

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2004

N°144

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Qualification en Dermatologie-Vénérologie

par

Madame Gwénaëlle WALLON-DUMONT

né le 27 juin 1974

à Paris XIV

Présentée et soutenue publiquement le 30 novembre 2004

SPÉCIFICITÉS DE L'ACNÉ DE LA FEMME

Présidente du jury et directrice de thèse : Madame le Professeur Brigitte DRENO

A Madame le Professeur Brigitte DRENO

Vous m'avez guidée pendant cinq ans jusqu'à cette thèse dont vous m'avez proposé le sujet et que j'ai eu beaucoup de plaisir à travailler avec vous. Vous m'avez fait confiance en me confiant ce sujet de travail qui vous tenait particulièrement à cœur et m'avez guidée dans sa réalisation avec la patience et la rigueur qui sont vôtres.

Vous avez également encadré mes stages de dermatologie et j'ai pu apprécier la qualité de votre enseignement. Vous me faites l'honneur de me demander de vous accompagner pendant deux ans dans l'immense travail que vous fournissez : j'en suis très fière et très heureuse. Merci.

A Monsieur le Professeur Jean-François STALDER

Vous avez accompagné ma formation de dermatologue pendant ces cinq (!) ans d'internat par votre présence et votre enseignement. Vous me faites l'honneur de me proposer un clinicat pour ces deux prochaines années. Soyez assuré que je tacherai d'honorer la confiance que vous m'accordez. Soyez sincèrement remercié d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse.

A Monsieur le Professeur P. LOPES

Dans une pathologie comme l'acné de la femme, gynécologues et dermatologues sont amenés à coopérer.

Vous me faites l'honneur de participer au jury de cette thèse, je vous en suis très reconnaissante.

A Madame le Docteur Sonia MARQUES (avec un "S" !!!)

Toi, Sébastien, Amir, Claire, Gaëlle et Brigitte Milpied avez égayé mon dernier semestre dans le service ! J'ai pu apprécier vos larges compétences et votre talent pour partager votre savoir dans une ambiance toujours chaleureuse. Je suis très heureuse que tu aies accepté d'être présente dans ce jury, en tant que dermatologue confirmée et intéressée par la pathologie acnéique mais aussi, j'espère, en tant qu'amie.

Ta présence dans ce jury est pour moi une joie.

Aux internes de dermatologie, qui commencent ou qui finissent,

Au Dr Héry : merci d'avoir guidé mes premiers pas et de m'avoir transmis, j'espère, un peu de votre sens clinique ! Bonne retraite bien méritée !

Un merci très spécialement à Madame le Docteur Christelle VOLTEAU (Département de biostatistique) pour la réalisation statistique de ce travail.

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	page 2
SOMMAIRE	page 5
<u>I-INTRODUCTION</u> (présentation de l'objectif de la thèse).....	page 11
<u>A- RAPPEL SUR L'ACNE</u>	page 11
1-Epidémiologie	page 11
2-Physiopathologie	page 12
2-1-Hyperséborrhée.....	page 12
2-2-Comédogénèse.....	page 13
2-3-Prolifération bactérienne.....	page 15
2-4-Inflammation.....	page 16
2-5-L'acné : un phénomène androgéno-dépendant ?.....	page 18
3-Lésions élémentaires	page 18
3-1- rétentionnelles.....	page 19
3-2-inflammatoires.....	page 19
3-3-cicatrices.....	page 19
4-Les différentes formes cliniques	page 20
4-1-Acné juvénile polymorphe.....	page 20
4-2- Acné du nouveau-né et du nourrisson.....	page 20
4-3- Acné infantile.....	page 20
4-4-Acné prépubertaire.....	page 20
4-5-Acnés tardives.....	page 21
4-6-Acnés graves.....	page 21
4-6-1- Acnés nodulaires.....	page 21
4-6-2- Acné fulminans.....	page 21
4-6-3- Acné conglobata.....	page 22
4-7-Acnés induites.....	page 21
4-8-Acnés de la femme adulte.....	page 22
5-Traitements	page 22
5-1-Introduction.....	page 22
5-2-Traitements locaux.....	page 23
5-2-1-Antibiotiques locaux.....	page 23

5-2-2-Peroxydes de Benzoyle.....	page 23
5-2-3-Rétinoïdes locaux.....	page 23
5-2-4-Acide azélaïque.....	page 24
5-2-5-Nicotinamide.....	page 24
5-2-6-Alpha-hydroxyacide.....	page 24
<i>5-3-Généraux</i>	page 24
5-3-1-Antibiotiques.....	page 24
5-3-2-Isotrétinoïne.....	page 25
5-3-3 –Hormonothérapies.....	page 26
5-3-3-1 : Estroprogestatifs.....	page 26
5-3-3-2 : Antiandrogènes.....	page 27
- Acétate de cyprotérone.....	page 27
- Spironolactone.....	page 28
- Flutamide.....	page 29
5-3-4-Sels de Zinc.....	page 30
<i>5-4- Indications thérapeutiques</i>	page 30
5-4-1- Traitements locaux.....	page 30
5-4-2- Traitements généraux.....	page 30
5-4-3-Algorithme de traitement de l'acné.....	page 30
<u>B-L'ACNE DE LA FEMME</u> :.....	page 32
1-Caractéristiques épidémiologiques	page 32
1-1- <i>Une entité récente</i>	page 32
1-2- <i>Répartition par âge des patients acnéiques</i>	page 32
2-Physiopathologie	page 33
2-1- <i>Rôle des androgènes</i>	page 33
2-2- <i>Rôle du stress</i>	page 34
2-3- <i>Influence des soins cosmétiques</i>	page 35
3-Spécificités cliniques	page 36
4-Diagnostic différentiel	page 36
4-1- <i>Acné signe d'une endocrinopathie</i>	page 36
4-2- <i>Acnés exogènes</i>	page 37
4-3- <i>Acnés médicamenteuses</i>	page 37
4-4- <i>Acnés physiques</i>	page 38
4-5- <i>Acné rosacée</i>	page 38

