

Introduction



Introduction :

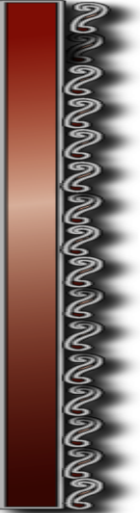
La découverte des rétinoïdes, une famille de molécules naturelles ou synthétiques qui drivent de la vitamine A, a constitué un progrès majeur dans la prise en charge thérapeutique de dermatoses telles que l'acné sévère, le psoriasis et les troubles de kératinisation. La structure chimique de la vitamine A naturelle a été découverte en 1931. En 1935, la découverte de son métabolite, le rétinol, ainsi que de son rôle majeur dans la vision, mettait en avant le rôle essentiel de la vitamine. En 1946, la mise en évidence de la structure chimique de la vitamine A acide ou acide rétinoïque était corrélée à l'importance de cette molécule dans les phénomènes de croissance. De nombreux travaux ont depuis démontré le rôle déterminant de la vitamine A et de ses métabolites dans les phénomènes de différenciation tissulaire, notamment au moment de l'embryogenèse [1].

La carence en vitamine A s'exprime dans le tissu cutané par une xérose, une hyperkératose et une métaplasie squameuse des muqueuses. L'analogie de ces manifestations avec certains états pathologiques cutanés a conduit à proposer la vitamine A dans le traitement de diverses dermatoses : acné, psoriasis, ichtyose, maladie de Darier, états précarcinomateux. La nécessité d'utiliser de fortes doses, exposant d'exposer à des manifestations cliniques d'hypervitaminose A [13], qui donne, quand elle se produit sur le mode aigu, des symptômes gravissimes, dont le premier signe est une mauvaise vision dans l'obscurité suivie par une xérophtalmie, des ulcérations cornéennes et d'une cécité. Il peut y avoir aussi une hyperkératose et une peau sèche. Sur le plan chronique, elle donne lieu notamment à une anorexie, des nausées et vomissements, une perte de poids et des douleurs articulaires et osseuses avec un risque accru des fractures.

En plus de ça, la vitamine A n'a pas donné de résultats thérapeutiques satisfaisants, ce qui a conduit à synthétiser puis à développer des dérivés de synthèse (rétinoïdes) à la fois plus efficaces et moins toxiques [13].

Notre objectif à travers ce travail est de :

1. préciser la place qu'occupe les rétinoïdes dans le traitement de l'acné et traiter leurs principales indications ;
2. décrire le mécanisme d'action de cette famille qui a été récemment élucidé ;
3. préciser les effets indésirables, les interactions médicamenteuses et les règles de prescription de ces médicaments qui sont hautement tératogènes.



Première Partie



I. CLASSIFICATION DES RETINOÏDES :

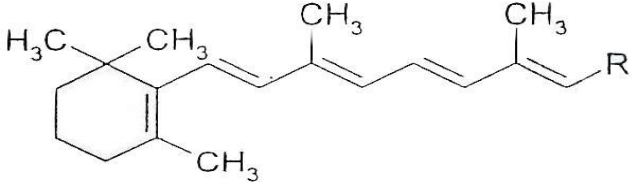
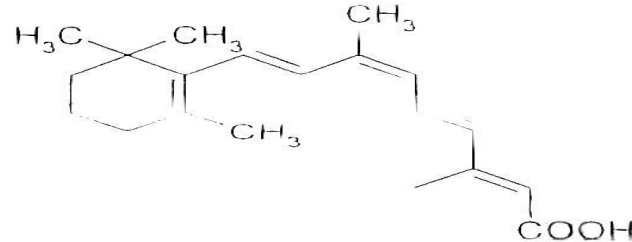
Le terme rétinoïde regroupe les substances naturelles douées d'une activité vitaminique A, ainsi que les analogues synthétiques [1].

1. Les rétinoïdes naturels : (tableau I).

Ils comprennent la vitamine A naturelle et ses métabolites, le rétinaldéhyde, l'acide rétinoïque tout trans ou trétinoïne ou vitamine A acide et l'acide 9-cis-rétinoïque. L'organisme ne peut effectuer la synthèse de novo de rétinol, qui provient donc de l'alimentation:

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

Tableau I : Structure chimique des différents rétinoïdes naturels.

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

2. Les rétinoïdes de synthèse : (tableau II)

Au début des années 1960, la synthèse de la vitamine A acide (ou acide rétinoïque) a permis de faire progresser le traitement topique des formes comédoniennes d'acné (cf. infra). Son utilisation par voie systémique n'a pas été développée en dermatologie en raison d'effets secondaires notables. Dès 1968, des dérivés de synthèse de la vitamine A, moins toxiques que la vitamine naturelle utilisée à des doses thérapeutiques, ont été développés. Grâce à des modifications du noyau et de la chaîne latérale, ainsi que du groupement terminal, plus de 2000 molécules ont été synthétisées. Seules quelques unes ont été développées en clinique.

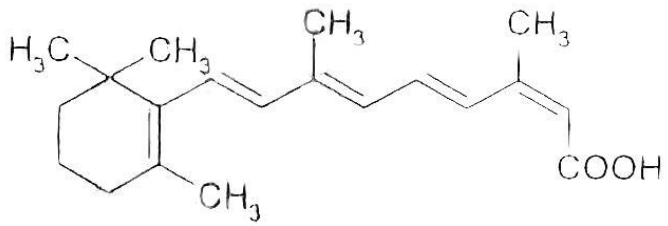
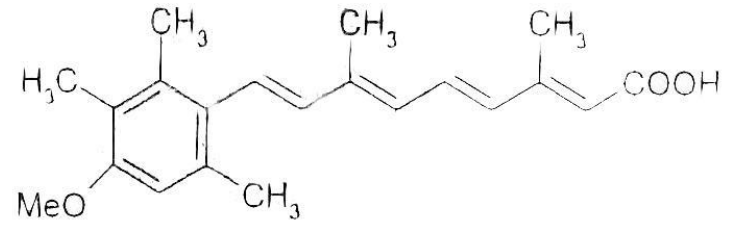
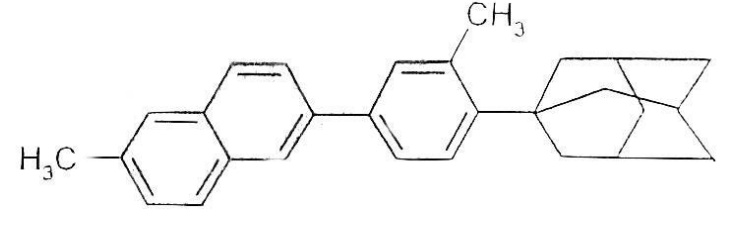
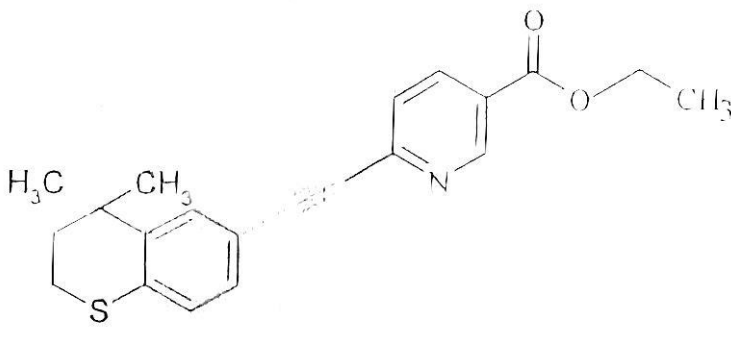
L'acide 13-cis-rétinoïque ou isotrétinoïne est disponible par voie générale depuis le début des années 1980, dans l'indication principale des formes sévères d'acné (cf. infra) [54]. L'isotrétinoïne topique est proposée actuellement dans le traitement de l'héliodermie (cf. infra). Les rétinoïdes aromatiques ont été représentés dans un premier temps par l'étrétinate, remplacé actuellement par l'acitrétine. Les rétinoïdes aromatiques sont indiqués par voie générale dans le psoriasis et les troubles de kératinisation [17].

La découverte des propriétés différenciantes de l'acide rétinoïque sur les cellules de leucémie promyélocytaire humaine a conduit à utiliser avec succès ce rétinoïde par voie générale dans le traitement de cette forme de leucémie et à positionner les rétinoïdes en oncologie [41].

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

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

Tableau II : Structure chimique des différents rétinoïdes de synthèse.

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

II. METABOLISME ET MECANISME D'ACTION DES RETINOÏDES

1. Les rétinoïdes naturels :

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

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

La régulation de la synthèse de rétinol binding protein par le foie permet de maintenir constant le taux de rétinol circulant. L'acide rétinoïque tout trans, métabolite naturel actif du rétinol, est absorbé directement par le système porte, mais la plus grande partie de l'acide rétinoïque tout trans circulant provient de la métabolisation du rétinol au sein des tissus cibles [20].

1.1. Métabolisme intracellulaire des rétinoïdes naturels :

Le complexe rétinol-rétinol binding protein circulant se fixe à des récepteurs membranaires spécifiques à la rétinol binding protein, présents à la surface des cellules cibles. Après fixation, le complexe se dissocie et seul le rétinol libre pénètre à l'intérieur de la cellule cible, le rétinol se lie à un récepteur cytosolique (cellular retinol binding protein) [55]. Le rôle principal de cellular retinol binding protein reste encore à définir (place dans le

processus d'estérification intracellulaire du rétinol et dans le stockage sous forme inactive) [78]

Plusieurs voies métaboliques sont possibles pour le rétinol. (fig. 1)

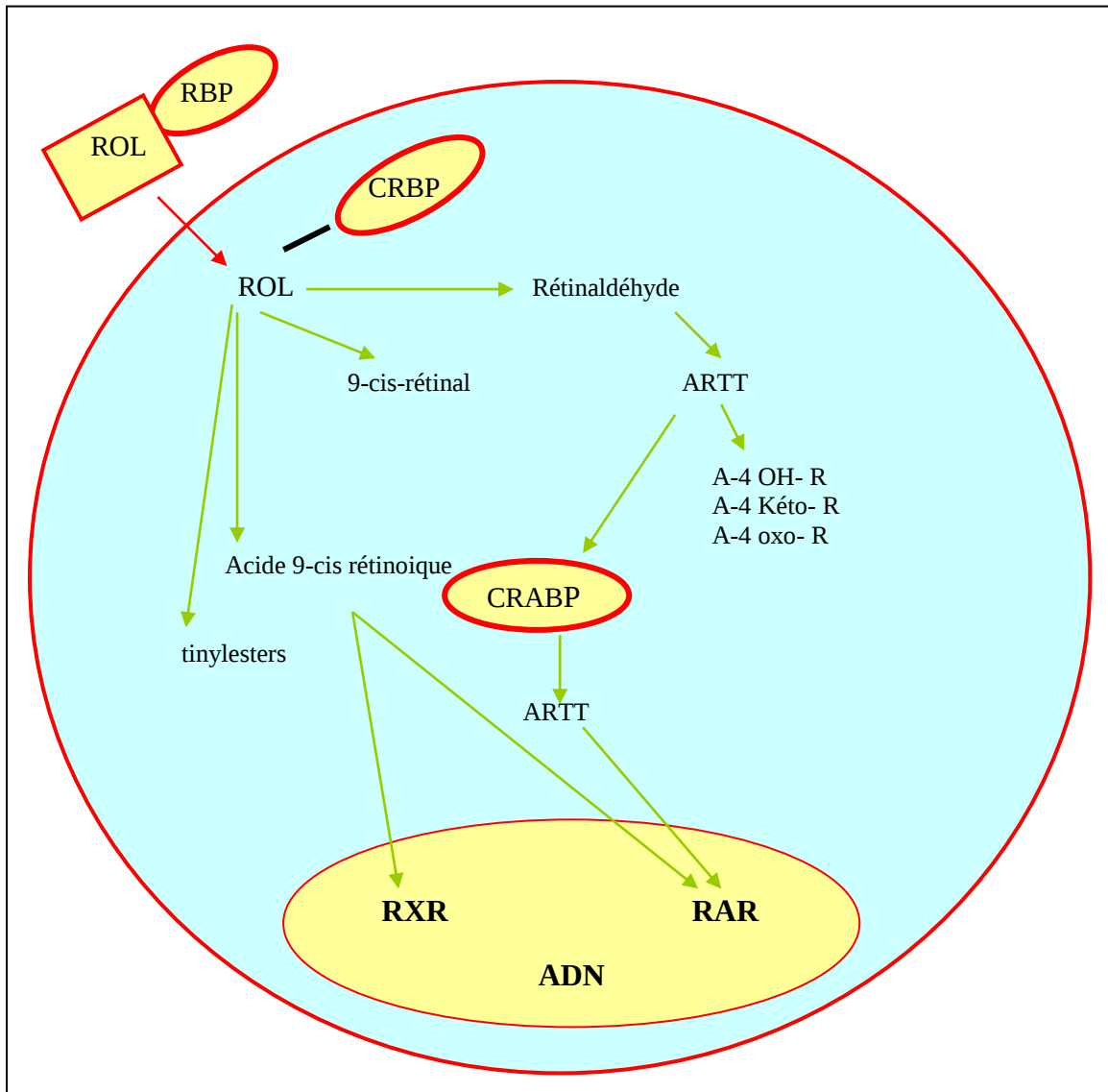


Fig. 1 : Schéma du métabolisme intracellulaire des rétinoïdes naturels :

RBP : « retinol binding protein »;

CRBP : « cellular retinol binding protein » ;

CRABP: « cellular retinoic acid binding protein »

RAR : « récepteur à l'acide rétinoïque » ;

RXR : « retinoid X receptor ».

1.1.1. Voie de métabolisation en acide rétinoïque tout -trans :

Le rétinol est initialement transformé en rétinaldéhyde, métabolite intermédiaire, sous l'influence d'une rétinol déshydrogénase. L'expression du gène de la rétinol déshydrogénase prédomine au sein des couches les plus différenciées de l'épiderme. Dans le foie cette transformation est sous la dépendance des cytochromes P450 CYP1A2 et CYP3A4 (CYP1A1 et CYP1B1 au sein des autres tissus). Le rétinaldéhyde est oxydé en acide rétinoïque tout trans sous l'influence de CYP1A1, 1A2, 1B1 et 3A4.

L'acide rétinoïque tout trans se lie à un récepteur soluble cytosolique, la cellular retinoic acid binding protein et est transporté jusqu'au noyau où s'exerce son action biologique, après liaison avec des récepteurs nucléaires (cf. infra).

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

NB : L'utilisation du terme « acide rétinoïque » fait souvent référence au principal métabolite, l'acide tout trans.

1.1.2. Voie de métabolisation en acide 9-cis-rétinoïque :

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

1.1.3. Voie d'estérification

Le ROL non métabolisé est stocké sous forme d'esters non actifs au sein de la cellule cible [55].

1.2. Récepteurs cytosoliques :

Le ROL non métabolisé est lié à la cellular retinoic acid binding protein. L'acide rétinoïque tout trans se lie à la cellular retinoic acid binding protein, dont on connaît aussi deux isomères (1 et 2), codées par deux gènes différents, régulables par les rétinoïdes naturels et les rétinoïdes de synthèse. Les concentrations en CRABP varient en fonction des phases de développement embryonnaire, en fonction de la nature du tissu et au cours des divers processus pathologiques [55].

Au sein de la peau normale, les concentrations en cellular retinoic acid binding protein sont très significativement plus élevées dans l'épiderme (évaluées à 3,1 pmol/mg de protéine) qu'au sein du derme. La cellular retinoic acid binding protein 1 présente une affinité supérieure à la cellular retinoic acid binding protein 2 pour l'acide rétinoïque tout trans. L'acide 9-cis rétinoïque n'est pas un ligand physiologique de cellular retinoic acid binding protein, de même que les dérivés métaboliques de l'acide rétinoïque tout trans [42].

La cellular retinoic acid binding protein 2 est nettement prédominante au sein de l'épiderme, alors que la cellular retinoic acid binding protein 1, plus ubiquitaire, est plus exprimée au sein de la peau. L'expression de la cellular retinoic acid binding protein 2 est significativement accrue au cours de la différenciation kératinocytaire. L'application d'acide rétinoïque tout trans topique stimule l'expression épidermique de cellular retinoic acid binding protein 2 [84].

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

Le rôle physiologique des cellular retinoic acid binding protein n'est pas encore parfaitement connu. Il apparaît en tout cas clair que celui-ci ne se limite pas à un simple transporteur de l'acide rétinoïque tout trans vers son site d'action nucléaire. Une partie de ce rôle serait d'intervenir dans la conversion du tout trans en autres métabolites, agissant alors comme une protéine de transport susceptible de présenter le tout trans à certains systèmes enzymatiques intracellulaires.

La cellular retinoic acid binding protein pourrait donc constituer un véritable régulateur « intracrine » des quantités d'acide rétinoïque tout trans libres disponibles pour une action biologique, et constituer l'un des mécanismes protecteurs physiologiques contre les concentrations toxiques d'acide rétinoïque tout trans. [55].

