extraction des comédons et des microkystes

-excision ou incision des lésions inflammatoires profondes et des sinus de drainage

-techniques de correction des cicatrices

-photothérapie : lumières, laser et photothérapie dynamique

c-3-2-cosmétiques et acné

-Soins d'hygiène et accompagnement cosmétologique

❖ Les nettoyants

Les peaux grasses acnéiques sont fragiles. Il ne faut pas utiliser de produits agressifs comme certains savons liquides trop détergents ou des anti septiques moussants dont les principes actifs sont inefficaces car ne pénétrant pas les

follicules sébacés. il faut au contraire conseiller un nettoyage en douceur, avec un savon surgras, ou mieux, un pain sans savon qui respecte le pH cutané.

❖ **La crème hydratante**

Son utilisation est importante pour limiter les effets irritatifs et le dessèchement des traitements locaux anti acnéiques.

- Les cosmétiques ‘actifs’ :

Ce sont le plus souvent des associations de principes actifs ayant une efficacité modérée sur les lésions inflammatoires et les comédons. Ils contiennent souvent des α ou β hydroxy-acides, de la vitamine A sous forme de rétinol ou de retinaldéhyde, précurseurs de rétinoïdes qui agissent sur la rétention sébacée et aussi sur l’inflammation et peuvent atténuer par leur léger effet peeling les pigmentations succédant aux lésions inflammatoires.

-Photoprotection :

La protection solaire est importante chez l’acnéique, elle sert pour limiter l’hyperkératose folliculaire liée aux UV.

5-1-2-ROSACEE

a-Introduction

La rosacée est une maladie bénigne très fréquente en pratique dermatologique. C'est une dermatose faciale chronique de nature inflammatoire, caractérisée par des poussées d'exacerbation et de rémission. L'étiologie n'en est pas connue mais on estime que les causes sont multifactorielles Elle entraîne le plus souvent une simple gêne esthétique. Il existe toutefois des formes graves ou exceptionnellement compliquées qui peuvent être réellement défigurantes pour le patient.

b-Physiopathologie

La pathogénie de la rosacée reste encore inconnue, six théories sont proposées : vasculaire, climatique, matricielle, alimentaire et/ou chimique, infectieuse et annexielle [40,41]. La théorie vasculaire est la plus défendue actuellement, car il existe de nombreux arguments pour l'existence de troubles de la microcirculation cutanée dans la rosacée [42]. Ces troubles se manifestent au plan clinique par l'érythème facial, l'érubescence paroxystique et les télangiectasies, et au plan histologique par la présence de dilatations capillaires et d'œdème [42]

Des études pharmacologiques ont montré que l'érubescence paroxystique est associée à une augmentation de la bradykinine circulante et que la clonidine était active [42]. On a pu également mettre en évidence un défaut d'inversion du courant dans la veine faciale qui, au lieu de s'écouler normalement vers le bas, peut en situation de surchauffe avoir un courant inversé, passant par la veine angulaire de l'œil.

Les arguments pour la théorie climatique sont : la survenue chez des patients souvent exposés à la chaleur et ayant un phototype clair, l'épargne relative des zones du visage protégées des UV, le déclenchement des poussées vasomotrices par des variations importantes de température. La dermatose pourrait être liée aux dommages des vaisseaux dermiques du visage et des yeux [42, 43]

La théorie matricielle implique des altérations des capillaires dermiques et de la matrice extracellulaire par l'œdème et la libération de médiateurs inflammatoires comme la bradykinine ou certaines kallikréïnes [65].

Les facteurs alimentaires, comme l'alcool ou les épices, semblent secondaires, de même l'induction par certains médicaments (corticoïdes, vitamines B6-B12). La théorie infectieuse, fortement soutenue il y a quelques années, apparaît reléguée au second plan [42] : le démodex pourrait jouer un rôle, mais seulement au stade pustuleux et il n'existe pas d'étude solide pour étayer le rôle d'*Helicobacter pylori*. Cependant, une étude récente relance le débat sur le rôle possible d'une bactérie, en incriminant le *Staphylocoque épidermidis* [44]. Ce saprophyte cutané peut devenir pathogène, en modifiant son profil de sécrétion protéique lorsqu'il est placé dans des conditions de température élevée [44], ce qui est le cas de la peau des sujets ayant une rosacée.

Le *Staphylocoque épidermidis* pourrait également être impliqué dans les manifestations oculaires, où ses lipases modifieraient la composition et la production d'acides gras des glandes palpébrales (modifications en particulier de la composition du meibum ayant pour conséquences une meibomite et une kératite). Enfin, la théorie folliculaire est peu vraisemblable, les lésions n'étant habituellement pas centrées par un follicule pilo-sébacé. En pratique, chez

l'adulte, le plus probable est que ces différents mécanismes soient intriqués, expliquant les différentes formes cliniques de rosacée.

En ce qui concerne les enfants, il est fréquent de retrouver des antécédents familiaux. La rosacée est certainement le résultat de l'influence de facteurs environnementaux, climatiques et peut-être infectieux, sur un terrain prédisposé génétiquement aux troubles de la microcirculation. On peut donc supposer que chez l'enfant, il existe surtout des phénomènes vasculaires transitoires et une composante inflammatoire, mais pas encore de dégâts dermiques irréversibles.