4-6-Folliculites superficielles.....	page 38
4-7-Dermite péri-orale.....	page 38
4-8-Autres.....	page 38
5-Bilan hormonal	page 39
6-Spécificités du traitement de l'acné de la femme.....	page 39
7-Retentissement psychologique, qualité de vie.....	page 39
<u>II- ETUDE RETROSPECTIVE, OBJECTIF</u>.....	page 41
1-Etude rétrospective.....	page 41
2-Objectif.....	page 41
<u>III-ETUDE : MATERIELS ET METHODES</u>.....	page 42
<u>IV-RESULTATS</u>.....	page 44
1- Caractérisation de la population étudiée.....	page 44
1-1-Age des patientes.....	page 44
1-2- Poids moyen.....	page 44
1-3- Activité professionnelle.....	page 44
1-4- Utilisation d'un contraceptif oral.....	page 44
1-5- Antécédents familiaux d'acné.....	page 44
1-6- Age moyen des premières règles.....	page 45
1-7- Existence d'une endocrinopathie associée.....	page 45
1-8- Réalisation de soins cosmétiques.....	page 45
2-Evolution de l'acné	page 46
2-1-Age de début.....	page 46
2-2-S'agissait-il de formes pré-pubertaires ?.....	page 46
2-3-Ancienneté de l'acné.....	page 46
2-4-Facteurs favorisants.....	page 46
3-Traitements antérieurs	page 47
3-1- Nombre de traitements généraux.....	page 47
3-2- Fréquence des différents traitements généraux.....	page 48
3-3- Nombre de traitements locaux.....	page 48
3-4-Fréquence des différents traitements locaux.....	page 49
4-Caractéristiques cliniques de l'acné	page 49
4-1-Séborrhée.....	page 49

4-2-Lésions rétentionnelles et inflammatoires.....	page 49
4-3-Atteinte extra-faciale.....	page 50
4-4-Fréquence et type de cicatrice.....	page 51
4-5- Quelques illustrations.....	page 52
5- Prescription à notre consultation	page 54
5-1-Nombre moyen de traitement prescrit.....	page 54
5-2-Type de traitement général prescrit.....	page 54
5-3-Type de traitement local prescrit.....	page 55
6-Suivi des patientes	page 55
6-1-Durée moyenne de suivi.....	page 55
6-2-Nombre moyen de lignes thérapeutiques prescrites.....	page 55
6-3-Type de traitement prescrit au cours du suivi.....	page 56
6-4-Réponse aux traitements prescrits.....	page 56
6-5-Tolérance des traitements prescrits.....	page 57
<u>V-DISCUSSION</u>	page 59
1-Epidémiologie	page 59
1-1-Fréquence.....	page 59
1-2-Répartition mondiale.....	page 60
1-3-Age.....	page 60
2-Terrain, Antécédents	page 61
2-1-Classe sociale, profession.....	page 61
2-2-Poids.....	page 61
2-3-Utilisation de cosmétiques.....	page 62
2-4-Antécédents familiaux.....	page 63
3-Evolution de l'acné	page 63
3-1-Age des premières règles.....	page 63
3-2-Date d'apparition, acné pré ou post-pubertaire ?.....	page 63
3-3-Ancienneté de l'acné.....	page 64
3-4-Acné persistante ou à début tardif ?.....	page 64
4-Facteurs favorisants ou étiologiques	page 65
4-1-Stress.....	page 65
4-2-Phase prémenstruelle.....	page 65
4-3-Soleil.....	page 66
4-4-Alimentation.....	page 66

4-5-Médicaments.....	page 67
5-Caractéristiques cliniques de l'acné	page 67
5-1-Lésions rétentionnelles ou inflammatoires ?.....	page 67
5-2-Hyperséborrhée	page 67
5-3-Sévérité de l'acné.....	page 67
5-4-Localisation.....	page 68
5-5-Atteintes extra-faciales.....	page 68
5-6-Présence et type de cicatrices.....	page 69
6-Signes associés : signes d'hyperandrogénie.....	page 69
7-Retentissement psycho-social.....	page 70
8-Etiologies.....	page 71
8-1-Stress.....	page 71
8-2-Cosmétiques.....	page 73
8-3-Hyperandrogénie.....	page 73
9-Explorations complémentaires.....	page 75
9-1-Recherche d'une hyperandrogénie.....	page 75
9-2-Recherche de facteurs étiologiques.....	page 76
10-Traitements	page 76
10-1-Traitements antérieurs.....	page 76
10-2-Durée de suivi.....	page 77
10-3-Traitements locaux.....	page 77
10-3-1-Antibiotiques locaux.....	page 77
10-3-2-Peroxydes de Benzoyle.....	page 78
10-3-3-Rétinoïdes locaux.....	page 78
10-3-4- Adapalène.....	page 78
10-4-Traitements généraux.....	page 78
10-4-1-Antibiotiques.....	page 78
10-4-2-Isotrétinoïne.....	page 79
10-4-3-Hormonothérapies.....	page 80
10-4-3-1 : Antiandrogènes.....	page 80
- Acétate de cyprotérone.....	page 80
- Spironolactone.....	page 81
- Flutamide.....	page 81
10-4-3-2 : Estroprogestatifs.....	page 82
10-4-3-3 : Indications des traitements hormonaux.....	page 83