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

1.3. Récepteurs nucléaires :

1.3.1. Classification

La découverte de l'existence de récepteurs nucléaires à l'acide rétinoïque tout trans a permis de faire progresser de manière déterminante la compréhension du mécanisme d'action biologique des rétinoïdes. Les récepteurs à l'acide rétinoïque appartiennent à la super famille des récepteurs aux hormones stéroïdiennes, aux hormones thyroïdiennes et de la vitamine D. Les rétinoïdes exercent donc leur action biologique d'une manière comparable à celle des hormones stéroïdiennes [56].

On décrit différents sous types de récepteurs à l'acide rétinoïque, il y'a le RAR- α , RAR- β et RAR- γ , ainsi que plusieurs isoformes. La peau humaine

adulte contient RAR- γ et exprime fortement RAR- α , principalement RAR- α_1 par ailleurs peu exprimé au sein des autres tissus [58]. A l'inverse, RAR- β est faiblement exprimé dans la peau. L'application d'acide rétinoïque tout trans topique induit cependant son expression au niveau du fibroblaste [105].

Plus récemment, des rétinoïdes X receptors (RXR) ont été découverts. Et donc on a également trois sous types, α β et γ différentes isoformes [85].

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

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

Les retinoid X receptors sont normalement exprimés par la peau humaine normale, notamment par le follicule pileux, mais aussi par le kératinocyte, le mélanocyte, le fibroblaste et la cellule de Langerhans [70].

L'épiderme psoriasique lésionnel exprime des quantités d'ARNm réduites pour RAR- α et RXR [104]. La progression tumorale de carcinomes induits chez la souris s'accompagne d'une diminution de l'expression des récepteurs à l'acide rétinoïque et d'une augmentation de l'expression des retinoid X receptors.

L'interprétation de ce phénomène reste à faire. Des cellules de certains carcinomes mammaires perdent l'expression de RAR- β , de même que les leucoplasies orales au cours de leur transformation carcinomateuse [100].

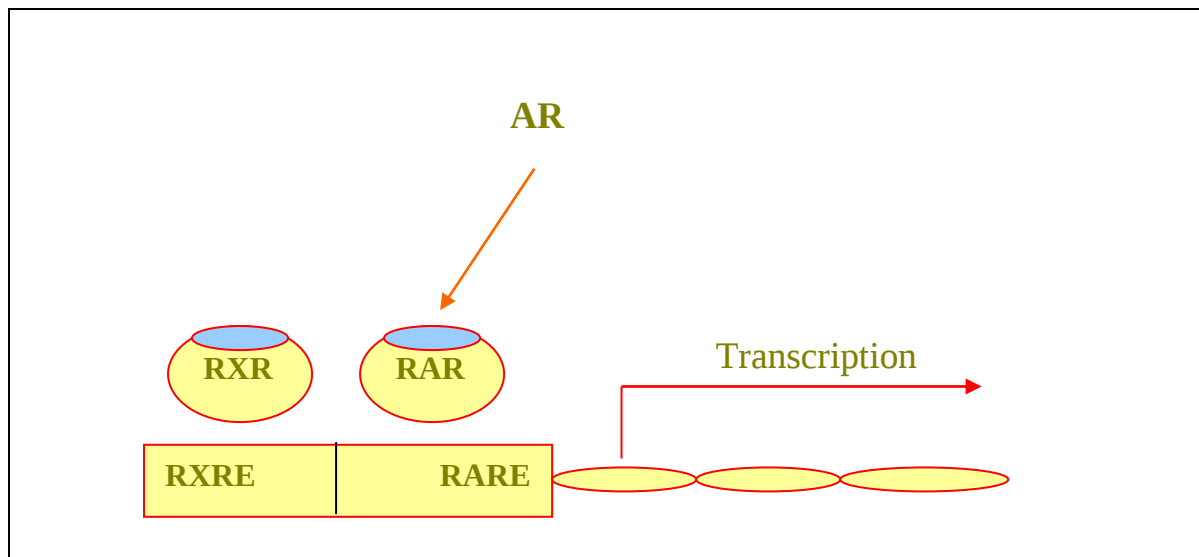
Ces récepteurs activent la région promotrice des gènes cibles en se fixant sur des sites précis de l'acide désoxyribonucléique (ADN), au niveau des éléments de réponse à l'acide rétinoïque (RARE) sous forme d'hétérodimères

ou d'homodimères dans lesquels les RXR sont constants (RXR-RAR, RXR-RXR).

Activant alors les éléments de réponse au récepteur X des rétinoïdes (RXRE).

Des hétérodimères peuvent également se former avec des récepteurs aux hormones thyroïdiennes et à la vitamine D3 (VDR /RXR et TR /RXR) qui activent d'autres éléments de réponse [85]. (fig2)

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



RXR α , β , γ / RAR α , β , γ

Fig. 2 : récepteurs nucléaires pour les rétinoïdes : [82]

1.3.2. Ligands : (fig. 3)

L'acide rétinoïque tout trans et l'acide 9-cis rétinoïque sont les ligands naturels des récepteurs à l'acide rétinoïque [44]. L'acide 9-cis rétinoïque est le ligand naturel des retinoid X receptors. Il apparaît ainsi comme un panagoniste. Les rétinoïdes de synthèse (cf. infra) se lient également d'une manière variable et encor imparfaitement connue aux récepteurs nucléaires. Ainsi s'élabore une nouvelle définition des rétinoïdes, en fonction de leur spécificité de liaison aux récepteurs nucléaires. A noter qu'il existe des agonistes des récepteurs nucléaires.

On connaît de mieux en mieux le dialogue entre les récepteurs nucléaires, ainsi que les conséquences de la liaison des ligands (naturels ou de synthèse) avec les hétérodimères [56]. Les hétérodimères RXR-RAR sont sélectivement activés par les ligands RAR mais les ligands RXR peuvent potentialiser l'action transcriptionnelle des ligands RAR.

Les agonistes RXR stimulent la croissance folliculaire alors que les agonistes RAR l'inhibent [19].

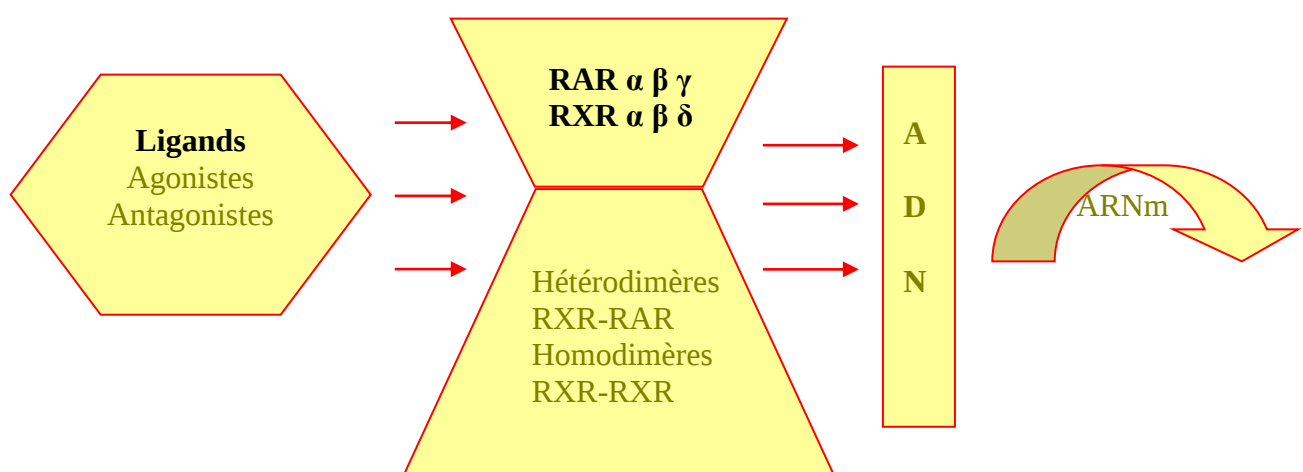


Fig. 3 : Mécanisme d'action des rétinoïdes [96]

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

Les hétérodimères RXR-RAR seraient plus puissants que les homodimères RXR-RXR dans l'inhibition de la croissance des cellules néoplasiques [45].

On connaît de mieux en mieux, grâce à l'observation d'effets de molécules connues agonistes ou antagonistes, la fonction physiologique des récepteurs nucléaires. De plus, le développement des modèles animaux transgéniques permet d'optimiser cette connaissance [46]. Les RAR- γ seraient ainsi les médiateurs de l'irritation cutanée imputable aux rétinoïdes. L'utilisation expérimentale des rétinoïdes de synthèse agonistes RAR- α n'entraîne pas d'irritation. Les souris déficientes en RAR- γ ne présentent pas d'effets toxiques de type rétinoïde sous traitement [71]. L'activation des RAR par l'acide 9-cis rétinoïque et l'acide rétinoïque tout trans entraîne l'apoptose des lymphocytes T [101].

Au sein du sébocyte, les RAR médieraient les effets antiprolifératifs et antidifférenciants (particulièrement importants concernant l'action pharmacologique de l'isotrétinoïne). Les RAR seraient responsables de l'effet différenciant de l'acide rétinoïque tout trans sur les cellules de la lignée HL60 (leucémie promyélocytaire humaine) [36].

2. Les rétinoïdes de synthèse :

2.1. Mécanisme d'action :

Beaucoup d'incertitudes persistent dans la compréhension du mécanisme d'action pharmacologique des rétinoïdes de synthèse.

-Liaison aux récepteurs nucléaires : parmi les molécules mises sur le marché, l'acide rétinoïque tout trans, l'isotrétinoïne, l'acitrétine, le tarazotène et l'adapalène se lient aux récepteurs à l'acide rétinoïque. Cependant, seuls l'acide rétinoïque tout trans et l'isotrétinoïne ont été montré comme ligands

des récepteurs nucléaires [68]. L'acitrétine a en effet une affinité très faible avec les récepteurs nucléaires [17].

-Liaison aux récepteurs cytosoliques : tous les rétinoïdes de synthèse ont une affinité de liaison, variable, avec cellular retinoic acid binding protein. L'isotrétinoïne est 30 à 50 fois moins affine que l'acide rétinoïque tout trans [3].

-Variation des concentrations de cellular retinoic acid binding protein : l'administration d'acitrétine au cours du psoriasis entraîne une augmentation de près de 200% des concentrations de cellular retinoic acid binding protein épidermique en peau lésionnelle.

(Absence de modification significative en peau psoriasique au sein de laquelle les taux de base sont élevés).

L'administration d'isotrétinoïne entraîne une augmentation des concentrations en cellular retinoic acid binding protein 2 au sein du sébocyte [27]. In vitro, l'acide rétinoïque tout trans augmente également très significativement les concentrations cellulaires en cellular retinoic acid binding protein 2. L'acide rétinoïque tout trans topique augmente l'expression cutanée des ARNm de cellular retinoic acid binding protein 2 [102]. La signification de ces modifications n'est pas claire.

2.2. Interaction avec le métabolisme des rétinoïdes naturels :

Il n'existe pas une réponse suffisante à cette question, mais on sait que les rétinoïdes synthétiques [1] :

- Ne se lie pas à la retinol binding protein plasmatique, donc ils n'entrent pas en compétition avec le rétinol pendant l'entrée dans la cellule.
- Ne se lie pas à la cellular retinol binding protein.

- Se lie à la cellular retinoic acid binding protein, donc entrent en compétition avec l'acide rétinoïque naturel présent dans la cellule.

- Inhibent in vitro le système enzymatique, qui transforme le rétinol en acide rétinoïque, et modulent donc la quantité de l'acide rétinoïque disponible pour la liaison aux récepteurs nucléaires.

- Se lie d'une façon variable selon l'analogue synthétique aux récepteurs nucléaires de l'acide rétinoïque.

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

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

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

De plus ces produits auraient un rôle en tant que cofacteur des réactions de glycoconjugaison. En effet, la formation des complexes mannose-

phosphate-rétinyl, modifierait les glycoconjugués membranaires et par conséquent les récepteurs hormonaux et la réponse aux facteurs de croissance.

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

III. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ACNE :

1. Introduction :

L'acné est une dermatose inflammatoire développée au dépend du follicule pilo-sébacé, puisqu'elle représente 15 à 20 % des consultations dermatologiques [4]. Aujourd'hui, l'acné touche la plupart des adolescents et des adultes jeunes avec une sévérité variable. L'acné des adolescents est une acné moyenne ou mineure dans 85 % des cas. Parmi les 15 % restants ayant une acné sévère, 3 à 4 % des hommes et 0,4 % des femmes ont une acné nodulaire et chronique [53].

Les mécanismes de survenue de l'acné ne sont pas encore totalement élucidés, mais les facteurs physiopathologiques sont connus : une sécrétion sébacée souvent anormale androgène-dépendante ; une kératinisation anormale des parois du follicule pilo-sébacé entraînant une occlusion et une rétention sébacée ; une pullulation de germes saprophytes de la peau au premier rang desquels le *Propionibacterium acnes*, germe anaérobie ayant une action proinflammatoire [2].

2. Physiopathologie :

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

Il existe trois facteurs princeps pour la physiopathologie de l'acné [53] : (fig.4)

- l'hyperséborrhée ;
- l'hyperkératinisation infundibulaire (et la comédogénèse qui en découle) ;
- l'inflammation folliculaire

Hyperséborrhée

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

Les gonades et les glandes surrénales produisent la majorité des androgènes circulants. Ils peuvent aussi être produits localement à l'intérieur de la glande sébacée à partir du sulfate de déhydroépiandrostérone [5]. Chez l'homme, la testostérone est le principal androgène sécrété par les cellules de Leydig du testicule et, en plus faible quantité, par les surrénales. Chez la femme, ce sont surtout les précurseurs de la testostérone qui sont sécrétés.

Les précurseurs de la testostérone et la fraction libre de la testostérone peuvent être transformés en dihydrotestostérone (5 % de la testostérone circulante), seule capable de stimuler la synthèse de sébum (fig.5) [52].

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

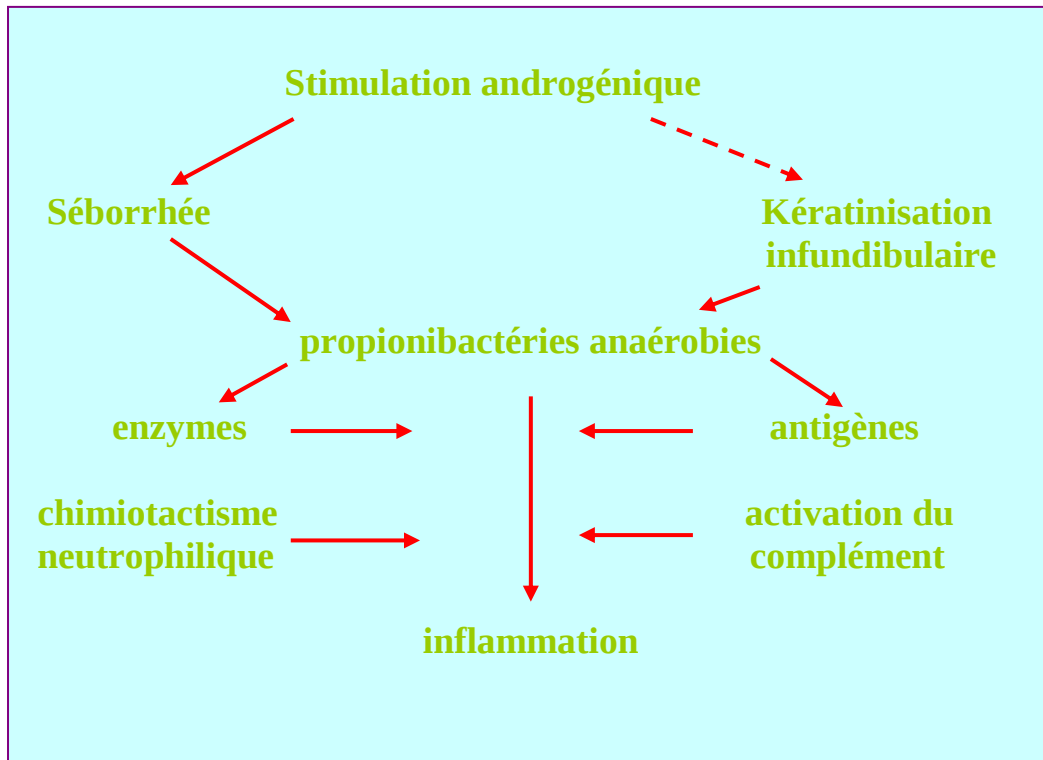


Fig. 4 : Physiopathologie de l'acné [102]

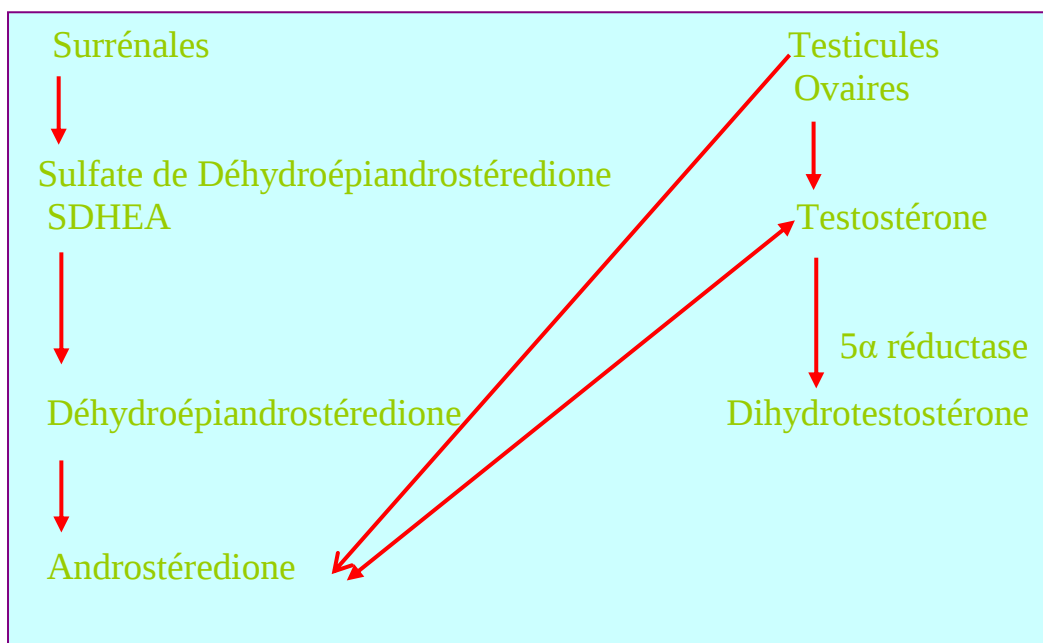


Fig. 5 : Stimulus de la sécrétion sébacée [102]

L'activité des androgènes dépend donc de leur production, de leur quantité, de leur transport, du taux de la sex hormon binding globulin circulante, de leur capacité à se lier aux récepteurs des androgènes, et de leur transformation au niveau des tissus périphériques [99]. A ce niveau, les aromatasés transforment les androgènes en oestradiol et œstrone. La progestérone et l'estradiol ont la capacité de se fixer sur les récepteurs aux androgènes et d'exercer ainsi un effet anti-androgène par compétition directe [5].