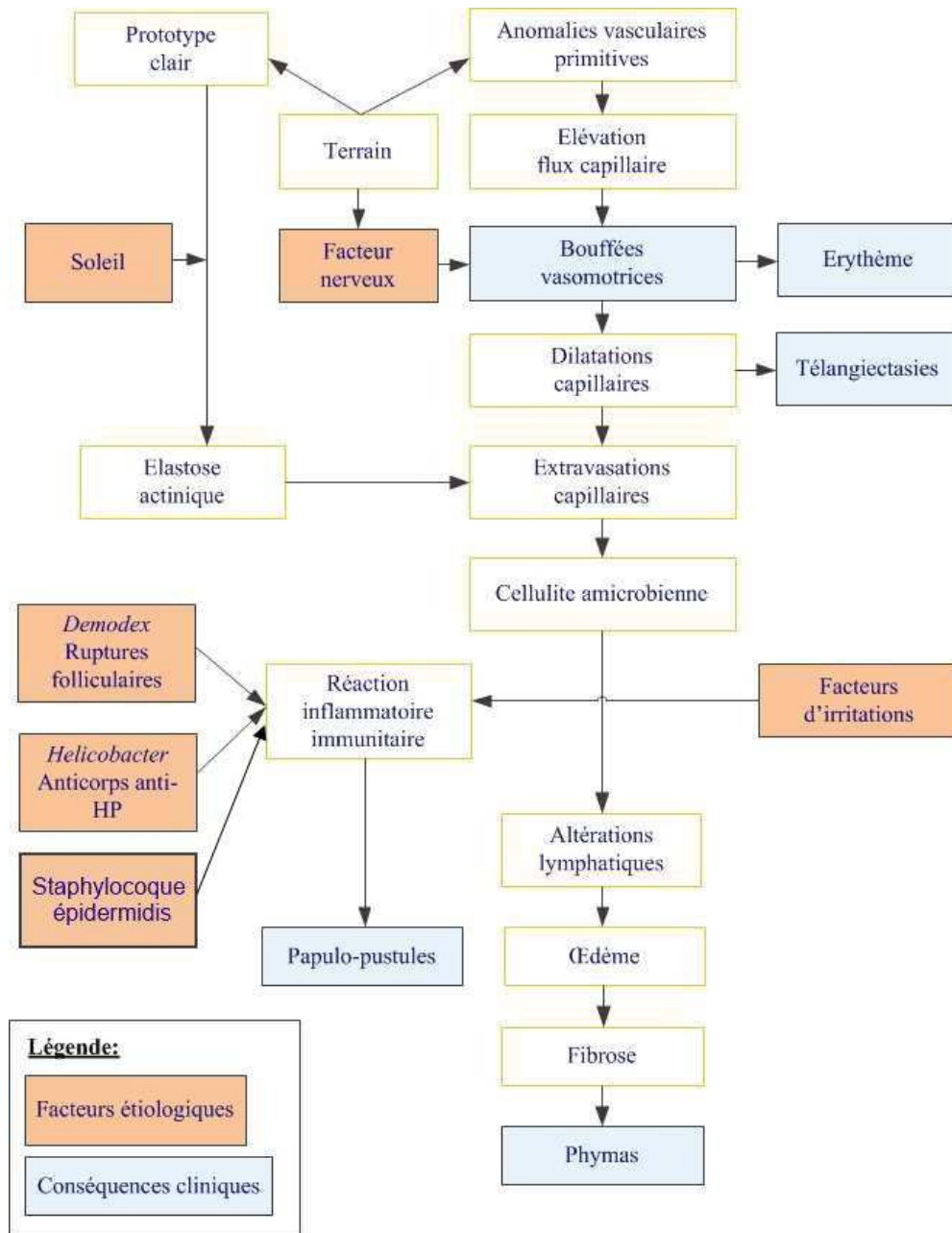


Figure 6 : Schéma d'ensemble de la physiopathologie de la rosacée [45]

c-Diagnostic positif :

Le diagnostic de la rosacée est avant tout clinique. Il repose sur la notion de bouffées vasomotrices ou de thermophobie à l'interrogatoire, sur les signes cardinaux et sur la localisation des lésions. L'examen cutané et l'interrogatoire suffisent dans l'immense majorité des cas à poser le diagnostic. En cas de doute, on peut réaliser une biopsie, surtout pour éliminer un lupus.

La rosacée évolue en plusieurs stades, mais le passage par tous les stades n'est pas obligatoire. Il y a souvent une histoire familiale de rosacée. La maladie peut persister et s'aggraver à l'âge adulte.

La rosacée infantile est souvent sous-estimée et de passage inaperçu, un diagnostic précoce a pour objectif un dépistage et une prise en charge précoce évitant les complications oculaires qui semblent particulièrement fréquentes, avec parfois des conséquences sur l'acuité visuelle.

c-1-. Les signes cutanés de la rosacée

Les manifestations cutanées décrites chez les enfants semblent identiques à celles observées chez l'adulte, à l'exception de la rosacée hypertrophique jamais rapportée dans cette tranche d'âge. On décrit essentiellement des formes inflammatoires de rosacée papulo-pustuleuse [46,47], localisées aux parties convexes de la face (essentiellement les joues, mais parfois aussi le menton) (fig. 7 et 8a).

Les papulo-pustules siègent habituellement sur un fond d'érythème permanent et il y a parfois de fines télangiectasies (fig. 8b). Les érubescences paroxystiques lors des changements de température sont également observées, mais semblent moins fréquentes que chez l'adulte.

La rosacée granulomateuse est la troisième forme décrite chez l'enfant, le diagnostic différentiel avec la dermite périorale granulomateuse est très difficile, voire impossible. La rosacée granulomateuse semble favorisée par l'application de dermocorticoïdes. Contrairement aux dermatites péri-orales de l'enfant qui surviennent souvent indépendamment de toute corticothérapie locale [47,48] ; on observe des papules érythémateuses qui évoluent vers une teinte brune ou jaune et laissent place ensuite à des cicatrices déprimées.