10-4-3-4 : Quel traitement hormonal proposer ?.....	page 83
10-4-4-Sels de Zinc.....	page 84
10-5-Mesures associées.....	page 84
<u>VI-CONCLUSION</u>	page 86
1-Une pathologie fréquente	page 86
2-Une forme clinique prolongeant l'acné juvénile	page 86
3-Une forme clinique particulière	page 87
3-1-Critères épidémiologiques.....	page 87
3-2-Critères anamnésiques et évolutifs.....	page 87
3-3-Critères étiologiques.....	page 87
3-4-Critères thérapeutiques.....	page 88
BIBLIOGRAPHIE	page 90
RESUME	page 97

SPÉCIFICITÉS DE L'ACNÉ DE LA FEMME

I-INTRODUCTION

L'importance épidémiologique de l'acné de la femme nous a amené à réaliser une étude rétrospective à partir d'observations réalisées chez des patientes suivies à la consultation acné du service, afin de mieux définir leur profil. Le but de notre étude est de préciser les caractéristiques cliniques mais aussi anamnétiques et évolutives de l'acné de la femme de plus de 25 ans.

A-RAPPEL SUR L'ACNE :

1-Epidémiologie

L'acné est l'affection la plus souvent rencontrée en pratique quotidienne dermatologique. Deux récentes études épidémiologiques [1,2] réalisées en 1996 et 2000 ont montré que l'acné représentait 20% de l'activité libérale.

Plunkett et al, en Australie, en 1999, ont étudié par un examen clinique complet, la fréquence des dermatoses bénignes parmi 1457 adultes de plus de 20 ans, et retrouvé 12.8% d'acné, devant l'eczéma (6.9%), la dermite séborrhéique (9.7%) et le psoriasis (6.6%) [3]. Ils ont observé une décroissance nette avec l'âge depuis 42% chez les sujets de 20 à 29 ans jusqu'à 1.4% chez les sujets de 60 à 69 ans. La sévérité de l'acné était moyenne dans 81.2% des cas, modérée dans 17% des cas et sévère dans 1.8% des cas. Seuls 20% d'entre eux étaient traités sur ordonnance médicale, et 20% étaient traités par des molécules conseillées par le pharmacien, la famille, les amis ou autres.

L'acné est donc une affection très fréquente, motif habituel de consultation mais aussi cause de dépenses importantes (traitements locaux et généraux mais aussi bilans hormonaux et imagerie).

2-Physiopathologie Schémas page suivante (d'après H Pawin EJD 2004)

La physiopathologie de l'acné est complexe : les cytokines, les lipides, les hormones, les facteurs de croissance, les rétinoïdes et les bactéries jouent un rôle modulateur dans l'inflammation, l'hyperkératinisation ou l'hyperséborrhée associée à l'acné.

Il n'existe malheureusement pas de modèles animaux permettant d'étudier la physiopathologie de l'acné car il s'agit d'une dermatose exclusivement humaine.

Cependant de nombreuses nouvelles données sur la physiopathologie de l'acné ont été récemment publiées, dont la synthèse a été faite par H.Pawin et col. en janvier 2004 [4].

2-1-Hyperséborrhée :

La glande sébacée sécrète du sébum, stimulée à partir de la puberté et au-delà par les androgènes. A la puberté, la production de déhydroépiandrostérone (DHEA) augmente, expliquant le début de l'acné dans cette période. Les sujets acnéiques présentent une séborrhée significativement plus importante que les autres. Cependant chez les patients acnéiques, les taux d'androgènes sont le plus souvent normaux.

L'augmentation de la sécrétion sébacée pourrait donc s'expliquer par :

- *Une hyperactivité de la 5 alpha dihydrotestostérone*, métabolite intracellulaire puissant de la testostérone, induite par une enzyme, la 5 alpha réductase. Cette protéine se présente sous deux formes : la **5 alpha réductase de type 1** et la 5 alpha réductase de type 2. Les études récentes montrent que la 5 alpha réductase de type 1 est l'isoenzyme majeure détectée dans la peau du visage ou au niveau du cuir chevelu, en quantité sensiblement plus importante et spécifique au niveau de la glande sébacée, dans le sébocyte, par rapport à la 5 alpha réductase de type 2 qui est retrouvée dans les glandes sébacées des zones non atteintes par l'acné. La glande sébacée aurait donc une sensibilité aux hormones variable selon sa localisation.

Plus récemment, il a été montré que les sébocytes possèdent tous les systèmes enzymatiques nécessaires à la synthèse des androgènes de novo à partir du cholestérol ou pour transformer des androgènes de faible activité en dérivés plus puissants : la stéroïde sulfatase, la 3 β -hydroxy-stéroïde déhydrogénase, la 17 β hydroxy-stéroïde déhydrogénase (type 2), la 5 alpha réductase, la 3 alpha- hydroxy-stéroïde déhydrogénase et l'aromatase.

L'activité de ces enzymes est augmentée dans les glandes sébacées des patients acnéiques.

- **Une augmentation du nombre des récepteurs aux androgènes** au niveau de la glande sébacée : des **récepteurs PPAR** α, β, γ ont été identifiés sur les sébocytes, la forme γ étant la plus importante. Les acides gras libres, l'acide linoléique et les androgènes activent ces récepteurs qui se lient avec les récepteurs RXR des rétinoïdes induisant des modifications de la prolifération et de la différenciation des sébocytes, la synthèse d'acides gras libres et la production d'interleukine-1 et de TNF- α par les glandes sébacées. Ces récepteurs participent donc à la maturation de la glande sébacée et à l'initiation de la réaction inflammatoire dans l'acné.