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

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

- L'augmentation du taux des androgènes circulants ;
- L'hyperréceptivité des glandes sébacées aux androgènes ;
- L'augmentation de l'activité de la 5 α réductase de type 1, aboutissant à une surproduction de DHT.

NB : “La présence de la 5 α réductase de type 1 au niveau des glandes sébacées est bien plus importante dans les régions du corps où se développe l'acné (visage, décolleté, dos) par rapport au reste du corps, ce qui explique la répartition caractéristique des lésions acnéiques ”.

Hyperkératinisation infundibulaire et comédogénèse

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

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

On distingue trois stades dans la comédogenèse :

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

Inflammation folliculaire

* Trois types de micro-organismes représentant la flore résidente se retrouvent dans le follicule pilo-sébacé [4] :

- Les Propionibacteriae ;
- Les Micrococcaceae ;
- Le Pityrosporum orbiculare.

* Parmi les Propionibacteriae, le **Propionibacterium acnes**, genre gram positif, anaérobie, aéro-tolérant, joue le rôle le plus important :

- Il colonise les régions basses du follicule pilo-sébacé ;
- Il se caractérise par sa richesse en matériel enzymatique (lipases, protéases, hyaluronate-lyase, composés " histamine like ", substances " prostaglandines like ", facteurs chimiotactiques). Grâce à ses lipases, il y a

hydrolyse des triglycérides du sébum en acides gras libres, irritants et comédogènes.

* Parmi les Micrococcaceae, le *Staphylococcus epidermidis* serait responsable de l'élastolyse périfolliculaire cicatricielle, grâce à son système élastique [4].

* Enfin, ***Pityrosporum orbiculare*** est une levure lipophile riche en lipases, phosphatases et protéinases, dont la prévalence dans les lésions acnéiques est égale à celle de *Propionibacterium acnes*, voire supérieure dans les comédons fermés. Il possède une action proinflammatoire.

* Les bactéries ne sont pas les initiateurs du processus pathologique, mais interviennent dans la réaction inflammatoire en tant qu'amplificateurs grâce à leurs enzymes.

* L'inflammation est, de plus, la conséquence de la rupture du sac comédonien, et de la propagation au derme de tous ces phénomènes qui aboutissent à la formation de papules et de pustules de la lésion nodulokystique [53].

3. Manifestations cliniques

3.1. Lésions élémentaires de l'acné

Les lésions élémentaires de l'acné sont rétentionnelles et/ou inflammatoires [2] :

+ Les lésions rétentionnelles correspondent à des follicules pilo-sébacés distendus :

- comédons ouverts (points noirs) ;
- comédons fermés (élevure blanche) ;

+Les lésions inflammatoires se développent à partir des lésions rétentionnelles ; il s'agit de :

- papules et pustules : élevures rouges, fermes, parfois douloureuses
- macules : tâches érythémateuses sans relief, très affichantes sur les peaux noires
- nodules : plus profonds, d'un diamètre supérieur à 5mm, pouvant évoluer vers la rupture et l'abcédation.
- cicatrices : s'observent surtout après les nodules mais aussi après n'importe quelle lésion inflammatoire.

3.2. Formes cliniques de l'acné

Les formes les plus fréquentes sont les suivantes :

-acné juvénile : débutant par quelques lésions rétentionnelles avant la puberté, se terminant le plus souvent avant 20 ans, atteignant surtout le visage ; elle est habituellement mixte, c'est à dire rétentionnelle et inflammatoire en même temps ; elle peut être à forte prédominance rétentionnelle ou inflammatoire ; sa sévérité et sa durée sont variables [2] ;

-acné nodulaire : chronique, sévère, à évolution cicatricielle ; elle survient surtout chez l'homme de 18-30 ans, plus fréquemment sur le tronc ; l'acné conglobata (fig. 6) est variante d'acné nodulaire sévère définie par l'existence en plus de nodules, de comédons multipores et de tunnels suppuratifs [4] ;

-acné papuleuse et/ou nodulaire de la femme adulte : elle est chronique et résistante, et siège dans les régions mandibulaires;

-acné médicamenteuse : androgènes ou progestatifs à effets androgénique, anticomitiaux, antituberculeux, halogènes glucocorticoïdes, Vit B12 ;

-acné cosmétique (fig. 7) ;

-acné excoriée (fig. 8), surtout observée chez les jeunes filles, liée à des manipulations répétées avec les ongles ou d'autres instruments, aboutissant à des cicatrices sévères [50] ;

-acné fulminante (fig. 9), forme aiguë fébrile, sévère, de l'adolescent le plus souvent de sexe masculin, c'est une complication le plus souvent spontanée au cours d'une acné d'importance variable, modérée ou grave [32] ;

-acné du nouveau-né, du nourrisson et de l'enfant.



Fig. 6 : Acné conglobata



Fig. 7 : Acné induite par les cosmétiques



Fig. 8 : Acné excoriée



Fig. 9 : Acné fulminans

3.3. Sévérité :

La sévérité peut être classée en 3 niveaux : sévère, moyenne et mineure.

Il n'y a pas de consensus sur la définition des limites entre les catégories de sévérité, d'autant que les facteurs de sévérité sont multiples.

L'âge de début des lésions, en particulier prépubertaire, est un facteur prédictif de sévérité. La sévérité d'une acné s'évalue en fonction [2] :

➤ Du type de lésions élémentaires (visibilité et risque de cicatrices) :
nodules> papules et pustules> lésions rétentionnelles ;

➤ de la topographie : tronc> visage ; bas du dos > haut du dos ;

➤ de l'extension des lésions ;

➤ du nombre (densité) des lésions par zone atteinte ;

➤ de la durée : de quelques mois à plus de 20 ans ;

➤ de la résistance au traitement : l'insuffisance de résultat ou l'échec se jugent en général après 3 mois de traitement (6 mois pour les traitements hormonaux) ; une diminution du nombre des lésions de moins de 50 % à 3 mois ou une réaggravation rapide (en moins d'un mois) à l'arrêt du traitement peuvent être considérés comme des échecs ;

➤ de la rechute précoce à l'arrêt du traitement (en 3 à 6 mois) ;

➤ mais également du retentissement sur la qualité de vie ;

Ces éléments sont à la base de l'établissement de scores dont aucun ne fait l'objet de consensus. On peut simplement désigner des exemples « typiques » :

➤ exemple d'acné sévère : acné nodulaire du visage et du tronc ;

➤ exemple d'acné moyenne : acné mixte à prédominance inflammatoire du visage comportant une cinquantaine d'éléments (inflammatoires et rétentionnels) ;

➤ exemple d'acné mineure : acné mixte d'une vingtaine d'éléments du visage en période pubertaire.

IV. PHARMACOCINETIQUE ET POTENTIALITES THERAPEUTIQUES :

Le profil pharmacocinétique des rétinoïdes diffère d'une molécule à l'autre.

1. Trétinoïne :

1.1. Molécule :[22]

Il s'agit de l'acide de la vitamine A, métabolite physiologique formé à partir du rétinol et du rétinaldéhyde.

Même si la trétinoïne conserve plusieurs activités pharmacologiques de la vitamine A, notamment au niveau de la kératinisation et de la croissance épidermique, elle n'a pas trouvé d'application par voie orale, à cause de ses effets secondaires qui peuvent survenir même à des doses thérapeutiques.

Elle est commercialisée seule, sous différentes formes galéniques locales :gel dermique (ABEREL®), crème (RETACNYL®),tampon (ABEREL®), lotion (EFFEDERM®), ou associée à l'érythromycine (ANTIBIO ABEREL®).

1.2. Pharmacocinétique :

Après l'application locale, la trétinoïne pénètre dans l'épiderme et le derme, sa concentration dans la couche basale paraît plus élevée que dans le stratum corneum. L'acide rétinoïque appliqué localement est supposé agir en contrebalançant ce gradient naturel [11].

Le passage systémique du traitement local est pratiquement inexistant.

Environ 2% de la dose appliquée sont excrétés dans les urines. Le pourcentage de trétinoïne absorbé dépend de la forme galénique [38].

1.3. Indications :

L'acide rétinoïque trouve son intérêt thérapeutique dans tous les états où il existe un trouble de la kératinisation acquis (acné) ou congénital (ichtyose, maladie de Darier). De plus la trétinoïne est très utilisée dans certaines préparations magistrales, en association avec l'hydroquinone et un dermocorticoïde notamment pour la dépigmentation de la peau.

Récemment, la trétinoïne a bénéficié d'un regain d'intérêt surtout de la part des cosmétologues, puisqu'elle est susceptible d'agir sur le vieillissement cutané photo induit [12].

Ainsi une expérience clinique a montré que l'application régulière de la trétinoïne est capable d'entraîner une réversibilité partielle des signes cliniques et histologiques caractérisant l'héliodermie, l'effet principal porte sur l'aspect d'ensemble du tégument, ainsi que sur la densité des ridules. Par contre, la trétinoïne possède un effet moins spectaculaire sur la réduction des rides plus profondes, ainsi que des troubles pigmentaires [22].

D'autres études suggèrent que la trétinoïne locale pourrait avoir une place dans le traitement des lésions métastatiques cutanées et sous cutanées, ainsi que les lésions kaposiennes.

La trétinoïne locale est indiquée aussi dans l'impuissance, sous forme de pommade ou de patch [21].

2. Isotrétinoïne :

2.1. Molécule :

C'est l'isomère 13-cis de l'acide rétinoïque, avec double voie locale et générale [77].

2.2. Pharmacocinétique :

L'isotrétinoïne est résorbée par voie digestive. Les concentrations plasmatiques maximales sont obtenues en 2 à 3 heures en moyenne après la prise.

La biodisponibilité est massive, elle est d'environ 25%, et elle est augmentée au cours d'un repas léger. L'état d'équilibre est atteint à environ 10 jours [16].

La faible biodisponibilité s'expliquerait par la biotransformation dans la lumière intestinal, ainsi que dans le foie lors du premier passage hépatique [1].

Pour une même dose, les valeurs de la concentration plasmatique maximale et de la surface sous la courbe d'isotrétinoïne varient notablement d'un sujet à l'autre. En revanche, chez un même sujet, ces paramètres sont proportionnels à la dose.

La cinétique plasmatique de l'isotrétinoïne est linéaire, confirmant l'absence d'accumulation dans l'organisme [13] ce qui se traduit par un plateau stable des concentrations plasmatiques en cas d'administrations répétées.

La demi-vie d'élimination est le plus souvent comprise entre 13 et 22 heures (valeurs extrêmes : 10 à 77 heures).

L'isotrétinoïne circule liée à plus de 99% à l'albumine plasmatique et n'est pas stockée au sein du tissu adipeux.

Le métabolisme de l'isotrétinoïne se fait par deux voies : la conjugaison et la voie du métabolisme oxydatif. Les métabolites obtenus sont pour la plupart inactifs sur le plan pharmacodynamique, mais dont certains sont aussi actifs et exercent des actions spécifiques sur certaines cellules et tissus.

2.3. Indications :

L'isotrétinoïne trouve son indication dans l'acné mais elle a également d'autres indications qui ne sont pas incluses dans celles reconnues par l'autorisation de mise sur le marché où il y a :

- La folliculite disséquante du cuir chevelu (ou maladie d'Hoffmann) : qui est une affection suppurative chronique rare du cuir chevelu, et qui partage quelques similitudes avec l'acné conglobata. L'isotrétinoïne a montré son efficacité en raison de son action sur l'obstruction folliculaire, entraînant une résolution rapide et complète des lésions à dose efficace. Cependant, les récurrences à l'arrêt du traitement ou lors de sa régression restent fréquentes.

- La rosacée : elle est améliorée significativement par l'isotrétinoïne à la posologie de 0,5 à 1 mg/kg/j pendant 4 à 6 mois.

- La dermatite (ou dermatite) séborrhéique : dermatose très fréquente, rencontrée essentiellement chez l'adulte jeune, plus souvent chez l'homme. L'évolution est chronique, l'isotrétinoïne per os semble apporter une amélioration nette à la dose de 1 mg/ kg/j pendant 6 semaines.

3. Etrétinate :

3.1. Molécule :

Chef de file des dérivés de deuxième génération, l'étrétinate est l'ester éthylique de l'acide triméthyl-méthoxy-phénylrétinique. Actif par voie orale, il est commercialisé sous le nom de TIGASON® présenté en gélules dosées à 10 et 20mg [93].

3.2. Pharmacocinétique :

Les recherches pharmacocinétiques sur l'étrétinate ont concerné des sujets sains, des psoriasis et des patients souffrants d'une gènodermatose : La maladie de Darier.

➤ **Absorption :**

La biodisponibilité de l'étrétinate se situe entre 30 et 40 %, sa concentration plasmatique augmente si la drogue est prise de façon concomitante avec du lait ou des aliments gras, ce qui laisse supposer que l'absorption orale de ce rétinoïde aromatique est assurée par le système lymphatique plutôt que par le système portal [81].

➤ **Transport :**

L'étrétinate et son métabolite l'acitrétine sont liés dans le plasma à l'albumine, au RBP et aux lipoprotéines [80], pour former un total de liaison de 98 %.

➤ **Distribution –Notion de « compartiment profond »**

Le tissu adipeux constitue le lieu de réserve propice, en raison du caractère hautement lipophile de la drogue. PARAVICINI suspectait l'existence d'un compartiment profond qui relarguerait le produit petit à petit dans le plasma [86].

L'étrétinate a été détecté dans le lait maternel et il traverse le placenta.

➤ **Métabolisme- excrétion :**

L'étrétinate subit une intense métabolisation, que ce soit par voie orale ou intraveineuse. Les grandes lignes de ce métabolisme sont les suivantes :

- Désestérification en acitrétine puis isomérisation en 13-cis acitrétine et/ou conjugaison du groupement acide libre [89].

- Déméthylation du groupe méthoxy attaché au cycle.
- Dégradation oxydative de la chaîne latérale polyérique.

Dès le tube digestif, l'étrétinate s'hydrolyse en acide carboxylique correspondant, cette désestérification a lieu également dans le foie et le sang.

Les seuls métabolites identifiés dans le plasma humain sont l'acitrétine et son isomère 13 cis, tandis que dans les urines 18 composés, tous inactifs, ont été isolés et identifiés.

3.3. Indications :

- Le psoriasis :Les effets thérapeutiques kératolytiques apparaissent 8 à 10 jours après le début du traitement, le résultat est excellent dans 60 à 65 %des cas de psoriasis vulgaire, et dans 90 % de psoriasis érythodermique et pustulaire généralisé **(11)**.

- Maladie de Darier : il semble selon l'étude de BURGE et WILKINSON que les lésions soient toujours blanchies à la dose recommandée de 50mg/j.