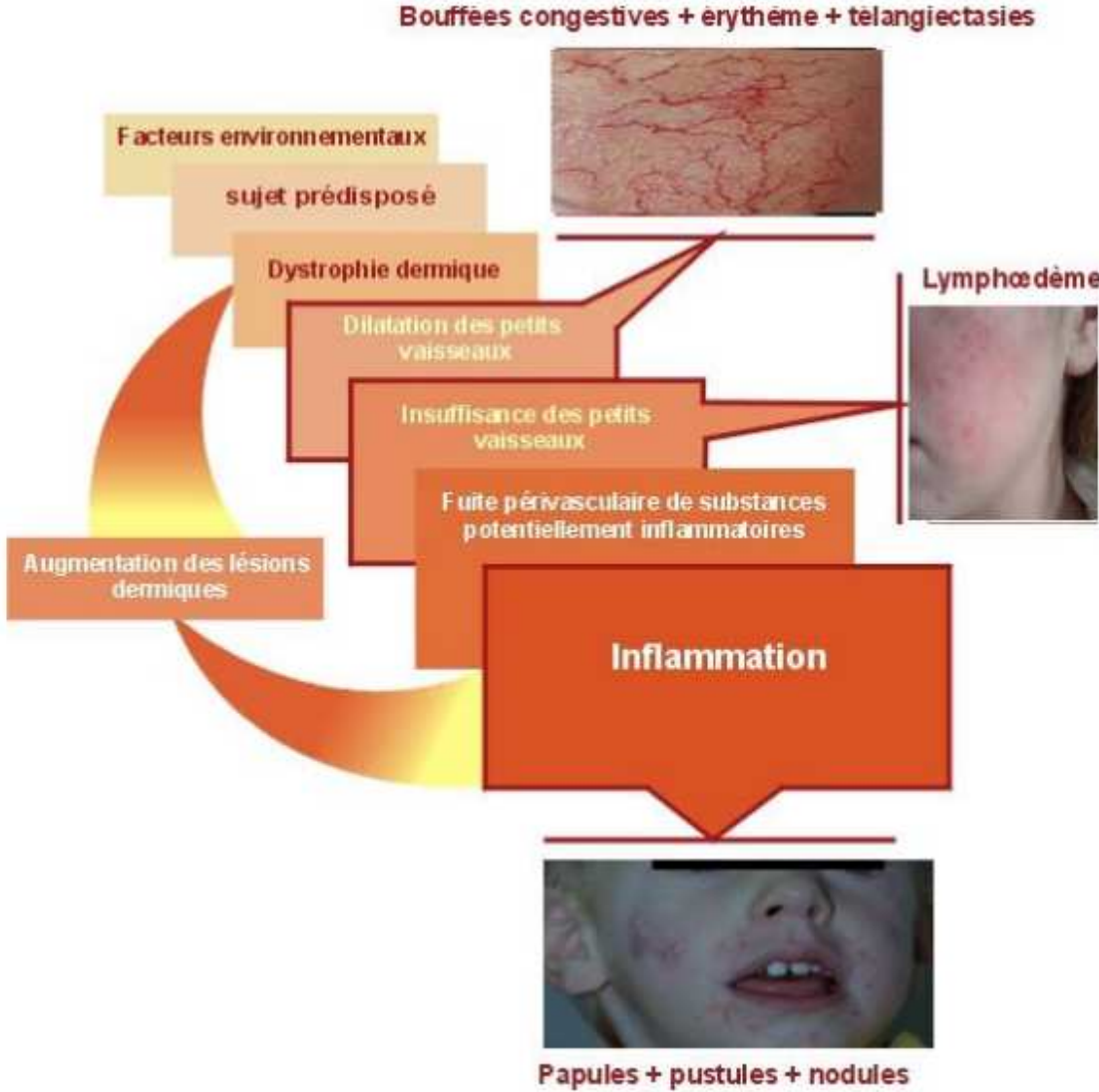


Figure 7 : Rosacée papulo-pustuleuse chez un enfant de 2 ans. [46,47]



Figure. 8. Rosacée chez un enfant de 7 ans, en phase papulopustuleuse (a) et en phase érythémato-télangiectasique après traitement par métronidazole topique (b). [46,47]

Figure. 9 Séquence hypothétique de développement de la rosacée [42] :



c-2- Les signes ophtalmologiques associés

La surface oculaire et la peau ont la même origine embryonnaire. Ceci explique probablement l'association entre l'atteinte cutanée et ophtalmique de la rosacée.

La rosacée oculaire entraîne une irritation des yeux et leur donne une apparence larmoyante ou injectée de sang [49].

Les lésions oculaires de la rosacée peuvent précéder l'atteinte cutanée, lui succéder ou être concomitantes. Avant la rougeur et les télangiectasies conjonctivales, l'atteinte oculaire est souvent peu spécifique et se résume à une sensation de sécheresse [50,51,52,53].

Il est important de noter que les signes ophtalmologiques précèdent souvent les signes cutanés chez l'enfant [54,55,56].

L'examen ophtalmologique doit donc être proposé à tous les enfants atteints de rosacée cutanée soupçonnée.



Figure 10 : Rosacée ophtalmique avec atteinte palpébrale (séquelle de chalazion à droite). [57]



Figure 11 : Rosacée oculaire chez une fillette de 3 ans avec chalazions bilatérale récurrente [55]

c-3- La place de la biopsie cutanée dans le diagnostic positif

Le diagnostic de la rosacée est exclusivement clinique. L'examen visuel du dermatologue et son interrogatoire sont les deux piliers principaux du diagnostic. Comme il existe de nombreuses maladies dont l'expression est proche (acné, lupus...), l'expertise du clinicien est prépondérante et le diagnostic doit donc être posé par un dermatologue.

Dans certaine forme de rosacée, il est nécessaire de faire une biopsie en cas de doute, pour éliminer avec certitude d'autres diagnostics.

d-Formes cliniques :

Il existe différentes formes cliniques de la rosacée infantile [58], dont les trois principales sont la forme vasculaire (érythématotélangiectasique), la forme papulopustuleuse et la forme granulomateuse. Quelle que soit la forme clinique, il peut exister des signes oculaires associés [59,60]. Une forme oculaire pure est décrite, mais de diagnostic très difficile s'il n'y a aucun signe cutané.

d-1-La forme vasculaire :

La forme vasculaire de la rosacée se caractérise par trois éléments principaux qui peuvent être associés : l'érythème de fond ou érythroïse, les télangiectasies ou couperose, deux éléments permanents, et les bouffées vasomotrices, qui sont paroxystiques. L'érythème de la rosacée a des localisations caractéristiques [50] : il touche la zone centrofaciale, c'est-à-dire les zones malaires et le nez, le centre du front sous forme d'un triangle à base supérieure, et le menton. De façon caractéristique, les zones périoculaires et péri-buccales sont épargnées. Cet érythème s'efface à la vitropression et n'est pas papuleux le plus souvent. Certains patients ont toutefois des zones plus papuleuses liées à un œdème discret ou une véritable infiltration œdémateuse dure. On les qualifie parfois d'œdème facial solide [61]. Les télangiectasies ou couperose sont situées d'abord dans les régions malaires, mais aussi sur le nez, principalement sur les ailes du nez. Elles s'étendent très souvent sur l'ensemble de la joue, atteignant la zone mandibulaire. Elles sont plus ou moins larges et abondantes suivant les patients. Les lésions sont mises au point sur un arrière plan de l'érythème associé et la télangiectasie sur les joues et le menton. La forme télangiectasique et avec ou sans flush (fig.12). L'érythème s'aggrave avec le temps, de même que les télangiectasies. L'ensemble du visage peut être atteint

; Toutefois, même dans les formes sévères, il persiste des zones épargnées autour des yeux et autour de la bouche.



Figure 12 : la forme erythemato-télangiectasique de la rosacée avec flush et kératoconjonctivite chez un enfant de 5 ans [61]

d-2- La forme papulo-pustuleuse :

C'est la forme la plus classique de la rosacée chez l'enfant, qu'on a pu appeler «phase d'état » [61]. Les patients ont pratiquement toujours un fond vasculaire, sur lequel se développent des papules et des pustules. Celles-ci sont de petite taille et ne dépassent pas quelques millimètres. Les pustules peuvent être folliculaires ou non folliculaires. Contrairement à l'acné, il n'y a pas d'éléments rétentionnels. Ces éléments évoluent par poussées successives, de façon capricieuse, avec des phases d'amélioration spontanée, au contraire de l'érythème de fond qui reste permanent. Les papulo-pustules siègent habituellement sur un fond d'érythème permanent et il y a parfois de fines télangiectasies (fig 13).