- **Le rôle des neuromédiateurs** : La glande sébacée possède également des récepteurs à la substance P qui est un neuromédiateur. La substance P stimule, in vitro, la sécrétion sébacée. Elle est produite par les terminaisons nerveuses péri-sébacées qui sont plus riches en substance P chez les patients acnéiques que chez les sujets sains. La substance P entraîne l'expression d'une endopeptidase neutre dans le sébocyte et de l'E-sélectine autour de la glande sébacée. L'hyperséborrhée induite par le stress, souvent rapportée par les patients, s'expliquerait ainsi par la production de substance P.

- **Composition du sébum** : Au cours de l'hyperséborrhée, la composition du sébum est modifiée, en particulier la concentration en acide linoléique est diminuée par dilution. De plus le pourcentage de squalènes augmente dans le follicule pilo-sébacé en cas de repas riche en graisse, particulièrement en graisses insaturées. Cela pourrait expliquer le lien entre régime alimentaire et acné.

2-2-Comédogénèse :

L'hyperkératinisation du canal folliculaire est l'élément essentiel et précoce permettant le développement du comédon via une obstruction dans l'infra-infundibulum. On peut l'expliquer par une prolifération excessive des kératinocytes intracanaux ou une diminution de la séparation des cornéocytes ou les deux. Le sébum ne peut alors plus être évacué, responsable d'une dilatation du follicule pilo-sébacé, aboutissant à l'aspect clinique de "microcomédon". Il existe une augmentation de la prolifération kératinocytaire intrafolliculaire en peau lésée, non retrouvée au niveau des follicules sains des patients acnéiques. Cette hypercornification peut s'expliquer par :

- **L'effet comédogène de certains lipides sébacés** : La concentration en acide linoléique du sébum est diminuée par l'hyperséborrhée (dilution). Cette pauvreté en acide linoléique induirait une anomalie de la différenciation kératinocytaire de l'infra-infundibulum, responsable comme nous l'avons détaillé plus haut, de la formation du microcomédon. Des

essais de traitement par acide linoléique topique ont mis en évidence une diminution de taille des comédons [5]. Par ailleurs les acides gras libres synthétisés par la glande sébacée modifieraient aussi la différenciation kératinocytaire.

- **Une anomalie du contrôle des androgènes** : les kératinocytes de l'infra-infundibulum sont aussi la cible des androgènes, car ils présentent des récepteurs aux androgènes et le système enzymatique nécessaire pour métaboliser les androgènes :

- La 5 α réductase de type 1 prédomine dans les kératinocytes de l'infra-infundibulum du canal pilo-sébacé alors que c'est la 5 α réductase de type 2 qui est majoritaire dans l'épiderme normal.
- Cette enzyme, ainsi que la 17 β hydroxystéroïde déshydrogénase ont, in vitro, une activité plus importante dans ces kératinocytes que dans le reste de l'épiderme [6].

Des anomalies du métabolisme des androgènes dans les kératinocytes de l'infra-infundibulum pourraient donc être à l'origine des anomalies de leur prolifération et de leur différenciation et les phénomènes hormonaux locaux participer ainsi à la formation du microcomédon. Il s'agirait donc d'une sensibilité aux androgènes de type périphérique.

Il a également été montré que les kératinocytes et les sébocytes avaient tous deux les enzymes nécessaires à la transformation du cholestérol en déhydroépinandrostérone. La peau peut ainsi être considérée comme un organe de la stéroïdogénèse [7].

- **Une modulation locale des cytokines** : les sébocytes, tout comme les kératinocytes expriment une grande variété de cytokines impliquées dans l'inflammation et les réponses immunitaires. Parmi elles, l'interleukine 1 alpha induit une hypercornification et une désquamation de l'infundibulum et de fortes concentrations d'IL1 alpha sont mises en évidence dans les comédons ouverts. L'IL1 alpha pourrait agir par 2 mécanismes : un mécanisme direct faisant intervenir les récepteurs à l'IL1 ou la stimulation d'autres facteurs de croissance et un mécanisme indirect où l'IL1 joue le rôle d'intermédiaire entre le degré de sévérité de l'acné et le taux d'excrétion sébacée.

Or l'interleukine-1 est sécrétée par les kératinocytes en réaction à toute irritation locale. Ainsi pourrait s'expliquer la fréquence des comédons ouverts et fermés du menton (zone de frottement avec le doigt) et au pourtour du cuir chevelu (frottement avec les cheveux, irritation avec les gels capillaires) mais également après certains soins esthétiques.

A l'inverse, l'EGF et le TNF alpha, qui agissent au niveau du même récepteur, désorganisent les kératinocytes infundibulaires, favorisent la rupture de l'infundibulum et font disparaître expérimentalement les comédons.

- **L'hyperprolifération kératinocytaire** : Ex vivo, les kératinocytes du canal du follicule pilo-sébacé ont un indice de prolifération supérieur (marquage au Ki 67), chez le sujet acnéique comparé au sujet sain témoin. Cette augmentation est également retrouvée en zone acnéique apparemment saine.

- **Des neuropeptides** de même que leurs récepteurs ont été localisés à l'intérieur du follicule pilo-sébacé. Parmi eux l'alpha MSH (alpha mélanocyte stimulating hormone), un peptide propiomélanocortine ayant de puissantes capacités immunomodulatrices et antagonistes des fonctions pro-inflammatoires des cytokines (IL1; IL6, TNF alpha) pourrait jouer un rôle important.

- **Rôle des molécules d'adhésion** : Les intégrines sont des molécules d'adhésion qui assurent la cohésion entre les kératinocytes. Elles interviennent notamment dans la régulation de la prolifération et de la migration kératinocytaire [8,9]. Des travaux récents ont montré des modifications de l'expression des intégrines $\alpha 2$, $\alpha 3$, $\alpha 5$ des kératinocytes de l'infra-infundibulum des follicules acnéiques [10]. Ces modifications de l'expression des intégrines pourraient jouer aussi un rôle dans la formation du microcomédon.