- La maladie de RETTER : l'étrétinate a été testé dans le traitement de cette affection lors d'une étude randomisée versus placebo. Après six semaines de traitement **(9)**, seulement 3 %des patients sous étrétinate n'ont pas de changement notable contre 42 % sous placebo.

- Le lupus érythémateux discoïde chronique (LEDC) : l'étrétinate paraît efficace dans les formes résistantes et dans le cas d'une contre-indication du traitement habituel aux antimalariques.

- L'infiltration lymphocytaire de Jessner (ILJ) : en 1990, MORGAN et ADAMS ont rapporté la guérison d'un cas par l'étrétinate.

- Le lichen plan de la muqueuse buccale : l'étrétinate a été utilisé à des doses de 25 à 75mg/j pendant huit semaines. L'amélioration qu'il a entraîné dans certains cas a été minime (93).

- Les éctyoses, les kératodermies palmo-plantaires et le pityriasis rubrapilaire : l'étrétinate a été testé, avec plus au mois de succès.

4. Acitrétine :

4.1. Molécule :

L'acitrétine ou (étrétine) est un métabolite biologiquement actif de l'étrétinate, obtenu après hydrolyse par des estérases, mis sur le marché français en 1989 sous le nom de SORIATANE®.

4.2. Pharmacocinétique :

➤ Absorption

Il existe une grande variabilité intra et inter individuelle dans l'absorption de l'acitrétine après administration orale. La nourriture augmente significativement l'absorption [73]. L'administration de l'acitrétine avec un bol alimentaire augmente les Cmax de 70%, les Tmax étant inchangés.

Absorbé avec un bol alimentaire la biodisponibilité de l'acitrétine est en moyenne de 60% (avec des variations allant de 36 à 95%) [24].

➤ Distribution

L'acitrétine circule liée à plus de 99% à des protéines plasmatiques, principalement à l'albumine. Moins de 5% est liée à des lipoprotéines.

Ce haut degré de liaison protéique explique une large distribution dans l'organisme.

Le volume de distribution de l'acitrétine est d'environ 10l /kg.

Les propriétés physico-chimiques de l'étrétinate (ester, très lipophile) et de l'acitrétine, son métabolite actif (acide, moins lipophile) expliquent leur comportement pharmacocinétique très différent. L'étrétinate est stocké dans le tissu adipeux d'où il est libéré très progressivement, ce qui explique une demie vie d'élimination très longue de l'ordre de 84 à 168 jours. Il n'y a aucun argument pour penser que l'acitrétine s'accumule dans le tissu adipeux. Le caractère environ 50 fois moins lipophile de l'acitrétine explique une accumulation beaucoup plus faible et donc une élimination de l'organisme significativement plus rapide [14].

➤ **Pharmacocinétique après administration répétée**

L'état d'équilibre est obtenu en 2 à 3 semaines. La pharmacocinétique reste stationnaire (absence de variations significatives des C_{max} et C_{min}) lorsque la dose administrée est constante. Lorsque les doses sont variables, la pharmacocinétique reste linéaire (C_{max} proportionnelle à la dernière dose administrée). A l'état d'équilibre et à la dose administrée égale, les C_{max} sont comparables à celles mesurées après dose unique équivalente. L'ensemble de ces éléments témoignent de l'absence d'accumulation de l'acitrétine dans l'organisme. A l'inverse, les C_{max} du 13-cis acitrétine sont significativement plus élevées au cours d'une administration répétée qu'après dose unique [109].

Après arrêt du traitement, la demie vie d'élimination de l'acitrétine est en moyenne de 55 à 60 heures, celle du 13-cis acitrétine de 90 heures. Moins d'un mois après arrêt d'un traitement par acitrétine à la dose de 10 à 15 mg/j, les concentrations plasmatiques d'acitrétine sont au dessous du seuil de détection (2ng/ml) chez des patients traités pendant 2 à 7,5 mois.

➤ **Elimination**

L'élimination de l'acitrétine se fait par voie hépatique et rénale. Avant élimination biliaire, l'acitrétine et le 13-cis acitrétine sont transformés en glycuronides. Avant élimination urinaire, ces molécules sont transformés par bêtaoxydation avec déméthoxylation du cycle aromatique. L'acitrétine est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale [82].

L'acitrétine s'élimine dans le lait maternel. Des concentrations de l'ordre de 30ng/ml (40ng/ml pour le 13-cis acitrétine) sont mesurées après administration orale de 40mg/j. De ce fait, l'administration d'acitrétine est contre-indiquée chez la femme qui allaite.

➤ **Interaction acitrétine - éthanol**

Des concentrations significatives (allant jusqu'à 48ng/ml) d'étrétinate ont été mises en évidence chez des patients traités par acitrétine. Des expériences faites sur microsomes hépatiques isolés et chez l'animal ont parfaitement montré qu'une estérification de l'acitrétine était possible en présence d'alcool et qu'il s'agissait d'une nouvelle voie métabolique découverte chez l'Homme.

Des études chez des volontaires et des patients psoriasiques ont montré que l'absorption concomitante d'acitrétine et d'alcool conduisait à la formation d'étrétinate [17], tel que la consommation de 100g d'alcool par semaine multiplie par 10 la probabilité de formation d'étrétinate, et qu'une consommation d'alcool multipliée par 2 augmenterait de 1,97 le taux d'étrétinate. En conséquence, en raison du risque tératogène des rétinoïdes (cf infra) et de ces éléments, la durée du traitement chez la femme en période d'activité génitale doit être la même que celle antérieurement recommandée pour l'étrétinate : 2 ans au moins.

4.3. Indications :

L'acitrétine bénéficie des mêmes indications que l'étrétinate : le traitement des formes sévères de psoriasis, ainsi que les génodermatoses liées à des désordres de la kératinisation [18].

➤ **Remarque :**

L'acitrétine a été initialement mis sur le marché pour remplacer l'étrétinate puisqu'il était supposé pallier à la longue durée de vie d'élimination de celui-ci. L'originalité du SORIATANE® résidait dans le raccourcissement de la période de contraception post-thérapeutique à deux mois au lieu de deux ans pour TIGASON®.

En 1990, l'AMM de SORIATANE® a été suspendue à titre conservatoire, car des nouvelles méthodes d'analyses ont mis en évidence dans le sang de malades traités par ce médicament, une substance qui pourrait être l'étrétinate.

En 1991, le SORIATANE® a été de nouveau disponible sur le marché mais avec de nouvelles restrictions à savoir :

- La durée de la contraception post-thérapeutique poursuivie impérativement pendant une année après l'arrêt du traitement et préférentiellement pendant deux ans à titre de sécurité optimale.

- Le don de sang doit être évité pendant le traitement et un an après son arrêt.

V. EFFETS SECONDAIRES :

1. Effets secondaires des rétinoïdes topiques:

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

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

Des hypo ou des hyperpigmentations transitoires peuvent apparaître.

Pour l'isotrétinoïne, la tolérance est bonne, pas d'effets sensibilisant, ni photoallergisant, la sécheresse cutanée est exceptionnelle.

Pour les deux, pas de passage systémique et pas de modifications biologiques, cependant, la prudence reste de mise en ce qui concerne la toxicité systémique après l'application topique notamment en ce qui concerne le risque tératogène.

2. Les effets secondaires des rétinoïdes oraux

2.1. Tératogénicité

Les rétinoïdes sont hautement tératogènes. Cet effet se produit précocement au cours de l'embryogenèse, ne semble pas dose dépendant et peut se produire même avec la voie locale, et conduit à des avortements spontanés ou à des malformations gravissimes [49]. Les rétinoïdes entraînent une suppression de la chondrogenèse et de l'épidermogenèse, des anomalies du développement (absence de fermeture du tube neural, fentes palatines), des malformations du système nerveux central (hydrocéphalie, microcéphalie),

des malformations cardiaques (transposition des gros vaisseaux, tératologie de Fallot), des arcs branchiaux, du thymus (ectopie, aplasie), du système craniofacial (anotie, microtie, hypoplasie des os de la face, micrognathie) [39].

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

2.2. Les effets secondaires cliniques

➤ **Cutan omuqueux :**

Ils sont dose dépendante et réversible à la diminution des doses ou à l'arrêt du traitement [13]. Ils sont inéluctables et traduisent l'imprégnation de l'organisme par la molécule. Leur absence peut faire douter de la prise effective du traitement. Geiger et Czarnetski, à propos de 518 patients psoriasiques traités par acitrétine compilés au cours de 12 études, ont défini leur nature et leur fréquence :

- Effets muqueux : chéilite (82%), sécheresse buccale (30%), stomatite (6%), sécheresse nasale (34%), épistaxis (1,7%), sécheresse oculaire, conjonctivite (1,7%).

- Effets cutanéo-phan riens : xérose (30%), desquamation palmo-plantaire (26%), desquamation cutanée (28%), defluvium (20%), prurit (16%), fragilité unguéale (10%), fragilité cutanée (5%), peau collante (2,5%). L'acitrétine comme l'isotr tino ine, augmente l'adhésivité de *Staphylococcus aureus* aux cellules épithéliales et peuvent favoriser un portage microbien.

Certains effets sont propres à l'isotr tino ine [27] :

- Le risque de photosensibilisation doit faire éviter l'utilisation d'isotr tino ine pendant les périodes ensoleillées.

• D'autres effets secondaires ont été rapportés de manière assez spécifique à l'isotrétinoïne :

- dermite faciale eczématiforme ;
- aspects à type d'eczéma craquelé des membres ;
- bourgeons charnus survenant en position péri-unguéale ou à l'emplacement d'anciennes lésions acnéiques ;
- l'isotrétinoïne peut être responsable d'un défaut de maturation des sébocytes ou d'une anomalie de l'adhésion intracellulaire conduisant à l'évacuation d'amas intacts de sébum, ce qui se traduit par des amas sébacés folliculaires nasolabiales [92].
- Des cicatrices chéloïdes ont été rapportées après dermabrasion chez des patients acnéiques antérieurement traités par isotrétinoïne.

➤ **Ostéoligamentaires**

L'hypervitaminose A entraîne une soudure prématurée des cartilages de conjugaison, des calcifications ligamentaires, une hyperostose périostée, une ostéoporose [26].

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

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

l'adulte pour traiter des maladies chroniques comme l'ichtyose ou le psoriasis, le médicament ayant uniquement un rôle suspensif [15].

Leachman et al ont ainsi mesuré prospectivement la densité osseuse et le métabolisme calcique chez des jeunes hommes (17 à 25 ans) traités par isotrétinoïne comparativement à des sujets sains non traités. La densité moyenne était significativement plus faible au niveau du triangle de Ward, dans le groupe traité par isotrétinoïne. La densité moyenne globale diminuait de 4,4% après 6 mois de traitement. Aucune anomalie du métabolisme du calcium n'était mise en évidence, plaidant pour un effet osseux direct de l'isotrétinoïne.

Les complications ostéo-articulaires sont aujourd'hui moins d'actualité qu'elles ne l'étaient il y a 10 ans, car ces problèmes sont mieux appréhendés car moins connus, en sachant que bon nombre de patients sont traités au long cours sans problème majeur.

Les calcifications ligamentaires peuvent intéresser le ligament vertébral antérieur, la membrane interosseuse des avant-bras, l'aponévrose plantaire. Au niveau du rachis, une ostéophytose vertébrale antérieure supérieure et inférieure, sans anomalies discales, peut être observée. Des tableaux majeurs ont été rapportés avec des posologies très élevées, de l'ordre de 2 mg/kg/j, non utilisées actuellement.

Des études récentes montrent que l'acide rétinoïque tout trans entraîne une mort programmée des chondrocytes articulaires [49], et par la suite une atrophie du cartilage. Ces effets sont à l'origine de restrictions d'indications chez l'enfant.

L'ensemble de ces effets secondaires étant probablement duré dépendant, il faut privilégier, dans des indications où des traitements par

rétinoïdes au long cours sont nécessaires (ichtyoses notamment), des traitements séquentiels plutôt que des traitements continus.

➤ **Musculaires**

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

2.3. Les effets secondaires biologiques

➤ **Anomalies hépatiques**

Chez l'animal, l'administration de très fortes doses de vitamine A entraîne des anomalies du parenchyme hépatique [13] ; lésions mitochondriales, altérations lysosomiales, inclusions lipidiques au sein des cellules de Kupffer. Dans les cas extrêmes (intoxication), une fibrose périsinusoïdale, une surcharge lipidique hépatocytaire et une sclérose veineuse sont observées.

Une élévation discrète des transaminases s'observe dans 5 à 10% des cas des patients traités par rétinoïdes par voie générale. Dans la plupart des cas, ces élévations sont modérées et la normalisation des bilans s'observe à l'arrêt du traitement.

Roenigk et al [17] ont analysé les aspects microscopiques de ponctions-biopsies hépatiques effectuées avant traitement, puis après 2 ans de traitement par acitrétine chez 128 patients traités pour psoriasis à la posologie de 25 à 75

mg/j (83 paires de biopsies analysables). Dans 59 % des cas, aucune modification n'a été observée. Une amélioration des aspects histologiques a été observée dans 24 % des cas et une aggravation dans 17% des cas. Les autres ont conclu à une absence d'hépatotoxicité de l'acitrétine et à l'inutilité de pratiquer des biopsies hépatiques systématiques au cours de traitement par acitrétine.

Des hépatites sévères, certaines avec évolution cirrhogène, peuvent cependant s'observer, très rarement, et sont de nature probablement idiosyncrasique [107]. Il convient donc de s'assurer de la normalité du bilan hépatique avec traitement, puis tous les 15 jours pendant les deux premiers mois, puis régulièrement pendant toute la durée du traitement. En cas de d'anomalies, l'arrêt du traitement s'impose. Des anomalies du bilan hépatique sont une contre-indication au traitement par rétinoïdes et il convient d'être prudent sur certains terrains (énolisme, obésité, polymédication).

➤ **Hyperlipidémies**

Des valeurs supérieurs aux taux normaux de cholestérol et/ou de triglycérides sont observées dans 10 à 20 % des cas. Ces augmentations sont en règle modérées et régressent après diminution de la posologie et avec régime alimentaire adapté. Dans certains cas, un hypolipémiant est nécessaire. Des élévations majeurs, exposant au risque de pancréatite, ont été observés cependant. On note chez certains une élévation significative des LDL et une diminution des HDL [8].

Les rétinoïdes modifient le métabolisme des lipoprotéines : augmentation significative de la synthèse des VLDL, diminution de leur élimination de la circulation, diminution de l'activité de la lipoprotéine lipase musculaire, impliquée dans leur dégradation. Il convient donc de s'assurer de la normalité du bilan lipidique avant traitement, puis 1 à 2 semaines après

l'initiation du traitement, ensuite régulièrement pendant toute la durée du traitement.

Une hyperlipidémie est une contre-indication au traitement par les rétinoïdes.

➤ **Anomalies pancréatiques**

Un cas de pancréatite fulminante fatale a été rapporté associé à une élévation majeure des triglycérides. Pichon et coll. [83] ont récemment rapporté un cas de pancréatite aiguë sévère révélée par un coma acidocétosique chez un patient traité par acitrétine.

VI. CONTRE-INDICATIONS :

1. Contre-indications des rétinoïdes topiques :

La grossesse : reste par imprudence une contre-indication, il est conseillé de ne pas prescrire des rétinoïdes topiques à une femme désirant une grossesse, en raison de la pénétration percutanée, augmentée par l'état de la grossesse et du caractère lésé de la peau en cas de grossesse, un tel traitement n'est pas l'indication d'interruption de grossesse.

Les autres contre-indications :

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

2. Contre-indications des rétinoïdes oraux :

- Femme enceinte
- Femme qui allaite
- Femme en âge de procréer en l'absence de moyens efficaces de contraception
- Insuffisance rénale ou hépatique
- Hypervitaminose A
- Hyperlipidémie
- Hypersensibilité aux rétinoïdes

Interactions médicamenteuses :

➤ L'association tétracyclines – isotrétinoïne est proscrite, elle expose au risque d'hypertension intracrânienne [47].

➤ L'administration concomitante de vitamine A et des rétinoïdes fait courir le risque d'une hypervitaminose A (les rétinoïdes entre eux aussi)

➤ L'étrétinate pourrait être déplacée de ses sites de liaisons protéiques par des antiépileptiques (surtout la phénytoïne) et par les barbituriques [79].

➤ Des interférences ont été notées avec l'étrétinate en cas de prises simultanées d'aspirine, de lithium, d'indométacine, de β -bloquants, d'antimalariques et de tétracyclines à faibles doses.

➤ L'association étrétinate-méthotrexate pourrait s'avérer toxique.

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

L'étrétinate majorerait la toxicité du méthotrexate en augmentant sa concentration plasmatique [94].