Les facteurs déclenchant des papules et des pustules ne sont pas bien connus. Dans l'immense majorité des cas, les papules et les pustules sont confinées aux zones atteintes par l'érythème. Certains décrivent toutefois des localisations extra-faciales, en particulier au décolleté. Les éléments situés sur le dos et les membres sont beaucoup plus difficiles à intégrer au sein de la rosacée.

Comme ces lésions sont rarement recherchées de façon systématique, leur prévalence réelle est inconnue. Il existe parfois des formes papulo-pustuleuses unilatérales, ou prédominant nettement d'un côté. Le nombre des lésions varie de quelques-unes à plusieurs centaines dans les formes graves non traitées ou négligées.



Figure 13 : Forme Papulopustuleuse typique de la rosacée sur un fond télangiectasique chez une fille de 8 ans [61]

d-3- La forme granulomateuse :

La rosacée granulomateuse ou lupoïde a aussi été décrite sous le nom de lupus miliaris disseminatus faciei, tuberculides micropapuleuses, tuberculides rosacéiformes de Lewandowsky, acnitis ou acne agminata [62,63]. Cette affection est caractérisée par des papules jaunâtres, brunâtres ou à composante

plus érythémateuse, hémisphériques et indolores. Ces lésions sont moins inflammatoires que celles de la rosacée et sont situées sur un fond de peau non érythémateuse, sans télangiectasies. Typiquement, les lésions sont assez monomorphes chez un patient donné, touchant les joues et les zones périorificielles.

(Fig 14) La vitropression fait apparaître le caractère lupoïde de l'infiltrat. La biopsie montre des granulomes épithélioïdes avec nécrose caséuse centrale. La régression peut s'accompagner de cicatrices atrophiques.

La rosacée granulomateuse semble favorisée par l'application de dermocorticoïdes [63] ; on observe des papules érythémateuses qui évoluent vers une teinte brune ou jaune et laissent place ensuite à des cicatrices déprimées. Cette forme clinique est souvent très résistante aux traitements habituels de la rosacée. Les signes cliniques et l'aspect histologique sont différents de ce qu'on voit habituellement dans la rosacée.



Figure 14 : Forme de la rosacée granulomateuse chez un garçon de 9 ans,
associé à une rosacée oculaire sévère [61]
((kératoconjonctivite avec ulcérations de la cornée et détérioration de la vision))

e-Traitement

De nombreux traitements sont disponibles, particulièrement des topiques mais aussi des traitements per os. Dans certains cas, l'indication en première intention est un traitement per os, en raison de l'importante hypersensibilité faciale existant dans la rosacée, qui peut entraîner des irritations lorsqu'on applique des médicaments topiques. Une revue Cochrane récente a analysé l'ensemble de la littérature disponible et a conclu que de nombreux essais comprennent des biais importants, ajoutant que de nouveaux essais cliniques contrôlés de bonne qualité sont toujours nécessaires [64,65].

e-1-Les règles hygiéno-diététiques

Elles sont très importantes, doivent être proposées et expliquées dans tous les cas pour le patient ainsi à ses parents.

Ces règles comportent l'éradication de facteurs déclenchants les fluches tels que :

- La consommation excessive des boissons chaudes, thé, café et épices
- La prise de repas chauds
- Les variations brutales de température
- Les agressions physiques externes : soleil ; vent et froid
- Le surpoids, la sédentarité et le stress

e-2- Les traitements locaux de la rosacée

❖ Métronidazole

En raison de sa bonne efficacité et de sa relative bonne tolérance.

❖ Acide azélaïque

Il est utilisé pour traiter l'érythème, les papules et les pustules.

❖ **Sulfacétamide de sodium 10 % + sulfur 5 %**

Ce topique a des propriétés antibactériennes et les dérivés soufrés sont connus pour avoir des effets antifongiques, anti-démodéciques et kératolytiques [65,66,67].

Autres antibiotiques ou anti-inflammatoires topiques

Ce groupe comprend le peroxyde de benzoyle, l'érythromycine et la clindamycine.

Tacrolimus

Il a été utilisé parfois avec de bons résultats chez des patients atteints de rosacée stéroïdienne [68,65].

Rétinoïdes topiques

La trétinoïne et l'adapalène peuvent être utiles chez certains patients. Les rétinoïdes pourraient réduire le nombre de papules et de pustules mais ne sont pas efficaces sur l'érythème et les télangiectasies [69,65].

Ciclosporine

Il peut être prescrite dans la rosacée oculaire et qui apparaît plus efficace que les larmes artificielles [64,65].

e-3- Les traitements généraux

e-3-1-Cyclines :

Deux molécules semblent avoir la faveur des prescripteurs : la lymécycline, du fait de sa tolérance excellente et de sa bonne efficacité et la doxycycline du fait de sa grande efficacité.

La doxycycline est largement employée à la dose de 100 mg par jour pendant deux à trois mois, La durée moyenne du traitement est de 6 semaines

à 3 mois. Le traitement est néanmoins le plus souvent suspensif et des cures répétées sont nécessaires pour maintenir un effet thérapeutique. [68,69]

Les cyclines sont aussi le traitement de référence des formes oculaires[50,51,52,73] : Les doses quotidiennes orales recommandées sont 250mg x 4 pour la tétracycline, 50mg x2 pour la doxycycline et 50 ou 100mg x 2 pour la minocycline. La durée du traitement est théoriquement d'un mois au moins

Leurs indications sont les formes sévères de rosacée oculaire. [74] Chez l'enfant de moins de huit ans, il faut prescrire de l'érythromycine (30 -50 mg/kg/j).

L'association doxycycline et métronidazole topique est le traitement de référence de la rosacée de stade III, quand il existe de nombreux éléments papulo-pustuleux [50,51,52].