2-3-Prolifération bactérienne :

Propionibacterium acnes est un germe commensal impliqué dans la genèse de l'acné. S'il n'existe pas de corrélation entre le nombre absolu de germes à la surface cutanée et la sévérité de l'acné, on note cependant une relation entre la formation de la lésion et la colonisation canalaire.

Tout semble débiter avec l'augmentation de la séborrhée intrafolliculaire, suivie d'une réduction d'acide linoléique entraînant parallèlement une perturbation de la fonction barrière du mur folliculaire. Il s'ensuit un afflux d'eau du derme vers la lumière du follicule qui va faciliter et/ou augmenter la prolifération bactérienne. Si la colonisation se fait sur le mur folliculaire ou le nombre de couches de kératinocytes est faible, des cytokines pro inflammatoires sont relarguées et diffusées vers le derme pour initier l'inflammation. Les mécanismes possibles qui conduisent au relargage des cytokines par les kératinocytes font intervenir d'abord la production de porphyrines par *P.acnes*, puis des lipases, des protéases,

des hyaluronates lyases, des neuramidases et des substances pro inflammatoires et chimiotactiques.

L'infiltrat inflammatoire cellulaire des lésions débutantes est, contrairement à ce qui était dit jusqu'à présent, essentiellement **lymphocytaire**, devenant ensuite neutrophilique après libération de substances chimiotactiques et pro inflammatoires par les germes. La durée des lésions et leur évolution possible en papules, pustules ou kystes dépend de la charge bactérienne au sein du follicule et de l'importance des dégâts au niveau du mur folliculaire et du derme adjacent.

2-4-Formation des lésions inflammatoires :

Elle est associée à la colonisation du canal par *P.acnes*. Des études récentes permettent maintenant de préciser les mécanismes immunitaires en cause, distinguant les rôles de l'immunité non spécifique et spécifique dans le développement des lésions inflammatoires de l'acné.

IMMUNITE SPECIFIQUE :

- **Immunité cellulaire** : L'infiltrat inflammatoire initial d'une lésion d'acné est essentiellement composé de lymphocytes T CD4+ [11,12]. In vitro, *P.acnes* stimule la prolifération des lymphocytes T par stimulation antigénique spécifique et production d'agents mitogènes non spécifiques.

- **Immunité humorale** : Son rôle est discuté. La présence d'anticorps anti-*P.acnes* circulants est mentionnée dans la littérature, mais sa corrélation à la sévérité de l'acné fait l'objet de résultats contradictoires [13,14].

- **P.acnes superantigène** : Le superantigène active directement les cellules indépendamment d'une présentation par les cellules présentatrices de l'antigène, entraînant une activation rapide et importante des cellules effectrices. Des travaux récents impliquent que certaines fractions membranaires de *P.acnes* agiraient en superantigène, amplifiant la réaction inflammatoire par activation notamment des kératinocytes et libération in situ de cytokines inflammatoires. Ce phénomène pourrait jouer un rôle dans le développement de l'acné fulminans et des réactions inflammatoires aiguës sous isotrétinoïne, où des quantités importantes d'antigènes de *P.acnes* peuvent être libérées lors des premières semaines de traitement.

IMMUNITE NON SPECIFIQUE :

-**Rôle des polynucléaires** : Le chimiotactisme des polynucléaires ne dépend pas uniquement des acides gras libres. *P.acnes* produit de nombreuses substances qui diffusent dans le follicule pilo-sébacé, dont une partie peut passer la paroi du comédon. Elles ont un

pouvoir chimiotactique d'attraction des polynucléaires autour du comédon. Les acides gras libres produits par le sébocyte ont une action chimiotactique [15].

-Rôle des cytokines : Quatre cytokines ont un rôle essentiel dans le contrôle de la formation et aussi de la régression spontanée de la lésion d'acné : L'interleukine-1 α , l'interféron γ , le TGF- α et l'interleukine-4.

L'interleukine-1 α , sécrétée par les kératinocytes activés, favorise la formation du comédon comme nous l'avons dit précédemment, et stimule l'immunité non spécifique.

Le TNF- α , l'interleukine-6 et l'interleukine-8 également produits par les kératinocytes, amplifient la réaction inflammatoire au niveau du follicule pilo-sébacé et le chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles.

P.acnes a lui-même un rôle amplificateur de la réaction inflammatoire in situ en sécrétant des facteurs interleukine-1 α like, interleukine-8 like et TNF- α like [16].

Des études récentes in vitro, ciblées sur l'infra-infundibulum, montrent le rôle essentiel joué par les cytokines dans le cycle des lésions d'acné : dans une première étape l'interleukine-1 α favorise la formation du comédon, le TGF- α la rupture du comédon et l'interféron gamma et le TNF- α , la diffusion de la réaction inflammatoire. Dans une seconde phase, ces mêmes cytokines inhibent la production de sébum par différenciation épithéliale des sébocytes expliquant ainsi la régression spontanée de la lésion d'acné [17].

- Rôle des récepteurs Toll : Il s'agit d'une nouvelle famille de récepteurs membranaires [32] jouant un rôle dans l'immunité immédiate. Ils sont liés à un autre récepteur membranaire impliqué dans le choc toxi-infectieux, le CD 14 ou récepteur LPS. Chez l'homme à ce jour, deux récepteurs TOLL ont été impliqués dans l'acné [11] :

- Toll-R2 ou TLR2, principalement stimulé par les Gram⁺ et les levures. Il se trouve essentiellement sur la membrane des monocytes et polynucléaires neutrophiles, mais a été récemment décrit sur les kératinocytes [12].
- Toll-R4 ou TLR4, stimulé par les Gram⁻, est retrouvé sur la membrane des monocytes et des kératinocytes [12].