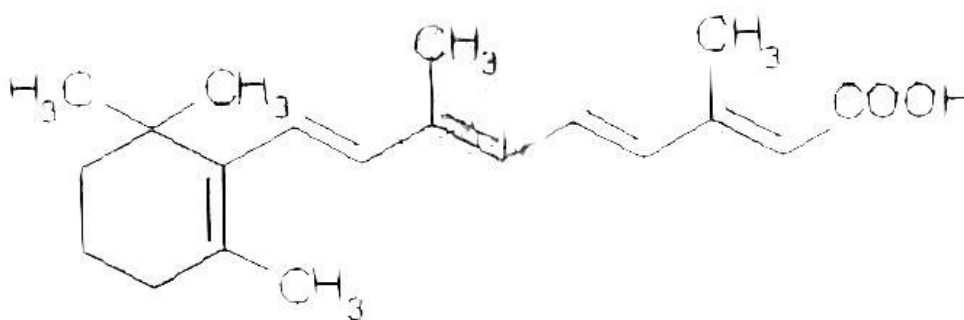
VII. PLACE DES RETINOÏDES DANS LE TRAITEMENT DE L'ACNE

1. Les rétinoïdes topiques

1.1. Acides rétinoïque ou Trétinoïne

1.1.1. Caractères physico-chimiques

La trétinoïne est la vitamine A acide, il s'agit d'un métabolite physiologique formé à partir du rétinol et du rétinaldéhyde, sa structure chimique est la suivante :



Sa formule est : $C_{20}H_{28}O_2$, avec un poids moléculaire de 300,4. La trétinoïne se présente sous forme d'une poudre cristalline, jaune à orange pâle, pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans le chlorure de méthylène, peu soluble dans l'alcool. La trétinoïne est sensible à l'air, à la chaleur et à la lumière, surtout en solution, pour cela sa conservation se fait en récipient étanche, à l'abri de la lumière, à une température ne dépassant pas 25 °C.

1.1.2. Mécanisme d'action :

Son action est très spécifique, elle agit au niveau de la kératinisation anormale de l'infra infundibulum du follicule sébacé acnéique [6], ainsi la

couche cornée devient moins cohérente, se détache et s'élimine facilement avec le sébum. Elle a donc un effet préventif sur la formation de microcomédons, comédons et certains microkystes déjà formés.

Par contre, elle entraîne des réactions inflammatoires papulo-pustuluses en début du traitement, qui peuvent inquiéter un malade non prévenu et le conduire à abandonner le traitement. Ces réactions sont liées à l'augmentation de la perméabilité du sac folliculaire aux agents chimiotactiques libérés par les colonies de PA [35].

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

1.1.3. Indications :

- Les acnés modérés de type rétentionnel avec comédons et microkystes représentent l'indication essentielle de la trétinoïne.

- Elle peut être aussi utilisée dans les acnés mixtes, rétentionnelles et inflammatoires d'intensité modérée ou moyenne [29].

Récemment, la trétinoïne a bénéficié d'un regain d'intérêt surtout de la part des cosmétologues, puisqu'elle est susceptible d'agir sur le vieillissement cutané photoinduit [90].

1.1.4. Formes galéniques et spécialités pharmaceutiques : [76]

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

Les principales spécialités sont :

Formes locales :

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

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

1.1.5. Mode d'emploi et posologie :

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

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

Il est important de ne pas se tromper sur le dosage [59] :

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

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

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

La tolérance sera vérifiée après 15 jours, et la fréquence des applications sera adaptée [11].

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

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

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

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

Enfin, il ne faut pas oublier de prévenir le patient d'une poussée « paradoxale » pendant les premières semaines de traitement en attendant la rémission qui survient 5 à 6 semaines après le début. Cette réaction est normale et témoigne de l'efficacité du traitement, elle ne doit pas faire modifier la posologie [38].

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

1.1.6. Règles d'utilisation particulières à chaque produit :

1. ABEREL ® gel à 0.25 %.

Etendre un pois de gel sur les lésions à traiter et masser légèrement du bout des doigts jusqu'à pénétration complète, afin d'éviter la formation d'une pellicule de produit [59].

2. ABEREL ® tampons.

Appliquer un tampon imbibé comme une compresse, sans frotter les lésions à traiter. Pour le visage, un seul tampon suffit, pour des surfaces plus grandes, il faut utiliser plusieurs tampons imbibés [77]. Le tampon doit être jeté après usage.

3. ABEREL ® solution

Appliquer la solution sur les lésions à traiter du bout des doigts, quelques gouttes ayant été déposées sur le creux de la main.

4. EFFEDERM ® crème

Après une toilette effectuée avec des laits et/ou de l'eau pure, la crème sera étendue sur les surfaces à traiter en massant bien pour la faire pénétrer.

5. EFFEDERM ® lotion

Sur un mouchoir à démaquiller plié à la façon un carré d'environ 5 cm / 5 cm, déposer une à six doses de lotion selon l'étendue de la zone à traiter.

Appliquer le mouchoir sur la surface à traiter, puis jeter le mouchoir après usage.

6. LOCACID ® crème

Etendre une quantité de crème correspondant à un pois sur les lésions à traiter et maser légèrement jusqu'à pénétration complète.

7. LOCACID ® solution

Appliquer la solution du bout des doigts, quelques gouttes ayant été déposés dans le creux de la main.

8. RETACNYL ® crème

Etendre un pois de crème sur les lésions à traiter et masser légèrement du bout des doigts [38].

9. ANTIBIO-ABEREL ® tampon

Appliquer comme une compresse, sans frotter sur les lésions.

10. ANTIBIO-ABEREL ® Gel

Appliquer en léger massage du bout des doigts, jusqu'à pénétration complète du produit, ceci afin d'éviter la formation d'une pellicule de produit, un pois de gel suffit pour la surface du visage.

11. RETISOL ® crème

Etendre un pois de crème sur les lésions à traiter et masser légèrement du bout des doigts.

1.1.7. Efficacité clinique

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

1.2. Isotrétinoïne Topique :

1.2.1. Mécanisme d'action

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

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

Les études réalisées ne permettent pas de proposer un mécanisme d'action précis [109].

1.2.2. Indications :

L'isotrétinoïne est utilisée dans les indications suivantes [6] :

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

1.2.3. Formes galéniques et spécialités pharmaceutiques :

L'isotrétinoïne se présente sous forme de gel alcoolique dosé à 0,05 %. Il n'existe actuellement que deux spécialités commercialisées :

*ROACCUTANE ® gel

*ISOTREX ® gel

1.2.4. Mode d'emploi et posologie :

La posologie usuelle est de 1 à 2 applications par jour. Les premiers signes d'amélioration clinique apparaissent généralement dès la fin du premier mois de traitement, la durée moyenne du traitement est de trois mois [33].

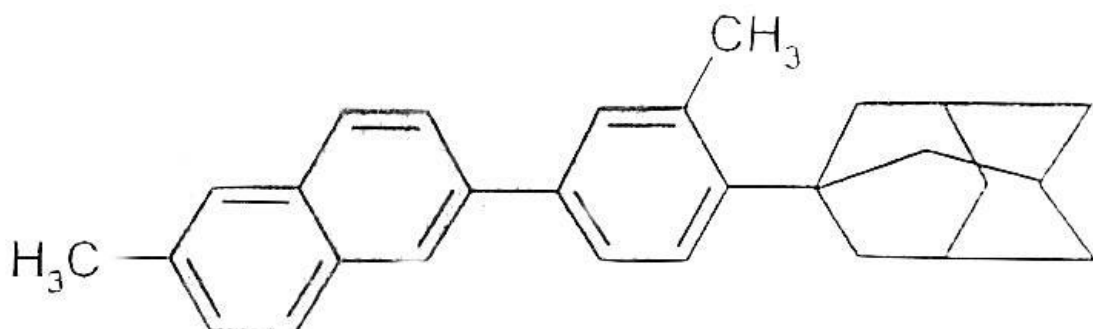
Les doses seront modulées en fonction de la sensibilité de chaque patient.

En cas d'irritation trop importante, on peut espacer les applications ou suspendre temporairement le traitement [35].

1.3. Adapalène :

1.3.1. Molécule :

L'Adapalène est un nouveau rétinoïde appartenant à la classe des différintes, sa structure chimique se présente comme suit :



1.3.2. Mécanisme d'action :

L'adapalène se lie de la même manière que la trétinoïne aux récepteurs nucléaires [76], c'est un agoniste sélectif des récepteurs à l'acide rétinoïque β et γ . L'adapalène possède une activité comédolytique et a également des effets sur les processus anormaux de kératinisation et de différenciation épidermique. Le mode d'action de l'adapalène semble être une normalisation de la cohésion des cellules de l'épithélium folliculaire, qui se traduit par une diminution de la formation des microcomédons [74].

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

1.3.3. Indications :

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

1.3.4. Formes galéniques et spécialités pharmaceutiques : [76]

Spécialités	DCI	Présentation
Différences® Lab. Sothéma	adapalène	Gel pour appl cutanée 0,1 % Tube 30 g

1.3.5. Mode d'emploi et posologie :

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

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

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

Une augmentation des quantités appliquées n'améliorerait ni l'activité ni la rapidité d'action du produit, mais pourrait provoquer rougeur, desquamation et inconfort [74].

1.3.6. Effets indésirables :

Une irritation réversible de la peau peut apparaître, disparaissant lorsque le traitement est interrompu ou les applications espacées. Une sensation de chaleur ou de léger picotement peut se produire après application.

1.3.7. Pharmacocinétique :

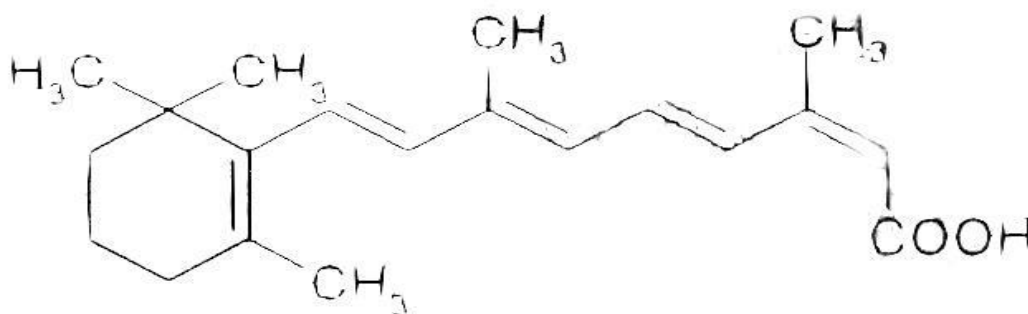
L'adapalène est faiblement absorbé par la peau (environ 4 % de la dose appliquée). Le métabolisme se fait principalement par O-déméthylation, hydroxylation, conjugaison ; son excrétion est observée par voie biliaire [76].

2. Les rétinoïdes oraux :

2.1. Isotrétinoïne orale :

2.1.1. Caractères physico-chimiques

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



Sa formule brute est : $C_{20}H_{28}O_2$, avec un poids moléculaire (PM) de 300,4.

L'isotrétinoïne se présente sous forme de poudre cristalline, jaune à orange pâle, pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans le chlorure de méthylène, peu soluble dans l'alcool. L'isotrétinoïne est sensible à l'air, à la chaleur et à la lumière, surtout en solution, pour cela sa conservation se fait en récipient étanche, à l'abri de la lumière, à une température ne dépassant pas 25°C [105].

2.1.2. Indications :

- Acnés ayant résisté à un traitement classique d'au moins 3 mois (traitement antibiotique en association avec des traitements locaux) [10].

- Acnés sévères (nodulokystiques et conglobata). L'isotrétinoïne est sans effet bénéfique sur les kystes constitués, qui doivent faire l'objet d'une exérèse complémentaire.

- Acnés fulminans, ici l'isotrétinoïne est utilisée à faible dose en association avec une corticothérapie par voie générale [75]. Les corticoïdes

sont prescrits à la dose de 0,5 à 1mg /kg /j et progressivement réduits dès amélioration significative (4^{ème} ou 6^{ème} semaine), pour être arrêtés en plusieurs mois. Ils sont rapidement efficaces sur les symptômes inflammatoires et les douleurs [37].

2.1.3. Mécanisme d'action :

Action sur la glande sébacée

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

Action au niveau de l'infundibulum du canal pilo-sébacé :

L'isotrétinoïne entraîne une diminution du nombre et de la cohésion des cornéocytes, une désorganisation des kératinocytes et des altérations des desmosomes [34]. L'hyperkératose folliculaire régresse, ce qui provoque une ouverture et l'expulsion des éléments rétentionnels.

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

Autres actions :

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

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

2.1.4. Formes galéniques et spécialités pharmaceutiques : [76]

Spécialités	DCI	Présentation
Roaccutane ® Lab. Roche Liste 1	isotrétinoïne	Caps 10 mg Bte 30 Caps 20 mg Bte 30

2.1.5. Posologie et mode d'emploi :

Par voie orale la posologie doit être comprise entre 0,5 et 1 mg /kg /j en fonction de la sévérité des lésions, de la topographie (1 mg/kg/j en cas d'atteinte du tronc) et de la tolérance. Cette posologie quotidienne peut être obtenue progressivement, afin de permettre une adaptation progressive à la survenue des effets secondaires cutanéomuqueux inéluctables [16].

La dose totale cumulative optimale recommandée par cure (une cure étant la durée pendant laquelle le patient reçoit un traitement continu) est de 120 à 150 mg/kg. Ce paramètre est très utile en pratique car il permet d'adapter la dose journalière à la situation clinique [1], il est calculé par la relation suivante :

$\text{Dose totale} = \frac{\text{Dose journalière} \times \text{nombre de jours}}{\text{Poids du patient}}$
--

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

Des posologies plus faibles, de l'ordre de 0,1 à 0,5 mg/kg/j peuvent être efficaces dans les formes d'intensité moyenne, mais exposent à des récurrences plus fréquentes [109].

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

La durée habituelle du traitement est de 4 à 6 mois. Mais les formes sévères peuvent nécessiter des traitements plus prolongés (10 à 12 mois) [1].

2.1.6. Conduite et surveillance du traitement :

➤ **Avant la prescription**

- Information du risque tératogène qui est la contre-indication absolue en cas de grossesse ou d'allaitement ou d'absence de contraception efficace [7].
- Remise d'une notice d'information.
- Signature d'un document concernant l'accord de soin et de contraception efficace concernant les femmes en âge de procréer (fig. 10)
- Evaluation du niveau de compréhension du risque tératogène et de la nécessité d'une contraception efficace et d'un suivi.
- Informer sur la nécessité de ne pas donner le traitement à une autre personne et à ne pas faire de don de sang.
- Information de consulter au plus vite en l'absence de règle et d'arrêter le traitement [16].
- Mise en place ou poursuite d'une contraception efficace et information de la patiente de la nécessité de poursuivre la contraception pendant toute la durée du traitement et la mois suivant l'arrêt du traitement.

Bilan : triglycérides, cholestérol total, transaminases, bêta HCG plasmatique qualitatif à faire le 2^{ème} ou le 3^{ème} jour des règles (femmes en âge de procréer).

NB : la prescription d'isotrétinoïne chez la femme en âge de procréer ne se fera qu'après un mois de contraception bien suivie et un contrôle de la négativité du test sérologique de grossesse, pratiqué au 2^{ème} ou 3^{ème} jour des règles et datant du test de grossesse et en tous cas 7 jours au plus tard après réalisation du test.

Formulaire d'accord

Je soussigné Mme ☐ Mlle ☐

Avoir pris connaissance de la tératogénécité de Roaccutane ® et m'engage à prendre les précautions qui en découlent, soit une contraception efficace un mois avant le début du traitement, pendant le traitement et un mois après l'arrêt du traitement.

Fait à :

Le :

Signature :

Fig. 10 : Formulaire d'accord de traitement par Roaccutane ®

➤ **En cours du traitement :**

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

➤ **A la fin du traitement :**

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

2.1.7. Efficacité clinique :

➤ **Chronologie des effets cliniques : [16]**

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

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

➤ **Aggravation de l'acné sous isotrétinoïne :**

L'instauration d'un traitement par isotrétinoïne peut s'accompagner de poussées d'acné, dont le degré de sévérité est très variable d'un malade à un autre. Certains peuvent avoir un caractère aigu et redoutable dont l'évolution semble échapper à toute thérapeutique. En schématisant, ces poussées comprennent trois grands stades de gravité croissante, relevant pour certains auteurs du même mécanisme étiopathogénique : poussées de lésions nodulokystiques et inflammatoires, lésions à type de granulomes pyogéniques, et enfin association à des signes systémiques pouvant réaliser le tableau d'une véritable acné fulminans. Si les facteurs prédictifs d'une telle évolution ne sont pas tous connus, certains paramètres semblent être d'authentiques facteurs de risque, à savoir : le sexe masculin, l'âge inférieur à 18 ans, le caractère récurrentiel de l'acné, la dose quotidienne d'isotrétinoïne égale ou supérieure à 0,5 mg/kg /j [65].

En tout état de cause et en raison du caractère parfois dramatique de ces poussées responsables de séquelles cicatricielles graves, l'ensemble de ces quatre facteurs doit être pris en compte avant la mise en route d'un traitement par isotrétinoïne [27].