❖ **Le mode d'action**

L'action des cyclines dans l'acné paraît liée à leur activité sur *P. acnes* ce qui n'est pas en jeu ici. Leur activité dans la rosacée serait liée à leur action sur le système immunitaire et sur les phénomènes inflammatoires. Les effets se traduisent au niveau cellulaire, par une inhibition de la synthèse des lymphocytes T par blocage de la synthèse ADN et l'inhibition des mécanismes de phagocytoses et de migration des polynucléaires neutrophiles. Les effets sur

les mécanismes humoraux se font avec l'inhibition de la synthèse d'anticorps par les lymphocytes B, l'inhibition de l'action de certains facteurs du complément, l'inhibition de la synthèse d'enzymes protéolytiques du groupe des collagénases ainsi que des lipases et l'inhibition de la synthèse des prostaglandines [50,51,52].

e-3-2-Macrolides

Les macrolides de seconde génération tels que la clarithromycine et l'azithromycine semblent d'action plus rapide et sont mieux tolérés que l'érythromycine.

e-3-3-Métronidazole

Le métronidazole paraît être une alternative intéressante dans la prise en charge des rosacées oculaires et cutanées chez l'enfant.

e-3-4-Isotrétinoïne

L'isotrétinoïne peut être employée dans les cas exceptionnels survenant chez les enfants pendant une durée maximum de six mois [50,51].

e-3-5-Autres modalités thérapeutiques

Éviction des facteurs d'aggravation : La prise en charge idéale de la rosacée comprend l'évitement de certains facteurs aggravants bien connus, notamment ceux qui peuvent causer des bouffées vasomotrices. Il s'agit de certains aliments et boissons chaudes, de l'exposition solaire et parfois de cosmétiques trop occlusifs.

5-2-Autres indications des cyclines :

- Brucellose (doxycycline + rifampicine), fievres recurentes , rickettsioses, infections à chlamydiae ou mycoplasmes, pasteurellose, tularémie, maladie des griffes du chat, peste, choléra,(300mg ou 4mg/kg de doxycycline en 1 prise), nocardiose, mélioïdose, granulome inguinal.

- chimioprophylaxie du paludisme et traitement (doxycycline + quinine), chimioprophylaxie du choléra, de la peste et de la balantidiose. [9]

6-Contre indications [3] :

Les contre indications des cyclines sont :

-l'allaitement et l'enfant de moins de 8 ans, en raison des atteintes de la zone dentaires ;

-Hypersensibilité connue aux cyclines ;

-Insuffisance rénale grave (sauf doxycycline) ;

-Insuffisance hépatique ;

-Exposition au soleil, rayons ultraviolets.

CONCLUSION :

- Les tétracyclines (cyclines) forment une famille dont tous les composés ont une structure moléculaire et une activité antibactérienne semblables. Leur structure de base est constituée de quatre cycles hexagonaux associés pour former un tétracycle, d'où leur nom. On les distingue par la nature des radicaux fixés sur le noyau commun.
- Les premiers composés de la famille des tétracyclines ont été isolés à partir de cultures de microorganismes du genre *Streptomyces* , Les autres sont préparés par hémisynthèse.
- Les tétracyclines sont donc divisés en deux groupes : naturelles et hémisynthétiques.
- Tous les produits sont colorés en jaune plus ou moins foncé avec une stabilité variable.
- Les cyclines possèdent la propriété de complexer les cations di- ou trivalents comme Ca^{2+} , Fe^{3+} , Fe^{2+} , Zn^{2+} , Mg^{2+} , Al^{3+} .
- Ils inhibent la synthèse des protéines des cellules eucaryotes et des cellules procaryotes. cependant, ils agissent plus particulièrement sur la cellule bactérienne, dont la pénétration est facilitée par le mécanisme de transport actif de la membrane cytoplasmique.
- L'activité bactériostatique des tétracyclines est à large spectre : elle s'étend à un grand nombre d'espèces bactériennes à Gram positif et à Gram négatif aux rickettsies, aux chlamydias, aux mycoplasmes et aux uréaplasmes.
- Les principales indications des tétracyclines en dermatologie pédiatrique sont :

- L'acné qui est une affection bénigne du follicule pilo-sébacé atteignant fréquemment les jeunes adolescents au décours de la puberté;
 - la rosacée qui est une dermatose faciale bénigne qui associe de façon variable les symptômes : érythème télangiectasique des régions centrofaciales, des papules et parfois des pustules, un œdème facial, une hyperplasie glandulaire sébacée sans séborrhée et une atteinte oculaire qui peut inconstamment survenir et en rendre le pronostic local plus grave.
- Les tétracyclines sont des antibiotiques à large spectre ; Parce qu'elles ne sont que partiellement absorbées par le système digestif, elles détruisent la flore intestinale normale et favorisent ainsi la multiplication de levures ou d'espèces bactériennes résistantes. leurs effets secondaires se manifestent donc sous forme d'entéocolite à staphylocoques ou de surinfections par des souches résistantes de *proteus* et de *pseudomonas*. les traitements aux tetracyclines sont aussi connus pour causer des inflammations aux muqueuses vaginale et anale en raison de la prolifération des levures *Candida albicans*. Enfin, on, peut observer des symptômes d'intolérance digestive (nausées, brûlures épigastriques, diarrhées), des réactions de photosensibilité et, dans le cas de la minocycline, des troubles vestibulaires.
 - Des accidents hépatiques peuvent survenir chez la femme enceinte et chez les sujets souffrant d'insuffisance rénale. des risques de néphrotoxicité sont également à craindre dans certains cas.
 - Les tetracyclines sont contre indiquées chez le nouveau-né et chez l'enfant jusqu'à huit ans. en effet, elles se fixent sur la structure osseuse et sur les bourgeons dentaires. les dents deviennent jaune brun et on constate

une aplasie de l'émail. Des risques de lésions hépatiques et des troubles rénaux sont à craindre chez le nouveau-né.

- Actives par voie orale, les tétracyclines naturelles sont en général bien absorbées par la muqueuse intestinale si le malade est à jeun. Elles diffusent facilement dans les tissus, sauf dans le liquide céphalorachidien. Elles sont éliminées rapidement dans les selles, les urines et la bile, ce qui nécessite des administrations fréquentes.
- A cause d'une liposolubilité supérieure, les tétracyclines semi-synthétiques, (c'est-à-dire la doxycycline, l'oxytétracycline, la lymécycline et la minocycline), sont mieux absorbées par voie digestive que les tétracyclines naturelles. En outre, leur élimination plus lente permet des posologies avec des prises journalières plus espacées que celles des tétracyclines naturelles.
- Les aliments et substances contenant des cations divalents et trivalents, comme le lait nuisent à l'absorption intestinale des tétracyclines (à l'exception de la doxycycline et de la minocycline) et la réduisent d'environ 50%.
- L'emploi des tétracyclines en thérapeutique est limité en raison de l'émergence rapide de souches résistantes.