La stimulation des récepteurs Toll des polynucléaires neutrophiles et monocytes provoque la sécrétion de nombreuses cytokines, en particulier l'interleukine-1 α , l'interleukine-8, le TNF- α et une métalloprotéase la MMP 9. Ces récepteurs Toll agissent par l'intermédiaire des complexes nucléaires AP1 et NF- κ b. Leur rôle dans l'acné serait lié à la fixation de *P.acnes*, bacille gram positif, aux récepteurs TLR 4 présents sur les kératinocytes de l'infundibulum, induisant une réaction inflammatoire rapide et intense. Une libération importante d'antigènes de *P.acnes*

sous isotrétinoïne pourrait induire une "hyperactivité" de ces récepteurs aboutissant à l'exagération de la stimulation de ces récepteurs et à des lésions inflammatoires intenses.

- **Les défensines** : Ce sont des peptides antibiotiques [18] agissant en perméabilisant la membrane de leurs cibles. On retrouve dans l'épiderme les défensines 1β et 2β , produites par les kératinocytes. Leur production serait stimulée par l'interleukine-1 α .

- **Les métalloprotéases** : Elles sont produites par les kératinocytes et les polynucléaires. Ce sont des collagénases qui participent à la rupture de la paroi du follicule pilo-sébacé et à la diffusion de l'inflammation vers la profondeur. Elles pourraient également avoir un rôle dans la formation de cicatrices.

- **Rôle des radicaux libres** : Il existe chez les patients acnéiques une production de radicaux libres par les polynucléaires plus importante que chez les sujets sains. Ceci s'accompagne d'une augmentation de l'activité des enzymes anti radicalaires [19]. L'acide linoléique dont la concentration est diminuée dans le sébum des patients acnéiques, inhibe la production de radicaux libres.

- **Récepteurs PPAR** : Ils induisent la production d'interleukine-1 α et de TNF- α par la glande sébacée.

- **Récepteurs à la mélanocortine** : Des récepteurs à la mélanocortine 1 ont aussi été identifiés récemment sur la glande sébacée. L'activation de ces récepteurs par l' α -MSH pourrait diminuer la production de l'interleukine-8, cytokine chémo attractante.

2-5-L'acné : un phénomène androgéno-dépendant ?

De ce que nous venons de voir, nous pouvons retenir que l'acné traduit un hyperandrogénisme fonctionnel idiopathique périphérique, par exemple au niveau du sébocyte, activité accrue de transformation des androgènes faibles en testostérone (T), transformation excessive de la T en DHT, ou/et défaut d'aromatisation des androgènes par les tissus cibles.

L'acné peut également être la traduction d'une production accrue d'androgènes ovariens ou surrénaliens comme nous l'avons vu précédemment. Il s'agit le plus souvent non pas de tumeurs mais d'un hyperandrogénisme fonctionnel (OPK, blocs surrénaliens).

3-Lésions élémentaires

L'association variable de ces différentes lésions réalise des tableaux cliniques polymorphes.

3-1-Lésions rétentionnelles :

La lésion élémentaire est le comédon. D'abord microcomédon, simple dilatation progressive du canal pilosébacé, dont la traduction est uniquement histologique, il se constitue ensuite sous deux formes : le comédon fermé ou microkyste, élément micronodulaire de quelques millimètres de diamètre, blanchâtre, mieux vu sur peau tirée et en lumière rasante ; le comédon ouvert ou point noir, microkyste en communication avec la surface épidermique. Les comédons inflammatoires, transition entre les comédons simples et la réaction inflammatoire, sont ouverts ou fermés, entourés à leur base d'un liseré rosé ou rougeâtre.

3-2-Lésions inflammatoires :

On en distingue trois sortes : les papules, petits éléments saillants de 1 à 3 mm de diamètre, rouge vif; les pustules, caractérisées par un aspect blanchâtre laiteux survenant au centre des papules ; les nodules enfin, lésions rares puisqu'elles ne se rencontrent que chez 1% des filles et 2.5% des garçons [2]. Ce sont des éléments saillants de plus de 5 mm de diamètre, pouvant devenir volumineux, douloureux, fluctuants.

3-3-Cicatrices :

Elles représentent l'aboutissement du processus acnéique. Elles sont d'autant plus importantes que les lésions sont plus profondes et la destruction du derme majeure. Elles peuvent être atrophiques ou hypertrophiques.

4-Les différentes formes cliniques

L'acné est une maladie complexe aux facteurs pathogéniques multiples, qui peut démarrer avant la puberté et s'étendre jusqu' à la quatrième ou cinquième décennie de la vie, comme nous le développerons plus tard, en particulier dans le cas de la femme. Il existe de nombreux modes de classification de l'acné, selon le type, le nombre, et la sévérité des lésions prédominantes, leur localisation, l'âge du patient, les facteurs déclenchant, d'entretien ou les complications. Nous insisterons sur les descriptions cliniques principales :

4-1-L'acné juvénile polymorphe :

Elle touche 72% de jeunes de 13 à 18 ans scolarisés [2]. Il existe une augmentation progressive de sa prévalence avec un pic à 17-18 ans chez le garçon, à 15 et 17 ans chez la fille.