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

anticollagénase et la stimulation des fibroblastes par le rétinoïde pourraient aboutir à la formation d'un tissu de granulation.

➤ **Acné résistant à l'isotrétinoïne et responsabilité des androgènes :**

L'acné est une affection hormonodépendante où le rôle des androgènes n'est plus à démontrer, qu'il s'agisse de l'enfant ou de l'adulte. Chez la femme cette hormonodépendance est illustrée par de nombreuses études, invoquant souvent la responsabilité des androgènes d'origine ovarienne. Les pathologies ovariennes sont elles-mêmes connues pour être une cause d'échec à tout traitement y compris à l'isotrétinoïne orale [28].

Chez l'homme, la littérature apporte des données peu cohérentes voire contradictoires. Dans quelques séries on trouve une augmentation significative des taux de testostérone par rapport à des groupes témoins. Pour d'autres il n'y aurait pas de différence significative entre les groupes acnéiques et les groupes témoins, qu'il s'agisse de la testostérone totale ou de la fraction libre, de la dihydrotestostérone, du sulfate de déhydroépiandrostérone, ou de la Sexual Hormon Binding globuline.

2.1.8. Optimisation du traitement par l'isotrétinoïne

➤ **Gestion des aggravations paradoxales**

Il est classique d'observer un " flare-up " modéré et transitoire au début d'un traitement par isotrétinoïne per os. Dans un faible nombre de cas, l'introduction du traitement s'accompagne d'une aggravation brutale et massive des lésions acnéiques, qui deviennent inflammatoires, nodulaires, douloureuses, extensives. L'état général est cependant conservé dans la plupart des cas et le tableau ne s'accompagne que rarement de signes

systemiques, tels qu'on les rencontre dans les acnés fulminans (fièvre, arthralgies, myalgies) [16].

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

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

➤ **Optimisation pharmacocinétique par l'isotrétinoïne micronisée :**

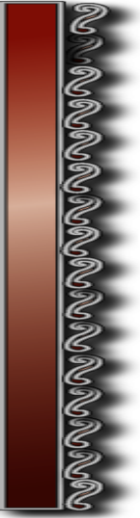
Une nouvelle formulation d'isotrétinoïne micronisée, possédant une meilleure biodisponibilité, notamment quelles que soient les conditions d'absorption (au cours d'un repas ou non), a été comparé aux formules utilisées actuellement. Une étude contrôlée multicentrique [98] réalisée en double insu a comparé la forme classique d'isotrétinoïne (1mg/kg/j réparti en 2 prises quotidiennement au cours d'un repas) à la forme micronisée (0,4mg/kg/j) prise à jeun. Trois cents patients présentant une acné sévère ont été inclus dans chaque groupe. La durée de l'étude était de 20 semaines. Aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes. La tolérance a été meilleure dans le groupe " isotrétinoïne micronisée ", tant au plan des effets secondaires cutanéomuqueux que de certains effets biologiques (hypertriglycémie) [97].

VIII. PERSPECTIVES DE NOUVEAUX RETINOÏDES :

La découverte puis la caractérisation des récepteurs nucléaires aux rétinoïdes ont permis la mise en évidence de plusieurs agonistes sélectifs. Le profil de liaison au(x) récepteurs et/ou aux hétérodimères permet une nouvelle définition des rétinoïdes. Les relations structure-affinité sont de mieux en mieux étudiées et permettent de définir de façon plus précise les rôles physiologiques respectifs des récepteurs nucléaires. Ainsi, les analogues sélectifs RAR β n'entraînent pas d'effet irritant.

Les agonistes RAR α inhibent la croissance des cellules néoplasiques. Les agonistes RAR γ seraient responsables des effets secondaires cutanés des rétinoïdes. On conçoit ainsi qu'une optimisation des traitements rétinoïdes sera la conséquence du développement de ces nouvelles molécules sélectives.

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



Deuxième Partie Enquête



I. BUT DU TRAVAIL.

Nous nous proposons de nous rapprocher des consultants acnéiques de certains cabinets de dermatologie de Rabat, ainsi que les consultants au sein des services de dermatologie de quelques hôpitaux publics de la capitale. Notre but étant d'analyser la place des rétinoïdes dans le traitement de l'acné.

II. METHODE ET MATERIEL D'ETUDE.

1. Méthode.

Il s'agit d'une étude rétrospective concernant des patients ayant consulté pour acné du mois d'Octobre 2005 au mois d'Octobre 2006, élaborée à partir d'une fiche d'enquête adressée à quelques médecins dermatologues de Rabat.

L'analyse des fiches d'enquête recueillies constitue la base de notre travail.

2. Matériel

Nous avons distribué la fiche d'enquête aux dermatologues des cabinets et services suivants :

- 1) Le service de dermatologie – vénérologie du CHU Ibn Sina de Rabat.
- 2) Le cabinet de dermatologie –vénérologie du Docteur Bachir Lazrak.
- 3) Le service de dermatologie de la préfecture médicale de Rabat.
- 4) Le cabinet du Dr. Chafika Mrini
- 5) Le cabinet du Pr. Abdellah Yazidi
- 6) Le cabinet du Dr. Farida Bennouna Biaz
- 7) Le cabinet du Dr. Asma Skalli Bensouda

8) Le service de dermatologie du centre de diagnostic de la préfecture médicale de Hay Salam – Salé.

9) Le service de dermatologie – vénérologie de l'Hôpital militaire de Rabat.

Fiche d'enquête

Il s'agit d'une fiche établie en fonction des objectifs de notre enquête, et formulée de façon à obtenir un maximum de renseignements utiles pour définir la place des rétinoïdes dans le traitement de l'acné.

1. Nombre de consultation pour acné par an :

<10 10-20 20-30 >30 ans

2. Sexe :

	<30 %	30 %–60 %	>60 %
Femme			
Homme			

3. Age (en années) :

10-15 16-20 21-30 30-40 >40

4. Facteurs favorisants :

	oui	Non	Si oui lesquels
Cosmétiques			
Médicaments			

5. Localisation :

	<30 %	30 %–60 %	>60 %
Visage			
Dos			
Visage + Dos			
Visage + Tronc			

6. Type d'acné :

	<30 %	30 %–60 %	>60 %
Rétentionnelle			
Inflammatoire			
Mixte			
Sévère			

7. Ordre de prescription des rétinoïdes :

1^{ère} intention

2^{ème} intention

3^{ème} intention

8. Bilan demandé avant la prescription des rétinoïdes oraux :

9. Durée du traitement :

3 mois

6 mois

> 6mois

10. Traitement :

Local	Trétinoïne	Locacid® solution
		Locacid® crème
		Réatnyl® crème
		Rétisol® crème
		Effederm ®crème
		Effederm® solution
	Trétinoïne + Antibiotique	Stievamycine®doux
		Stievamycine® régulier
		Stievamycine® forte
	Isotrétinoïne	Isotrex® gel
	Adapalène	Différine® gel
Général	Isotrétinoïne	Roaccutane®caps
		Orotrex® caps
		Curacné® caps

11. Effets secondaires :

		1	2	3	4	5	6	7	8	9
Rétinoïdes topiques	Irritation dermique									
	Sécheresse des muqueuses									
	Tératogénéicité									
Rétinoïdes oraux	Tératogénéicité									
	Prurit									
	Conjonctivite									
	Epistaxis									
	Arthralgies									
	Myalgies									
	Desquamation palmo- plantaire									
	Sécheresse des muqueuses									
	Atteinte hépatique									

12. Evolution de l'acné sous rétinoïdes :

Bonne

Récidives

Résistances

III. RESULTAT :

Tableau I : résumé des fiches d'enquête

		1	2	3	4	5	6	7	8	9
Nombre de consultations /an		>30	>30	>30	>30	>30	>30	>30	>30	>30
Sexe	Féminin	30 %-60 %	30 %-60 %	30 %-60 %	30 %-60 %	30 %-60 %	>60 %	30 %-60 %	>60 %	>60 %
	Masculin	<30 %	30 %-60 %	<30 %	30 %-60 %	30 %-60 %	<30 %	<30 %	<30 %	<30 %
Age (en années)		21-30	21-30	21-30	16-20	16-20	16-20	21-30	21-30	16-20
Facteurs déclenchants	Cosmétiques	Oui	Non	Oui	Non	Non	Oui	Oui	Non	Oui
	Médicaments	Oui	Non	Non	Oui	Non	Non	Oui	Non	Oui
Localisation	Visage	>60 %	>60 %	>60 %	60 %	>60 %	>60 %	>60 %	>60 %	>60 %
	Dos	<30 %	30 %-60 %	30 %-60 %	30 %-60 %	30 %-60 %	>60 %	30 %-60 %	—	<30 %
	Visage+Dos	30 %-60 %	30 %-60 %	30 %-60 %	30 %-60 %	30 %-60 %	>60 %	>60 %	30 %	30 %
	Visage+Tronc	—	30 %-60 %	<30 %	30 %-60 %	30 %-60 %	<30 %	>60 %	—	—
Type d'acné majoritaire		Mixte	Mixte	Mixte	Mixte	Rétentionn-elle	Mixte	Inflammat oire	Inflamma toire	Inflamma toire
Ordre de prescription		2 ^{ème} intention	3 ^{ème} intention	2 ^{ème} intention	3 ^{ème} intention	2 ^{ème} intention	2 ^{ème} intention	2 ^{ème} intention	3 ^{ème} intention	2 ^{ème} intention
Durée d'utilisation		>6 mois	6 mois	3 mois	6 mois	>6 mois	6 mois	6 mois	6 mois	6 mois

NB : Les chiffres de 1 à 9 font références aux neuf dermatologues consultés.

1. Nombre de consultations pour acné par an.

La totalité des fiches rapportent un nombre de consultations supérieur à 30 cas par année entre Octobre 2005 et Octobre 2006.

2. Sexe.

Pour ce qui est des consultants du sexe féminin, elles représentent un taux supérieur à 60 % chez trois dermatologues, et un taux compris entre 30 et 60 % chez six autres.

Les consultants de sexe masculin représentent quand à eux un taux inférieur à 30% chez six dermatologues, et un taux compris entre 30 et 60 % chez trois autres.

3. Age.

Nous avons constaté que chez quatre dermatologues la majorité des patients sont âgés de 16 à 20 ans, tandis que chez les cinq autres la majorité est âgée de 21 à 30 ans.

Nous en concluons donc que 44,4% de nos patients ont entre 16 et 20 ans et 55,6 % ont en entre 21 et 30 ans.

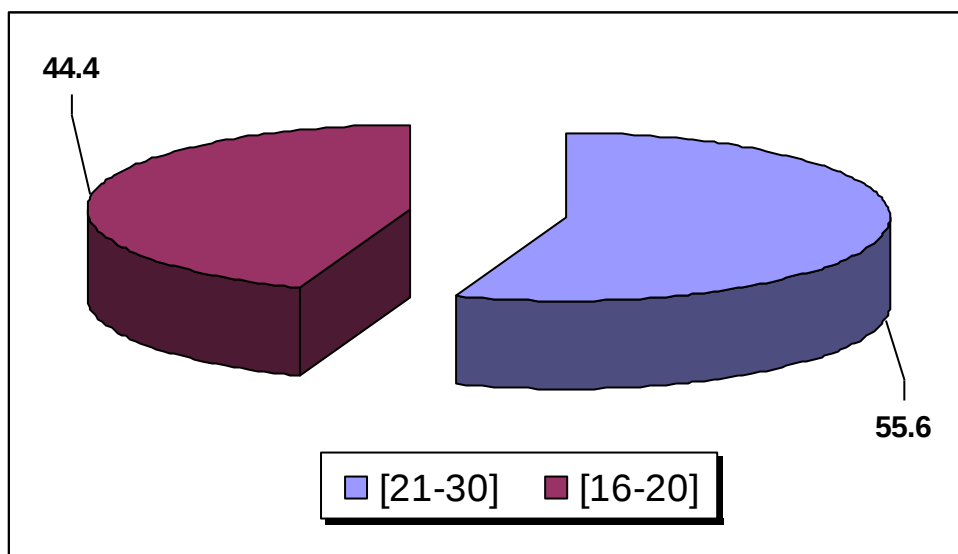


Figure N°1 : Répartition de l'acné par âge.

4. Facteurs favorisants ou déclenchants.

Six des dermatologues questionnés ont rapporté la notion de prise médicamenteuse ou application de cosmétiques comme facteur déclenchant de l'acné chez certains de leurs patients, alors que trois n'ont jamais rencontré pareils cas.

5. Localisation.

La grande majorité des cas ont présenté une acné du visage avec un taux supérieur à 60 % par rapport à l'ensemble des consultants.

En deuxième position vient l'atteinte simultanée du visage et du dos.

L'atteinte du dos seul et celle du tronc est retrouvée dans une bien moindre proportion.

6. Type d'acné.

Le type d'acné le plus souvent rencontré est l'acné mixte avec un taux supérieur à 60 % chez cinq dermatologues.

L'acné inflammatoire est très fréquente chez trois dermatologues.

L'acné rétentionnelle n'est majoritaire que chez un seul dermatologue, quand à l'acné sévère elle n'est jamais retrouvée en tête de course.

Tout cela nous pousse à dire que l'acné mixte prédomine avec 55,5 %, l'acné inflammatoire avec 33 % et l'acné rétentionnelle avec 11,5 %.

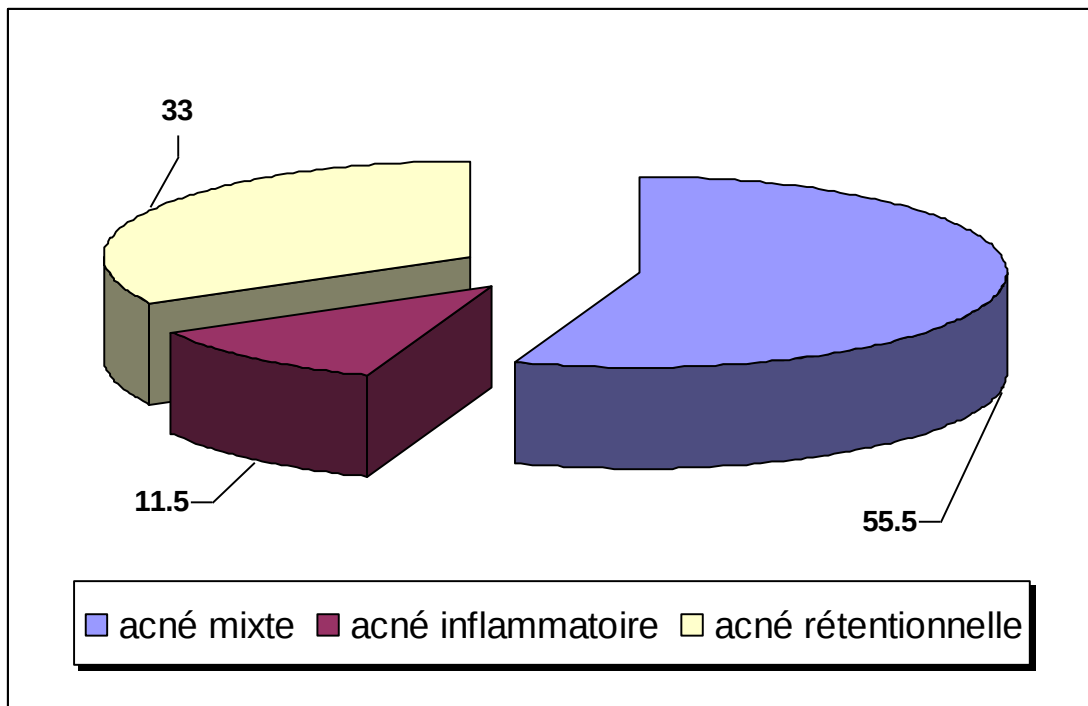


Figure N°2 : Répartition de l'acné par types.

7. Ordre de prescription des rétinoïdes.

Aucun des dermatologues en question ne prescrit les rétinoïdes oraux en première intention. En effet, cinq les prescrivent en deuxième intention et trois ne les privilégient qu'en troisième intention c'est à dire en dernier recours.

8. Bilan demandé avant la prescription des rétinoïdes.

Tous les dermatologues sollicités prescrivent en guise de bilan prétraitement :

- Un bilan hépatique complet.
- Un bilan lipidique complet.
- BHCG chez les jeunes femmes.

Les femmes en âge de procréer sont mises sous contraception.

9. Durée du traitement.

Dans notre étude, cinq dermatologues prescrivent les rétinoïdes oraux pendant une période de 6 mois, deux les prescrivent pour une période supérieure à 6 mois et un seul pendant 3 mois.