RESUME

Titre : Place des cyclines en dermatologie pédiatrique

Auteur : Fatima zahra LAKHAL

Mots clés : Tétracyclines-Acné_Rosacée

Les tétracyclines constituent un groupe d'antibiotiques bactériostatiques à large spectre extraits d'un champignon du genre *streptomyces* ;

- Leur structure de base est constituée de quatre cycles hexagonaux associés pour former un tétracycle, d'où leur nom, distingués par la nature des radicaux fixés sur le noyau commun.
- Les tétracyclines ou cyclines sont actuellement au nombre de huit, avec une activité et une diffusion plus importantes pour les plus récentes d'entre elles :
 - **Les cyclines de première génération** comprennent la tétracycline, l'oxytétracycline et la chlortétracycline.
 - **Les cyclines de deuxième génération** rassemblent la doxycycline , la minocycline, la lymécycline , la métacycline ou méthylèncycline et la tigécycline (un antibiotique réservé à l'usage hospitalier)
- Malgré l'extension des résistances, les cyclines occupent toujours une place en thérapeutique en raison de leur bonne diffusion tissulaire et cellulaire notamment dans la dermatologie pédiatrique et principalement dans l'acné et la rosacée.
- Cependant, ils sont contre indiqués chez les enfants de moins de 8 ans en raison du risque de troubles de croissance et de coloration anormale et définitive des dents
- Et comme effets indésirables, on note : une photosensibilisation après exposition solaire prolongée, la dyschromie dentaire et les troubles digestifs dus à une irritation de la muqueuse digestive ou à une modification de la flore intestinale entraînant en particulier des mycoses et des surinfections.

ABSTRACT

Title: Cyclines in pediatric dermatology

Author: Fatima zahra LAKHAL

Keywords: Tetracyclines -Acne-Rosacea

Tetracyclines are a group of broad-spectrum bacteriostatic antibiotics extracted from a fungus of the genus *Streptomyces*.

Their basic structure consists of four hexagonal cycles associated to form a tetracycle, hence their name, distinguished by the nature of the radicals attached to the common core.

There are currently eight tetracyclines or cyclins, with more activity and dissemination for the most recent ones:

First generation cyclins include tetracycline, oxytetracycline and chlortetracycline.

Second generation cyclins include doxycycline, minocycline, lymecycline, metacycline or methylenecycline and tigecycline (a hospital-only antibiotic).

Despite the extension of resistance, cyclins still occupy a place in therapeutics because of their good tissue and cell diffusion especially in pediatric dermatology and mainly in acne and rosacea.

However, they are contraindicated in children under eight years old because of the growth's disorders and abnormal and permanent staining of the teeth.

And as undesirable effects, we note: photosensitization after prolonged solar exposure, dental dyschromia and digestive disorders due to irritation of the digestive mucosa or a change in the intestinal flora leading in particular to mycoses and superinfections.

ملخص

العنوان: التتراسيكلينات والأمراض الجلدية لدى الأطفال

الكاتبة: لكحل فاطمة الزهراء

الكلمات الأساسية: التتراسيكلينات_حب الشباب_الوردية

التتراسيكليناتهي مجموعة من المضادات الحيوية للجراثيم واسعة الطيف المستخرجة من فطر من جنس الستريبتوميسيس.

يتكون هيكلهم الأساسي من أربع دورات سداسية مرتبطة وهو تيتراساينول ، ومن هنا جاء اسمها وتتميز فيما بينها بطبيعة الجدوع المرتبطة بالنواة المشتركة.

- يوجد حالياً ثمانية تيتراساينول أو سيكلنز:

-يشمل الجيل الأول منالتتراسيكلينات: التتراساينول و الأوكسيتتراساينول و الكلورتيتراساينول.

- ويشمل الجيل الثاني:الدوكسيساينول ، مينوساينول ، الليميساينول ، ميتاساينول و تيغيساينول (مضاد حيوي للاستخدام في المستشفى فقط).

-على الرغم من امتداد المقاومة ، لا تزال تحتل التتراسيكلينات مكاناً في بروتوكولات العلاج بفضل نفاذيتها العالية في الأنسجة والخلايا، خاصةً في الأمراض الجلدية للأطفال وبشكل رئيسي في حب الشباب والوردية.

-مع ذلك ، فإنها لا توصف للأطفال دون سن 8 سنوات بسبب مخاطر اضطرابات نمو الأسنان وتلونها الغير الطبيعي و الدائم.

- كأثار جانبية ، نلاحظ: حساسية للضوء بعد التعرض لأشعة الشمس لفترة طويلة ، تغير في تلون الأسنان واضطرابات الجهاز الهضمي بسبب تهيج الغشاء المخاطي في الجهاز الهضمي أو تغير في الفلورا المعوية مما يؤدي إلى عدوى فطرية و جرثومية.

BIBLIOGRAPHIE

1. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294749247501445>
(consulté en Novembre 2018)
2. N'guyen Y, Baumard S. Tétracyclines. Glycylcyclines. EMC – Traité de Médecine Akos 2012 ; 7(4) :1-6 [Article 5-0040]
3. Gaudy C, Buxeraud J. Antibiotiques : pharmacologie et thérapeutique. Paris: Elsevier; 2005 *pages :192,198,199*
4. mohamed el kabbaj_l'antibiotherapie en pratique quotidienne 1986 page : 48
5. chapitre 9 coordinateur J.Poisson : Traité de chimie thérapeutique volume 2 : médicaments antibiotiques page337
6. <httpspharmatox.files.wordpress.com/2016/01/4-tetracyclines-sby.pdf> Pr agrege samir benyoussef consulté en novembre 2018
7. <http://www.123bio.net/cours/antibio/tetracyclines.html> consulté en novembre 2018
8. De Troyer A, Demanet JC, « *Correction of antidiuresis by demeclocycline* », *N Engl J Med*, vol. 293, n° 18, 1975, p. 915 (PMID 170519, DOI 10.1056/NEJM197510302931809)

9. D.Vital Durand, C.Le Jeune Dorosz 37 ème édition 2018 MALOINE
page:162
10. Zhanel G, Homenuik K, Nichol K, Noreddin A, Vercaigne L, Embil J. et al.
The glycylicyclines a comparative review with the tetracyclines. *Drugs*
2004;64:63_88.
11. d'après M. ANDREJAK, I.LAUURANS et J.ORFILA, *Revue du
Praticien*, 1988, 38(8), p.479 . Editions J.B.Baillière , Paris , avec
autorisation
12. <http://www.medicament.ma> consulté en décembre 2018
13. M.moulin et A.Coquerel ; Abrégés : pharmacologie connaissances et
pratiques ; 2ème édition masson pages 198, 199
14. Youn SW. The role of facial sebum secretion in acne pathogenesis: facts
and controversies. *Clin Dermatol* 2010; 28:8-11.
15. Linuma K, sato T, Akimoto N, Noguchi N, Sasatsu M, Nishijima S, et al.
Involvement of *Propionibacterium acnes* in the augmentation of
lipogenesis in hamster sebaceous in vivo and in vitro. *J Invest
Dermatol* 2009: 2113-9.
16. Zouboulis CC. *Propionibacterium acnes* and sebaceous lipogenesis: a love
-hate relationship, *J invest Dermatol* 2009; 129: 2093-6.