4-2-L'acné du nouveau-né et du nourrisson :

Ces formes apparaissent dès la naissance et jusqu'au 3^o mois de la vie. Elles se caractérisent par la présence de comédons sur les joues et le front, et touche en moyenne 20% de cette population, surtout les garçons. Elle évolue en général rapidement vers la régression;

4-3-L'acné infantile :

Rare, elle débute après 6 mois sous forme de lésions papulo-pustuleuses, parfois nodulaires, touchant surtout les joues. Elle peut durer jusqu'à la puberté. Il faut rechercher une acné induite (cosmétiques appliqués par les parents, corticoïdes locaux ou généraux, etc.), mais aussi bien sûr des signes d'hyperandrogénie. On évoquera alors : une puberté précoce, une hyperplasie surrénale congénitale, une tumeur surrénalienne ou gonadique, un syndrome de Cushing ou une vraie puberté précoce avec déficit en 21 hydroxylase. Le bilan doit comporter un âge osseux, une courbe de croissance, une mesure physiologique de l'androgénicité, le dosage de la testostérone libre et totale, de la DHEA et DHEAS, de la 17 OH progestérone, de la LH et FSH et de la prolactine.

4-4-L'acné prépubertaire :

Ces formes d'acné de l'enfant sont assez fréquentes et de présentation comédoniennes pures ou mixtes inflammatoires et comédoniennes, atteignant surtout la médio-face. Des

anomalies endocrines sont souvent retrouvées. Chez la fille, il s'agit essentiellement de puberté précoce surrénale (augmentation du taux de SDHA). L'importance de l'élévation de cette hormone est corrélée à la sévérité de l'acné. Le nombre de lésions élémentaires présentes avant la puberté (9 à 12 ans) est un excellent facteur prédictif de l'intensité ultérieure de l'acné chez la jeune fille.

On peut également retrouver chez ces enfants des cas de déficit en 21-hydroxylase [20].

4-5-Acnés tardives :

L'acné ne concerne bien sûr pas que l'adolescent, comme l'a montré l'étude de Dréno et al en 1996 [1], réalisée sur 2284 patients. 57% des patients acnéiques de cette étude avaient plus de 18 ans. Nous n'insisterons pas ici sur l'acné de la femme, développée plus loin, mais soulignerons quand même que les femmes ne sont pas les seules concernées puisque 40% des hommes de 25 à 58 ans étudiés par Goulden et Cunliffe présentaient une acné [21].

4-6-Acnés graves :

4-6-1-Acnés nodulaires :

Elles touchent surtout les adolescents de sexe masculin. On observe alors des lésions papulo-pustuleuses profuses mais aussi des nodules fluctuants et confluents, touchant le visage sur les faces latérales des joues, mais aussi le cou, le dos, la poitrine, et peuvent s'étendre sur la face externe des bras et sur les fesses. Un liquide purulent ou jaunâtre et huileux s'écoule de ces nodules lorsqu'on les excise. Des brides cicatricielles rétractiles, voire des chéloïdes viennent souvent compliquer ce tableau clinique dramatique pour l'adolescent. C'est une indication formelle à l'isotrétinoïne, avec les précautions d'usage.

4-6-2-Acné fulminans :

Le tableau clinique est stéréotypé et associe chez un jeune adolescent une hyperthermie brutale (39-40°), une altération de l'état général avec une intense asthénie, des douleurs musculaires et articulaires, parfois un érythème noueux des membres inférieurs, une éruption nodulaire aiguë, touchant surtout la région préthoracique et le dos et qui prend un caractère nécrotique au centre des éléments, pouvant s'ulcérer en vastes placards. On distingue des acnés fulminans de novo, favorisées par des expositions solaires trop intenses, et les formes déclenchées par la prise d'isotrétinoïne, souvent prescrite à doses fortes d'emblée. L'acné fulminans est interprétée comme une réaction d'hypersensibilité à *P. acnes*. Ce tableau clinique réagit favorablement à la corticothérapie générale et/ou aux antiandrogènes, qu'il faut cependant prolonger parfois pendant plusieurs mois.

4-6-3-Acné conglobata :

Les lésions sont formées de gros comédons et de nodules profonds qui se vident à la surface de la peau régulièrement et qui sont surtout localisées au niveau du dos, du visage, de la partie supérieure des bras, des fesses et de la partie haute des cuisses. L'état général est bien conservé malgré l'aspect très inflammatoire des lésions. Elle est plus fréquente chez l'homme.

4-7-Acnés induites :

Les acnés induites par les médicaments sont volontiers inflammatoires. Les comédons sont plus rares ou font suite aux lésions inflammatoires.

Les médicaments les plus souvent inducteurs d'acné sont les corticoïdes, les stéroïdes, les anabolisants (danazole), la testostérone, la corticotropine, les tétracyclines, les vitamines B1, B6, B12 et D2, les anticonvulsivants, le lithium, l'amineptine, l'isoniazide, la quinidine, l'azathioprine, la ciclosporine, l'étrétinate, la D-pénicillamine et les médicaments à base d'iode et de brome.

4-8-Acné de la femme :

Il s'agit d'une forme particulière d'acné. Nous préciserons cette entité dans l'ensemble de notre travail.

5- Traitements

5-1-Introduction :

L'acné est une maladie fréquente et affichante qui nécessite une prise en charge à la fois thérapeutique et psychologique. Le traitement est long et la compliance nécessaire. Il faut donc impérativement obtenir la coopération du patient par des explications claires des mécanismes des traitements prescrits mais aussi de leur mode d'utilisation, en particulier pour les soins locaux. On expliquera aussi abondamment l'hygiène cutanée, le rôle aggravant de certains soins cosmétiques et surtout de la "manipulation" des lésions.

Lorsqu'il est bien conduit, le traitement permet d'obtenir une amélioration importante chez la majorité des patients.

Le choix du traitement sera orienté par le type d'acné, son étendue mais aussi les rapports coût/efficacité et bénéfice/risque. C'est l'association judicieuse des différents traitements qui donne les meilleurs résultats.