10. Traitement.

Tableau II : Principales spécialités de rétinoïdes utilisées

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Locacid® sol	+		+	+	+	+			+
Locacid® crème	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Rétacnyl ® crème	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Rétisol® crème	+	+	+	+	+	+	+		
Effederm® crème									
Effederm® sol									
Stievamycine® doux		+	+	+	+	+			+
Stievamycine® régulier		+	+	+	+				
Stievamycine® forte		+	+	+	+		+		
Isotrex ® gel	+	+		+	+	+	+		+++
Différine® gel	+++	+	+	++	+	+++	+	+	
Roaccutane® caps	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Orotrex® caps	+	++	+++	+	+	+++	+	+	+
Curacné®caps	+	+	+	+	+	+	+		

NB : les numéro 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 et 9 font référence aux neuf dermatologues consultés.

▪ Pour la Trétinoïne topique, seuls Effederm® solution et Effederm® crème ne sont pas prescrits.

▪ Pour la Trétinoïne + Antibiotique, la Stievamycine® est prescrite sous toutes ses formes.

▪ Pour l'Isotrétinoïne topique, L'Isotrex® gel est largement prescrit par tous les dermatologues de notre étude.

▪ L'Adapalène dont la spécialité est le Différine® gel est très largement prescrit, il est même le rétinoïde de choix pour les dermatologues numéro 1, 4 et 6.

▪ L'Isotrétinoïne orale est prescrite sous toutes ses spécialités, mais nous notons une nette préférence pour l'Orotrex® caps vu son moindre coût.

11. Effets secondaires.

Le tableau ci-dessous montre les principaux effets secondaires induits par les rétinoïdes auxquels sont confrontés les dermatologues de notre étude.

Tableau III : Principaux effets secondaires des rétinoïdes.

		1	2	3	4	5	6	7	8	9
Rétinoïdes topiques	Irritation dermique	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	Sécheresse des muqueuses	-	+	+	+	+	+	+	+	+
	Tératogénécité	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Rétinoïdes oraux	Tératogénécité	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Prurit	-	+	-	-		+	+	-	-
	Conjonctivite	-	+	+	+	-	-	+	-	+
	Epistaxis	+	-	+	+	-	-	+	+	+
	Arthralgies	-	-	-	-	-	-	-	+	+
	Myalgies	-	-	-	-	-	-	-	+	+
	Desquamation palmo- plantaire	-	-	-	-	-	+	-	-	+
	Sécheresse des muqueuses	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	Atteinte hépatique	-	-	-	-	-	-	-	-	-

12. Evolution de l'acné sous rétinoïdes.

L'évolution est marquée par la guérison dans la majeure partie des cas. Les cas de résistance ou de récurrences sont retrouvés chez les malades ayant une mauvaise observance du traitement.

IV. DISCUSSION :

1. Age et sexe.

La première constatation qui s'impose est l'existence du nombre plus élevé de femmes qui viennent consulter, quand à l'âge, la tranche des 21-30 ans est prédominante avec 55,5 % des cas, vient ensuite la tranche des 16-20 ans avec près de 44 %, ceci confirme que l'acné est une dermatose de l'adulte jeune et de l'adolescent.

La prédominance du sexe féminin en consultation s'explique par le fait que les femmes sont plus préoccupées par leur image corporelle que les hommes. Une enquête d'un laboratoire français en 1990 a révélé également que les femmes consultent pour des acnés moins importantes que les hommes.

2. Facteurs déclenchants.

Dans notre étude, cinq des neuf dermatologues sollicités avaient parmi leurs patients des malades ayant présenté une acné suite à la prise de certains médicaments (dermocorticoïdes, antibacillaires, antiépileptiques, vitamines B1, B6 et B12), ainsi qu'à l'utilisation de certains cosmétiques.

Ceci rejoint les données de la littérature qui présentent certains médicaments et cosmétiques comme facteurs favorisant l'apparition d'acné.

3. Localisation et type d'acné.

L'acné à prédominance faciale est la plus fréquente comme le signale GROSSHANS et CHIVOT qui déclarent que l'acné siège au niveau du visage dans 99 % des cas, ceci est en accord avec notre étude (60%).

Dans notre étude, l'acné mixte est largement prédominante (62,5 %), vient en second lieu l'acné inflammatoire avec un taux près de 25 %.

4. Traitement.

Une fois le choix des rétinoïdes comme traitement est décidé, un bilan pré- thérapeutique est nécessaire. Dans notre étude ont été prescrits :

- Un bilan hépatique complet
- Un bilan lipidique complet
- BHCG chez les femmes en âge de procréer.

Le choix de la molécule, la durée et la voie d'utilisation découlent des considérations physiopathologiques et varient selon le degré et la topographie de l'acné.

Dans notre étude, les rétinoïdes ne sont jamais prescrits en première intention, ils le sont dans la majorité des cas en deuxième intention après l'échec des autres thérapeutiques , ce qui rejoint parfaitement les faits avancés par la littérature.

Selon le type d'acné, le médecin décide de la voie appropriée, c'est ainsi que pour l'acné mixte et sévère les dermatologues ont opté pour administrer un traitement par voie orale, l'acné rétentionnelle quand à elle relève plutôt d'un traitement local.

Les spécialités les plus couramment utilisées sont :

- Pour la Trétinoïne topique : Locacid ® solution, Locacid ® crème, Rétacnyl ® crème, Rétisol® crème.
- La bithérapie associant trétinoïne et antibiotique est également utilisée sous le nom de Stievamycine ® .

La Stievamycine® doux est la première à être prescrite, selon l'évolution de l'acné la Stievamycine ® régulière ou forte seront ultérieurement utilisés.

▪ L'Isotrétinoïne topique connue sous le nom d'Isotrex® gel est prescrite par six médecins sur neuf.

▪ Pour l'Isotrétinoïne orale, les trois spécialités disponibles dans le marché marocain sont toutes prescrites (Roaccutane ®, Orotrex ®, Curacné ®) avec toutefois une nette préférence pour l'Orotrex ® car le moins chère.

▪ Le Différine ® gel bénéficie d'une grande popularité dans notre étude, en effet tous les dermatologues de l'étude affirment le prescrire largement.

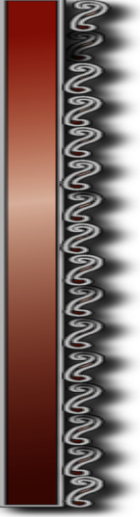
En ce qui concerne la durée du traitement, six médecins sur neuf prescrivent les rétinoïdes pour une durée maximale de 6 mois, ce qui correspond parfaitement aux données apportés par la littérature.

5. Evolution de l'acné sous rétinoïdes.

La tendance générale est de l'amélioration nette au bout de 3 mois de traitement. Le maintien du même traitement est la règle après le premier contrôle, avec possibilité d'augmentation des doses.

Quand aux effets secondaires, tous les dermatologues de notre étude ont rapporté la notion d'irritation dermique et de sécheresse des muqueuses comme effet secondaire à l'utilisation des rétinoïdes topiques et oraux. Le prurit, la conjonctivite, l'épistaxis, les arthralgie et myalgies sont moins rencontrés.

Pour ce qui est de l'atteinte hépatique qui constitue l'effet secondaire le plus redoutable des rétinoïdes, il a été constaté seulement par deux des neuf médecins de notre étude, les patients en question ont vu leur traitement arrêté.



Conclusion



CONCLUSION :

Les rétinoïdes sont une famille de molécules naturelles ou synthétiques qui dérivent de la vitamine A naturelle ou rétinol. Le développement de l'acide rétinoïque topique dans le traitement de l'acné, puis la mise de l'isotrétinoïne et des rétinoïdes aromatiques actifs per os, a fait progresser de manière très significative la prise en charge des formes les plus sévères d'acné. La découverte des récepteurs nucléaires aux rétinoïdes a permis de progresser dans la compréhension du mécanisme d'action physiologique des rétinoïdes naturels et donne lieu actuellement au développement de plusieurs molécules agonistes de synthèse de ces récepteurs, certaines ayant un profil différenciant particulièrement intéressant en thérapeutique anticancéreuse.

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

L'enquête donne un aperçu des habitudes de prescription des rétinoïdes en milieu hospitalier et dans le secteur privé.

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

Des points sont à relever. En premier, il semble qu'il y ait une nette prédominance du sexe féminin en consultation avec un taux supérieur à 60%, cela s'explique par le fait que les femmes sont plus préoccupées par leur image corporelle que les hommes, quand à l'âge, la tranche des 21-30 ans est prédominante avec 55,5 % des cas, vient ensuite la tranche des 16-20 ans avec près de 44 %, ceci confirme que l'acné est une dermatose de l'adulte jeune et de l'adolescent.

Les rétinoïdes qu'ils soient oraux ou topiques servent à traiter plusieurs types d'acné, dont l'acné mixte et inflammatoire qui constituent les formes les plus courantes dans notre enquête, en effet leurs taux dépassent les 55%.

Grâce aux études de tératogénécité, les prescripteurs restent informés du risque potentiel des rétinoïdes sur le fœtus, c'est la raison pour laquelle ils sont contre-indiqués chez la femme enceinte, et nécessitent une contraception efficace chez la femme en période d'activité génitale.

Outre la notion de tératogénécité, celles d'irritation dermique et de sécheresse des muqueuses ont été rapportées comme effets secondaires indésirables à l'utilisation des rétinoïdes, sans oublier l'atteinte hépatique qui bien qu'étant rare, elle constitue l'effet secondaire le plus redouté et le plus grave des rétinoïdes.

Avant d'instaurer un traitement par rétinoïdes, il est primordial d'effectuer un bilan préthérapeutique afin de prévenir les effets indésirables qui peuvent en découler.

Quand aux molécules utilisées, il ressort une nette préférence des anciennes (trétinoïne et isotrétinoïne) face aux nouvelles, car bien connues et très étudiées même si l'Adapalene commence à gagner de plus en plus de terrain et bénéficie d'une grande popularité auprès des dermatologues.

Une bithérapie associant trétinoïne et antibiotique, commercialisée sous le nom de Stievamycine ® n'est pas à exclure.

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

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

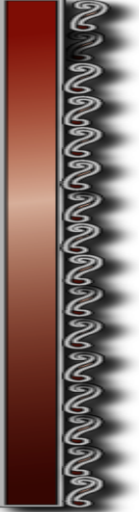
Les cas de résistances ou de récurrences sont retrouvés chez les patients ayant une mauvaise observance du traitement.

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

Les connaissances acquises ces dernières années sur les effets biologiques des rétinoïdes et sur leurs mécanismes d'action moléculaire ouvrent de réelles perspectives en cancérologie.

Cependant, ces produits ne sont pas faciles à manipuler, puisqu'elles posent énormément de problèmes au niveau de la pharmacovigilance, à cause de leurs multiples effets secondaires, qui sont parfois graves, et dont l'effet le plus spectaculaire est l'effet tératogène potentiel. Cet effet indésirable grave impose des conditions très strictes quand à la concentration et à la surveillance de la survenue d'une éventuelle grossesse sous traitement.

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



Bibliographie



- 1. AMINA R.**
Place des rétinoïdes dans le traitement de l'acné.
Thèse Méd., Rabat, 2002, n°67.
- 2. AFSSAPS.**
Traitement de l'acné par voie générale: argumentaire.
Ann Dermatol Venereol 1999 ; 126 : 224-31.
- 3. APFEL C, CRETIAZ M, SIEGENTHALER G.**
Synthetic retinoids: differential binding to retinoic acid receptors.
Karger 1991; 110-120.
- 4. AUFFRET N.**
L'acné aujourd'hui : Qui de neuf ?
Presse Méd 2000 ; 29 :1091-7.
- 5. AUFFRET N.**
Quoi de neuf en physiopathologie dans l'acné ?.
Ann Dermatol Venereol 2003 ; 130 : 101-106.
- 6. AUFFRET N.**
Traitement de l'acné.
Revue du praticien : 1993 ; Vol.18, N° 43 ? P. 2339-2343.
- 7. AUTRET E, RADAL M, JONVILLE-BERA A P, GOEHRS J M.**
Isotrétinoïne chez la femme en age de procéder : insuffisance de suivi
des recommandations de prescription.
Ann. Dermatol. Venereol. 1997, 124: 518-522.
- 8. BART STAELS.**
Regulation of lipid and lipoprotein metabolism by retinoids.
J Am Acad Dermatol 2001; 31: 124-127.
- 9. BENAZZI M, PAPINI M, GRILLI- CLCILIANI E.**
Effeti della somministrazione per orale retinoïde aromatico RO, 109359 su
di alcune dermopathie.
Annalis tral derm.Clin. Sper : 1979 ; Vol. 33, P. 259-268.

- 10. BENZEKRI L, LOCHE F SANS B, BAZEX J.**
Folliculite disséquante du cuir chevelu.
Ann Dermatol Venereol 2003 ; 130 : 1154-5
- 11. BENABED K.**
Thérapeutique de l'acné, Acquisitions nouvelles.
Thèse Pharm .Rabat, 1996 ; n° 52.
- 12. BERBIS PH, HESSES, PRIVAT Y.**
Rétinoïdes-Editions techniques.
Encyl. Mèd. Chir (Paris-France), Dermatologie, 12-902-A 10, 1993 ; P. 6-11.
- 13. BERBIS P.**
Rétinoïdes.
Encycl Méd Chir, Dermatologie 98-938-A-10, 2001 ; 14 P.
- 14. BERBIS Ph, BUN H, AL MALLAH NR, DURAND A, ROGNIN C, GEIGER JM, PRIVAT Y.**
Residual plasma concentration of acitretin and its metabolite after chronic administration.
Dermatologica 1988; 177: 244-6.
- 15. BERBIS P.**
Ostéoporose induite par les rétinoïdes?.
Ann Dermatol Venereol 2002 ; 129 : 459-61.
- 16. BERBIS P.**
Traitement des acnés sévères.
Ann Dermatol Venereol 2003 ; 130 : 136-141.
- 17. BERBIS P.**
Acitrétine.
Ann Dermatol Venereol 2001; 128: 737-45.
- 18. BERECZ M, RACZ, IMREGH E .**
Results of oral retinoid therapy in different forms of psoriasis.
Retinoids: Advances in basic research and therapy.
Orfanos ed, Spriger, Berlin: 1981; P. 433-434.

- 19. BILLONI N, GAUTIER B, MAHE Y F, BERNARD BA.**
Expression of retinoid nuclear receptor superfamily members in human hair follicles and its implication in hair growth.
Acta Derm Venereol 1997; 77: 350-355.
- 20. BLANER W S, OLSON J A.**
Retinol and retinoic acid metabolism.
Raven Press, New York, 1994, 229-255.
- 21. BOLLAG W, OTT F .**
Therapy of actinic keratoses and basal cell carcinomas with local application of vitamin A acid. Cancer.
Chem. Report: 1971; part I, Vol. 55, P. 59.
- 22. BOLLAG W, GEIGER J M.**
The development of retinoids in dermatology. Retinoid therapy, (Cunliffe W. J Miles A. J eds).
Lancaster MTP, Press: 1984; P. 1-7.
- 23. BONARDEAUX C., DE LA BRASSIENNE M.**
Pharma-clinics. Le médicament du mois : l'adapalène
Revue médicale de Liège. [Rev. Méd. Liège.]
Université de Liège Belgique, 1998, Vol 53, N° 2, pp. 109-110.
- 24. BRINDLEY CJ.**
Overview of recent clinical pharmacokinetic studies with acitretin.
Dermatologica 1989; 178: 79-87.
- 25. BURGE S M, WILKENSON J D.**
The use of TIGASON® (étretinate) in Darier's disease. Retinoid therapy (Cunliffe WJ, Miles A.J ed).
Lancaster MTP. Press: 1984; P. 61-62.
- 26. CARTRON L, DIFFERT C ET AL.**
Traitement antiséborrhéique prolongé par isotrétinoïne responsable d'effets secondaires osseux : à propos d'un cas.
Nouv Dermatol 2000 ; 19 : 258-259.
- 27. CHARLES N. ELLIS, KENT J.**
Used and complications of isotretinoin therapy.
J Am Acad Dermatol 2001; 45: 5150-7.

- 28. CHASPOUX C, LEHUCHER-CEYRAC D, MOREL P, LEFRANCQ II, BOUDON P, FIET J, VEXIAUX P.**
Acné de l'homme résistant à l'isotrétinoïne et responsabilité des androgènes: 9 cas, implications thérapeutiques.
Ann Dermatol Venereol 1999 ; 126 : 17-9.
- 29. CHERKAOUI B.**
Importance des vitamines A,E et C en cosmétologie.
Officinal : 2001 ; N°26, P.40
- 30. CHIVOT M.**
Traitements de l'acné : les associer pour un meilleur résultat.
La revue du praticien. Médecine générale. [Rev, prat. Méd. Gén.]
Baillière Paris France 2006, N° 724-25, pp. 293-296.
- 31. CHIVOT M.**
Retinoid therapy for acne : A comparative review
American journal of clinical dermatology. [Am. J. clin.dermatol..]
Adis International Auckland. 2005, Vol. 6, N° 1, pp. 13-19.
- 32. CORDOLIANI F.**
Acné Fulminans.
Ann Dermatol Venereol 2002; 129: 89-92.
- 33. CROIZARD E.**
Les traitements et les soins d'hygiène chez l'acnéique.
Thèse Pharm., Université, Toulouse 3, 1996 ; n°96.
- 34. DALZIEL K, BARTONS S, MARKS R .**
The effects of isotretinoin on follicular and sebaceous gland differentiation.
Br. J. Dermato: 1987 Vol. 11, P. 317-323.
- 35. DANIEL F, DRENO B, CHIVOT M .**
Ralités thérapeutiques en dermato-vénéréologie.
Avril 1998 ; N° 77, P. 15-29.
- 36. DEGOS L.**
Traitement par différenciation des leucémies aiguës: effets de l'acide tout trans rétinique dans la leucémie aiguë promyélocytaire.
Nouv Rev Fr Hematol 1993 ; 35 : 193-195.