17. Youn SW. The role of facial sebum secretion in acnes pathogenesis: facts and controversies. *Clin dermatol* 2010; 28: 8-11.
18. Pappas A, Johnsen S, Liu JC. Sebum analysis of individuals with and without acnes. *Dermatoendocrinol* 2009;1: 157-61.
19. Haidar R, Najjar M, Boghossian AD. Propionibacterium acnes causing delayed postoperative spine infection: Review. *Scand J Infect Dis* 2010.
20. Burkhart CG, Burkhart CN, expanding the microcomedone theory and acne therapeutics: propionibacterium acnes biofilm produces biological glue that holds corneocytes together to form plug. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:1105-13.
21. Jugeau S, Tenaud I, Knol AC, Khammari A et al. Induction of toll-like receptors by propionibacterium acnes. *Br J Dermatol* 2005;153:1105-13.
22. Sugisaki H, Yamanaka K, Kitagawa H, Tanaka K et al. Increased interferon gamma, interleukin-12p40 and IL-8 production in propionibacterium acnes-treated peripheral blood mononuclear cells from patient with acne vulgaris: host response but not bacterial species is the determinant factor of the diseases. *J Dermatol Sci* 2009;55:47-53.
23. Shibata M, Katsuyama M, Onodera T, Ehama R, Tagami H. Glucocorticoids enhance toll-like receptor 2 expression in human

- keratinocytes stimulated with propionibacterium acnes or proinflammatory cytokines. *J Invest Dermatol* 2009;129:375-82.
24. Grange PA, Chéreau C, raingaud J, Nicco C, Weill B et al. Production of superoxyde anions by keratinocytes initiales *P.acnes*inducted inflammation of the skin. 2009;5 : 10000527
25. Lee DY, Huang CM, Nakatsuji T, Thiboutol D, Kang SA, et al. Gallo histone H4 is a major component of the antimicrobial action of human sebocytes. *J Invest dermatol* 2009;129:2489 -96.
26. Encyclopédie medico-chirurgicale 98-820-A-10, Dermatologie, Acné, B dreno.
27. Jarrousse V, Castex-Rizzi N, Khammari A. Zinc salts anhibit in vitro Toll-like receptor 2 surface expression by keretinocytes. *Eur J Dermatol* 2007; 17: 492-6.
28. Traitement de l'acné juvénile; Andreas W. Arnolda, Peter Itinb 2006;6: 576–582.
29. TAN AW, TAN HH. Acne vulgaris: a review of antibiotic therapy. *Expert Opin Pharmacother*, 2005, 6: 409-418.

30. AMIN K, RIDDLE CC, SCHWEIGER ES. Common and alternate oral antibiotic therapies for acne vulgaris: a review. *J Drugs Dermatol*, 2007, 6 : 873-880.
31. AFSSAPS. Commission d'AMM du 29 septembre 2011. Médicaments sous surveillance. Réévaluation du rapport bénéfice/risque de la Minocycline et de ses génériques.
32. LEYDEN JJ, DEL ROSSO JQ. Oral antibiotic therapy for acne vulgaris: pharmacokinetic and pharmacodynamic perspectives. *J Clin Aesthet Dermatol*, 2011, 4 : 40-47.
33. DRENO B. Antibiotiques systémiques dans l'acné. In *Acné : Notions nouvelles et prise en charge*. Springer-Verlag France, 2010, 21 : 171-175.
34. AFSSAPS- Dossiers Thématiques. Traitement de l'acné par voie locale et générale. Argumentaire 27/11/07.
35. DRENO B, KAUFMANN R, TALARICO S, et al. Combination therapy with adapalene-benzoyl peroxide and limecycline in the treatment of moderate to severe acne vulgaris: a multicentre, randomized, double blind controlled study. *Br J Dermatol*, 2011, 165: 383-390.

36. OZOLINS M, EADY EA, AVERY A, et al. Comparison of five antimicrobial regimens for treatment of mild to moderate inflammatory facial acne vulgaris in the community ; randomized controlled trial. Lancet, 2004, 364: 2188-2195.
37. SMITH K, LEYDEN JJ. Safety of doxycycline and Minocycline. A systematic review. Clin Ther, 2005, 27: 1329-1342.
38. ANTONINI LG, LUDER HU. Discoloration of teeth from tetracyclines : even today Schweiz Monatsschr Zahnmed, 2011, 121: 414-431.
39. OCHSENDORF F. Minocycline in acne vulgaris: benefits and risks. Am J Clin Dermatol, 2010, 11: 327-341.
- 40. Wilkin J, Dahl M, Detmar M, Drake L, Feinstein A, Odom R, Powell F.** Standard classification of rosacea: report of the National Rosacea Society Expert Committee on the classification and staging of Rosacea. J Am Acad Dermatol 2002;46:584-7.
- 41. Buechner SA.** Rosacea: an update. Dermatology 2005;210:100 -8.
- 42. Crawford GH, Bamford J, Pelle M, James WD.** Rosacea: etiology, pathogenesis, and subtype classification. J Am Acad Dermatol 2004;51:327-41.

43. **Kosmadaki MG, Yaar M, Arble BL, Gilcrest BA.** UV induces VEGF through a TNF-alpha independent pathway. *FASEB J* 2003;17:446-8.
44. **Dahl MV, Ross AJ, Schlievert PM.** Temperature regulates bacterial protein production: possible role in rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50:266-72.
45. **Daniel F.** La rosacée de la clinique au traitement. Ed. Med'com, 2005 : 1-159.
46. **Lacz NL, Schwartz RA.** Rosacea in the pediatric population. *Cutis* 2004;74:99-103. 5. Drolet B, Paller
47. **Chamaillard M, Mortemousque B, Boralevi F, Marques da Costa C, Aitali F, Taïeb A, Léauté-Labrèze C.** Childhood rosacea: cutaneous and ocular signs. *Arch Dermatol* (in press).
48. **Weston WL, Morelli JG.** Steroid rosacea in prepubertal children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154:62-4.
49. **Lacz NL, Schwartz RA.** Rosacea in the pediatric population. *Cutis* 2004;74:99-103.
50. **Cribier B.** La rosacée. Masson, 2002 : 1-111.

51. **Daniel F.** La rosacée de la clinique au traitement. Ed. Med'com, 2005 : 1-159.
52. **Buechner SA.** Rosacea: an update. *Dermatology* 2005;210:100 -8.
53. **Rosina P, Zamperetti MR, Giovannini A, Chiericato C, Girolomoni G.** Videocapillaroscopic alterations in erythematotelangiectatic rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:100-4.
54. **Lacz NL, Schwartz RA.** Rosacea in the pediatric population. *Cutis*2004;74:99-103.
55. **Chamaillard M, Mortemousque B, Boralevi F, Marques da Costa C, Aitali F, Taïeb A, Léauté-Labrèze C.** Childhood rosacea: cutaneous and Ocular rosacea in childhood.
56. **Nazir SA, Murphy S, Siatkowski RM, Chodosh J, Siatkowski RL.** Ocular rosacea in childhood. *Am J Ophthalmol* 2004;137:138-44.
57. **Erzurum SA, Feder RS, Greenwald MJ.** Acne rosacea with keratitis in childhood. *Arch Ophthalmol* 1993;111:228-30. ocular signs. *Arch Dermatol* (in press).

- 58. Wilkin J, Dahl M, Detmar M, Drake L, Liang MH, Odom R, et al.** Standard grading system for rosacea: report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:907-12.
- 59. Valanconnay C, Michel JL, Gain P, Fond L, Tchapyguin F, Maugery J,et .**Rosacée oculaire. *Ann Dermatol Venereol* 1999;126:450 -4.
- 60. Michel JL, Cabibel F.** Fréquence, sévérité et traitement de la rosacée oculaire.*Ann Dermatol Venereol* 2003;130:20-4.
- 61. Claudia Marques da Costa, MD; Farida Aitali, MD; Alain Tai'eb, MD; Christine Le'aute'-Labrèze, MD.** Cutaneous and Ocular Signs of Childhood Rosacea 2008;168
- 62. Gomaa AH, Yaar M, Eyada MM, Bhawan J.** Lymphangiogenesis and angiogenesis in non-phymatous rosacea. *J Cutan Pathol* 2007;34:748 -53.
- 63. Nicholson K, Abramova L, Chren MM, Yeung J, Chon SY, Chen SC.** A pilot quality-of-life instrument for acne rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:213-21.
- 64. Rosacea Society Expert. Committee on the Classification and Staging of Rosacea.** *J Am Acad Dermatol* 2002;46:584-7. van Zuuren EJ, Kramer S, Carter B, Graber MA, Fedorowicz Z. Interventions for rosacea. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;CD003262

65. Prise en charge thérapeutique de la rosacée Treatment of rosacea Correspondance. Adresse e-mail :aurora.parodi@unige.it (A. Parodi). © 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés. Annales de dermatologie (2011) 138, S158-S162 A. Parodi*, F. Drago, S. Paolino, E. Cozzani, R. Gallo Di.S.E.M. Service de Dermatologie Université de Gênes, Viale Benedetto XV n.7, 16132 Gênes, Italie
66. Sauder DN, Miller R, Gratton D. The treatment of rosacea: the safety and efficacy of sodium sulfacetamide 10 % and sulfur 5 % lotion (Novacet) is demonstrated in a double-blind study. J Dermatol Treat 1997;8:79-85.
67. Lebwohl M, Medansky RS, Russo CL. The comparative efficacy of sodium sulfacetamide 10 % sulfur 5 % (Sulfacet-R) and metronidazole 0.75 % (Metrogel) in the treatment of rosacea. J Geriatr Dermatol 1995;3:183-5.
68. Wilkin J, Dahl M, Detmar M, Drake L, Liang MH, Odom R, et al. Standard classification of rosacea: report of the National Rosacea Society Expert Committee on the classification and staging of rosacea. J Am Acad Dermatol 2002;46:584-7.
69. Altinyazar HC, Koca R, Tekin NS, Eütürk E. E. Adapalene vs. metronidazole gel for the treatment of rosacea. Int J Dermatol 2005;44:252-5.

70. **Bartolomew RS, Reid BJ, Cheesbrough MJ, MacDonald M, Galloway NR.** Oxytetracycline in the treatment of ocular rosacea: a double blind trial. *Br J Ophthalmol* 1982 ; 66 : 386- 388
71. **Frucht-Pery J, Sagi E, Hemo I, Ever-Hadani P.** Efficacy of doxycycline and tetracycline in ocular rosacea. *Am J Ophthalmol* 1993 ; 116 : 88- 92
72. **Seal DV, Wright P, Hagan K, Troski M, Menday P.** Placebo controlled trial of fusidic acid gel and oxytetracycline for recurrent blepharitis and rosacea. *Br J Ophthalmol* 1955;79: 42- 45
73. **Aroni K, Tsagrioni E, Kavantzias N, Patsouris E, Ioannidis E.** A study of the pathogenesis of rosacea: how angiogenesis and mast cells may participate in a complex multifactorial process. *Arch Dermatol Res* 2008;300:125-31.
74. **McKeage K, Deeks ED.** Doxycycline 40 mg capsules (30 mg immediate-release/10 mg delayed-release beads): anti-inflammatory dose in rosacea. *Am J Clin Dermatol* 2010 ; 11 : 217-2

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:

- أبأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- وأأن أأحترم أساتذتي وأأعترف لهم بأجمعهم الذي يستحقونه.
- وأأن أأمارس مهنتي بأبوانع من ضميري وبأشرف في أأعالصحة مرأبضي هأد في الأأول.
- وأأن لأأفشي الأأسرار المعهودة إلي.
- وأأن أأحافظ بأكل ما لأدي من وسائل على الشرف والتأقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- وأأن أأعتبر سائر الأأطباء إأخوة لي.
- وأأن أأقوم بأواجبي لأخو مرأضي بأدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو أأجتماعي.
- وأأن أأحافظ بأكل أأحزم على أأحترام أأحياة الإنسان منذ نشأتها.
- وأأن لأأستعمل معلوماتي الطبية بأطرق يضر بأحقوق الإنسان مهما لأقبت من تهديد.
- بأكل هذا أتعهد عن أأامل أأختيار ومقسما بأالله.

وأالله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة رقم: 405

سنة : 2018

التراسيكلينات والأمراض الجلدية لدى الأطفال أطروحة:

قدمت و نوقشت علانية يوم
من طرف

السيدة : لكحل فاطمة الزهراء

المزداة في 07 غشت 1991 بالرباط

لنيل شهادة دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : التراسيكلينات، حب الشباب، الوردية.

أعضاء لجنة التحكيم

رئيس

السيد أحمد بنتاهيلا

أستاذ في طب الأطفال

مشرفة

السيدة فاطمة جابويريك

أستاذة في طب الجلد للأطفال

السيدة سعيدة طلال

أستاذة في علم الكيمياء الحيوية

أعضاء

السيدة سكيانة الحمزاوي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

السيد جواد الحارثي

أستاذ في الكيمياء الاستشفائية