37. **DHAOUI M A, MEBAZZA A, DOSS N.**
Cellulite disséquante du cuir chevelu. Traitement par isotrétinoïne.
Ann Dermatol Venereol 2001 ; 128 : 688.
Di Giovanna J, Zech L, Ruddel M, Garrett G, Peck G.
Etretinate: Persistent serum levels after long term therapy.
Arch Dermatol 1989; 125: 246-51.

38. **DOROSZ**
Guide pratique des médicaments Dorosz, 18 ème édition 1998.

39. **DOS SANTOS AM VAILLANT C, PEDESPAN J M, FONTAN D, GUILLARD JM.**
Tratogénécité de l'isotrétinoïne.
Arch pédiatr 1998 ; 5 : 1046-7.

40. **DRENO B., BEYLOT C., CHIVOT M., CHOSIDOW O., PAWIN H., POLI F.**
Mise à jour d'un algorithme de traitement de l'acné.
Les nouvelles dermatologiques. [Nouv.drmatol..]
Groupe Liaisons Paris, 2006, Vol. 25, N° 5, pp. 344-345.

41. **FENAUX P, CHOMIENNE C.**
Thérapeutique des hémopathies malignes par l'acide tout trans rétinolique.
La presse médicale 1997 ; 26 : 1399–1405.

42. **FOGH K, VOORHEES JJ, ACTROM A.**
Expression, Purification, and binding properties of human cellular retinoic acid binding protein type I and type II.
Arch Biochem Biophys 1993; 300: 751-755.

43. **FRANCES C.**
Vitaminothérapie et dermatologie.
Concours médical : OCTOBRE 1986. Vol. 108, N° 37, P. 3089-3096.

44. **FUSHER G, DATTA S, VOORHEES JJ.**
Retinoic acid receptor gamma in human epidermis preferentially traps all trans retinoic acid as its ligand rather than 9-cis retinoic acid.
Invest Dermatol 1998; 110: 279-300.

- 45. GEORGE H ET AL.**
Retinoides Inhibit Squamous Cell Carcinoma Growth and Intracellular Communication.
Journal of Surgical Research 2002; 103: 183-189.
- 46. GOYETTE P, FENG CHEN C, WANG W, SEGUIN F, LOHNS D.**
Characterization of retinoic acid receptor deficient Kératinocytes.
J Biol Chem 200; 275: 16; 497-505.
- 47. GREKUN RC C, ELLIS C N, YOOR HEES J J .**
Retinoid in the treatment of psoriasis: Menotherapy and combination.
Dermatol Clinics: 1989; Vol. N° 3, P. 439-454.
- 48. GRUPPER C, BERRETTI B.**
Lupus erythematosus and etretinate.
Retinoid therapy (Cunliffe W.J, Miller A.J), Lancaster MTP, Press: 1984;
P. 73-82.
- 49. GUILLONNEAU M, JACQZ-AIGRAIN E.**
Teratogenicity of vitamin A and derivatives.
Archives de pédiatrie 1997; 867-943.
- 50. HANS TÖRMÄ.**
Interaction of isotretinoin with endogenous retinoids.
J Am Acad Dermatol 2001; 45: 143-149.
Heudes A M, Laroche L.
Atteinte musculaire au cours du traitement par isotrétinoïne.
Ann. Dermatol. Venereol. 1998; 125: 94-97.
- 51. HENNO A., HUA M.-T., DE LA BRASSIENNE M.**
Le médicament du mois Tarazotène 0,05-01
HRMLG. Revue médicale de Liège. [RMLG, Rev. Méd. Liège.]
Université de Liège Belgique, 2003, Vol. 58, N° 11, pp. 706-708.
- 52. IMPERATO M C GINLEY J, GAUTIER T, CAI L-Q, YEE B, EPSTEIN J, POCHI P.**
The androgen control of sebum production: Studies of subjects with dihydrotestosterone deficiency and complete androgen insensitivity.
J Clin Endocrin Metab 1993; 76: 524-8.

53. JAES J, LEYDEN.

A review of the use of combination therapies for the treatment of acne vulgaris.

J Am Acad Dermatol 2003; 49: 200-210.

54. JOHN MC LANE.

Analysis of common side effects of isotretinoin.

J Am Acad Dermatol 2001; 45: 188-194.

55. JOSEPH L.

Interactions of retinoid binding proteins and enzymes in retinoid metabolism.

Biochimica et Biophysica Acta 1999; 1440: 139-162.

56. JULIE BASTIEN.

Nuclear retinoic receptors and the transcription of retinoid-targetgenes.

Gene 2004; 328: 1-16.

**58. KASTNER P. KNIST A, MENDELSON C GARNIER JM ET AL
MURINE**

Isoforms of retinoic acid receptor gamma with specific patterns of expression.

Proc Natl Acad Sci USA 1990; 87: 2700.

59. KETTANI N.

Le guide pratique des médicaments au Maroc (GMM) : 1ère édition.

60. KLIGMAN A, FULTAN G, PLEWIG G.

Topical vitamin A acid in acne vulgaris.

Arch Dermatol 1969; 99: 469.

61. KOEPPPEL M C.

Acné: étiologie, diagnostic et traitement.

Impact internat Dermatologie ; N 16 : 1999.

La revue du praticien. Médecine générale. [Rev. Prat., Méd. Gén..] 2004, N° 643, pp. 275-280.

62. LASSUS A, ESKELINEN A.

Traitement of Reiter's disease with etretinate. Retinoids. New trends in research and therapy. Retinoid symp.

Saurat ed: 1985; P. 391-396.

- 63. LE DOZE F, DEFER G.**
Pharmacologie des rétinoïdes.
La Lettre du Pharmacologue 2000 ; 14 : 90-93.
- 64. LEGRAIN Y, TAIB A, MALOVIL E J.**
Les rétinoïdes à usage systémique en dermatologie.
Rev. Prat : 1990 ; N° 81, P.10-13.
- 65. LEHUCHER-CEYRAC D, CHASPOUX C, SULIMOVIC L, MOREL P, LEFRANCQ H.**
Aggravation de l'acné sous isotrétinoïne.
Ann Dermatol Venereol 1998 ; 125 : 496-9.
- 66. LEHUCHER-CEYRAC D., SAURAT JH.,**
Traitements généraux de l'acné, de la bonne utilisation des rétinoïdes.
Objectif peau : (Paris). [Object. Peau : (Paris).]
R and J Paris, 2004, Vol. 10 N° 73, pp. 109-113.
- 67. LEVINE N, MEYSKENS F .**
Topical vitamine A acid therapy for vutaneous metestasic melanoma.
Lancet: 1980; N°2, P. 224-226.
- 68. LE MOTTE P, KEIDEL S, APFEL C.**
Characterization of synthetic retinoids with selectivity for retinoic acid or retinoid X nuclear receptors.
Biochim Biophys acta 1996; 1289: 298-304.
- 69. LIPPMAN S, KESSLER J, MEYSKENS F.**
Retinoids as preventive and therapeutic anticancer agents (Part I).
Cancer Treat. Rep: 1987; N° 71? P. 3916405.
- 70. LI G, WALCH E, YANG X, LIPMANN SM, CLIFFORD JL.**
Cloning and characterization of the human retinoid X receptor alpha gene: conservation of structure with the mouse homolog.
Biochem Biophys Res comun 2000; 269: 54-57.
- 71. LOOK J ET AL.**
Marked resistance of RAR gamma deficient mice to the toxic effects of retinoic acid.
Am J Phisyol 1995; 269: 91-98.

- 72. MARTIN J, LOOKINGBILL, LEYDEN, CUNLIFFE, FRANKE W.**
Réalités thérapeutiques en drmato-vénérologie.
Septembre 1997; N° 70, P. 20-24.
- 73. MC NAMARA PJ, JEWELL RC, JENSEN BK.**
Food increases the bioavailability of acitretin.
J Clin Pharmacol 1988; 28: 1051-5.
- 74. MICHEL S, JOMARD A, DEMARCHEZ M.**
Pharmacology of adapalene.
Br J dermatol 1998; 139: 3-7.
- 75. MISERY L, PLANTIN P.**
Dermatite Séborrhéique.
Ann. Dermatol. Venereol 1997; 124: 30-36.
- 76. NAJIB KETTANI.**
MEDIKA: Le guide des médicaments au Maroc.
Editions Horizons ; 2001.
- 77. NAUDIN BARDOUIL I.**
Le traitement de l'acné par la vitamine A acide topique.
Thèse Pharm., Nantes, 1996 ; n° 96.
- 78. ONG D E, NEWCOMER M E, CHYTIL F.**
Cellular retinoids and glucocorticosteroid on protein and type IV collagen
synthesis in HAT-1080 (human basement membrabne forming) .
Dermatologica 1989; 179-14
- 79. ORFANOS C E.**
Current devlopment of retinoid therapy with 3 generations of drugs: non
aromatic, manoaromatic and polyaromatic retinoids.
Curr. Prob. Dermatol: 1985; Vol. 10, P. 38-62.
- 80. PARAVICINI W, BUSSLINGER A.**
Etretinate and isotretinoin, 2 retinoids with different pharmacokinetic
profiles.
Retinoid therapy,(Cunfille W.J, Miller A.J).
Lancaster MTP Press: 1984; P. 11-23.

- 81. PARAVICINI U .**
Pharmacokinetics and metabolism of oral aromatic retinoids.
Retinoids: Advances in basic research and therapy (orfanos ed), Springer,
Berlin: 1981; P. 13-20.
- 82. PARAVICINI U, STOCKEL K, MC NAMARA P, HANNI R,
BUSSLINGER A.**
On metabolism and pharmacokinetics of an aromatic retinoid.
Ann NY Acad Sci 1981; 359: 54-67.
- 83. PICHON V, THEISSEN O, LOEB JP.**
Coma acidocétosique mode de découverte d'une pancréatite aigue sévère
chez un patient non diabétique prenant de l'acitrétine.
Ann Fr Anesth Reanim 1996 ; 15 : 1230-1.
- 84. PILETTA P, JACONI S, SIEGENTHALER G, DIDIERJEAN L,
SAURAT J II.**
Topical glucocorticosteroids modulate the expression of CRABP I et II in
human skin differently.
Exp Dermatol 1994; 3: 23-28.
Pharmacopée européenne 2000.
- 85. QIANG Z, SCOTT A, MICHAEL L.**
Structural Basis of RXR-DNA interactions.
J Mol Biol 200; 296: 509.
- 86. RAY S.**
Pharmacokinetics of an aromatic retinoid Ro 10-9359 and its metabolite:
Ro 10-1670 and Ro 13-7592 in patients with Darier's disease.
Clin. Exp. Pharmac. Physiol : 1981 ; Vol.8, P. 674.
- 87. RIGOPOULOS D., IOANNIDES D., KALOGERONITROS D.**
Comparaison of topical retinoids in the treatment of acne
Clinics in dermatology. [Clin. Dermatol.].
Elsevier Science NY USA, 2004, Vol. 22, N° 5, pp.408-411.
- 88. ROLLMAN O, PHIL-LUNDIN I.**
Acitretin excretion into human breast milk.
Acta Derm Venereol 1990; 70: 487-90.

89. ROLLMANN O.

Retinoid concentration in skin, serum and adipose tissue of patients, treated with étretnate.

Br. J. Dermatol: 1983; Vol. 109, P.439-447.

90. SASSOLAS B, GUILLET G.

Peau et vitamines.

Objectif médical : Octobre 1991 ; N°88, P. 14-17.

91. SCHMUTZ J L, BARBAUD A, TRECHOT P H.

Traitement par acitrétine et consommation d'alcool : une association à risque.

Ann Dermatol Venereol 2001 ; 128 : 1269.

92. SCHMUTZ L, BARBAUD A, TRECHOT PH.

Amas sébacé folliculaire nasolabial: un nouvel effet secondaire de l'isotrétinoïne.

Ann Dermatol Venereol 2002; 129: 259.

93. SIGAL-NAHUM M, PERRIER F.

Rétinoïdes: Dérivés synthétiques de la vitamine A. Les vitamines :

Aspects métaboliques, génétiques, nutritionnels et thérapeutiques.

Munnich A, Ogeir H, Saudubray J.M ed : 1987 ; P. 21-32.

94. SIGAL M, AUFFRET N.

Rétinoïdes : Pharmacologie, effets biologiques, mécanisme d'action, et perspectives d'avenir.

Ann Dermatol Venereol: 1986; Vol. 113, P. 1109-1121.

95. SHARPE R, KADIN M, HARMOND D, IMER M, ANDERSON R.

Complete resolution of kaposi s sarcoma with etretinate therapy in a patient with mycosis fongoide.

J. AM.Acad. Dermatol: 1989; Vol. 20, N°6, P. 1123-1124.

96. STANDVEN A, TENG M, CHANDRARATNA R.

Lack of involvement of retinoic acid receptor alpha in retinoid induced skin irritation in hairless mice.

Toxical Lett 1997; 92: 231-240.

- 97. STRAUSS JS, LEYDEN JJ, LUCKY AW, LOOKINGBILL DP, DRAK LA, HANIFIN JM, Et Al.**
 Safety of a new micronized formulation of isotretinoin in patients with severe recalcitrant nodular acne : A randomized trial comparing micronized isotretinoin with standard isotretinoin.
 J Am Acad. Dermatol 2001; 45: 196-207.
- 98. STRAUSS JS, LEYDEN JJ, LUCKY AW, LOOKINGBILL DP, LA, HANIFIN JM, ET AL.**
 A randomized trial of the efficacy of a new micronized formulation versus. a standard formulation of isotretinoin in patients with severe recalcitrant nodular acne.
 J Am Acad Dermatol 2001; 45: 187-95.
- 99. SULTAN C, POUJOL N, GOBINET J.**
 Action moléculaire des androgènes.
 Ann Dermatol Venereol 2001 ; 128 : 257-259.
- 100. SUN S Y, LOTAN R.**
 Retinoic and their receptors in cancer developementand chemoprevention.
 Critical Reviews in Oncology Hematology 2002; 41: 41-55.
- 101. SZONDY Z, REICHER U, FESUS L.**
 Retinoic acid regulate apoptosis of T lymphocytes throught an interplay between RAR and RXR receptors.
 Cell Death Differ 1998; 5: 4-10
- 102. TAVAKKOL A, GRIFFITH CE, KEANE KM, PALMER RD, VOORHEES JJ.**
 Cellular localisation of mARN for cellular retinoic acid binding protein II and cuclear retinoic acid receptor gamma 1 in retinoic acid treated human skin.
 J invests dermatol 1992; 99: 146-150.
- 103. THIELITZ A., KRAUTHEIM A., GOLLNICK H.**
 Update in retinoid therapy of acne
 Dermatogic therapy. [Dermatol. ther.]
 Blackwell Oxford, 2006, Vol. 19, N° 5, pp. 272-279.

- 104. TORMA H, KARISSON T, MICHAELSSON G, ROLLMAN O, VAHIQUIST A.**
Decreased mRNA levels of retinoic acid receptor alpha, retinoic X receptor alapha and thyroid hormone receptor alpha in lesional psoriatic skin.
Acro Derm Venereol 2000; 80: 4-9.
- 105. Tsou H, Lee X, Si S, Peacocke M.**
Regulation of retinoicacid receptor expression in derma fibroblasts.
Exp Cell Res 1994; 211: 74-81.
- 106. VAHLQUIST A.**
Retinol Binding Proteins and the plasma tarnsport of etretinate (Ro 10-9359) in man.
Advences in basic research and therapy (orfanos Ed), Springer, Berlin: 1981; P.109-116.
- 107. VAN DITZHUIJSEN TJ ET AL.**
Sever hepatotoxic reaction with progression to cirrhosis after use of a novel retinoid (acitretin).
J Hepatol 1990; 11: 185-188.
- 108. VIDAL.**
Dictionnaire, Edition Vidal, 2006.
- 109. WEIGAND U W, CHOU RC.**
Pharmacokinetics of acitretin and étrétinate.
J Am Acad Dermatol 1998; 39: 525-533.
- 110. ZANE LEE T.**
Acne maintenance therapy: Expanding the role of topical retinoids?
Archives of dermatology. [Arch. Deratol.].
American Medical Association Chicago USA 2006, Vol. 142, N° 5, pp. 638-640.