5-2-Traitements locaux :

Il suffit le plus souvent dans les acnés rétentionnelles ou discrètement inflammatoires. L'association de plusieurs traitements locaux permet d'augmenter leur efficacité et de diminuer leur toxicité. Le succès thérapeutique dépend essentiellement de la régularité d'application pendant des temps prolongés. En cas d'hyperséborrhée on préférera les gels ou les lotions. Quatre catégories de médicaments ont fait preuve de leur efficacité dans le traitement local de l'acné :

5-2-1-Antibiotiques locaux :

Ils agissent exclusivement sur la flore bactérienne de l'acné : ils ne sont ni kératolytiques ni antiséborrhéiques. En France deux antibiotiques sont disponibles dans cette indication : l'**érythromycine** en gel à 4% et en solution de 2 à 4% (Erythrogel®, Eryfluid®, Stimycine®) et la **clindamycine** (Dalacine T topic®) en solution à 1%. Il existe des spécialités associant érythromycine et trétinoïne.

5-2-2-Peroxydes de Benzoyle

Cutacnyl®, Effacné®, Eclaran®, Panoxyl®, Pannogel® : en pommade de 2,5 à 10%, il se transforme au contact de la peau en acide benzoïque et en oxygène natif. Il agit comme kératolytique et comme agent antimicrobien, notamment sur les propionibactéries anaérobies impliquées dans l'acné. Ce produit comporte un risque de sensibilisation cutanée de contact et provoque une décoloration de certains vêtements du fait de son effet peroxydant.

5-2-3-Rétinoïdes locaux :

L'acide rétinoïque tout-trans ou **trétinoïne** (Retacnyl®, Antibio-aberel®, Effederm®, Locacid®, RetinA®,...) est disponible en gel, crème ou solution à des concentrations allant de 0.025 à 0.1%, son isomère, l'acide 13 cis-rétinoïque ou **isotrétinoïne** (Roaccutane gel®, Isotrex®) disponible en gel à 0.05% et l'**adapalène** (Différine®) disponible en gel à 0.1%. Ils agissent avant tout comme kératolytiques lipophiles et permettent la fonte et l'expulsion des comédons et microkystes. L'isotrétinoïne, qui a par voie générale un effet sébostatique remarquable, n'a paradoxalement pas cet effet par voie topique. L'adapalène allie aux propriétés kératolytiques des propriétés anti-inflammatoires autorisant sa prescription dans les acnés rétentionnelles et papuleuses.

Tous les rétinoïdes sont irritants et provoquent une sécheresse cutanée avec une desquamation fine. Ils sont contre-indiqués pendant la grossesse.

5-2-4-Acide azélaïque :

Il s'agit d'une substance dépigmentante à action antiacnéique, possédant une activité kératolytique et anti-inflammatoire. La pommade Skinoren® comporte 20% d'acide azélaïque. Sa tolérance est bonne mais son activité est décevante par rapport aux études initiales.

5-2-5-Nicotinamide :

C'est un composant hydrosoluble du complexe vitaminique B3. Il a une action anti-inflammatoire par un effet anti-histaminique et en inhibant le chimiotactisme des polynucléaires et la transformation lymphocytaire, mais il intervient aussi sur d'autres médiateurs de l'inflammation. Il n'a pas d'action bactéricide sur *P.acnes*. Sa tolérance est satisfaisante et son efficacité équivalente à celle de la clindamycine. Ex : Papulex®

5-2-6-Alpha-hydroxyacide :

De nombreux produits classés "cosmétiques" et contenant des dosages faibles sont disponibles. Cette substance kératolytique et kératorégulatrice a une efficacité modérée sur la composante rétentionnelle car elle agit plus à la surface de l'épiderme qu'au niveau infra-infundibulaire. Certains produits sont ciblés comme anti-acnéiques plutôt que anti-vieillessement. Ex : Exfoliac® 10 et 15, Hyfac plus®.

5-3-Traitements généraux :

D'après l'analyse des indications et des modalités d'un traitement général de l'acné, par un groupe de travail réuni par l'ANDEM (agence nationale d'évaluation médicale) [22].

5-3-1-Antibiotiques :

Souvent nécessaire dans les formes plus sévères, l'antibiothérapie générale sera proposée de façon prolongée au moins 3 mois, en association avec un traitement local (rétinoïde, peroxyde de benzoyle). L'indication retenue par la plupart des professionnels est celle de l'acné papulo-pustuleuse non cicatricielle à prédominance faciale.

Seules les **cyclines** ont l'AMM dans cette indication.

La posologie en traitement d'attaque de la doxycycline (Tolexine®, Doxy®, Granudoxy®,etc..) est de 100 mg, de la minocycline (Mynocine®, Minolis®,etc...) de 100 mg, et de la tétracycline de 750 mg à 1 g, pendant les 15 premiers jours. Elle sera suivie d'une

réduction de la dose. Cette méthode n'est pas validée mais habituellement pratiquée conformément aux recommandations du dictionnaire Vidal®.

Les cyclines ne doivent pas être associées à l'isotrétinoïne.

La minocycline appartient aux cyclines de deuxième génération. Outre son action anti-infectieuse, elle possède également une activité anti-inflammatoire plus intense que les cyclines de première génération avec une modulation des cytokines inflammatoires produites par les kératinocytes. Aucun essai clinique n'a montré que la minocycline avait une efficacité supérieure aux cyclines de première génération ou à la doxycycline, mais son action est plus rapide qu'avec une tétracycline donnée à la dose de 500 mg/j [23].

Les effets secondaires classiques des cyclines (troubles digestifs, mycoses) sont moins importants avec la minocycline qu'avec les cyclines de première génération et la doxycycline. S'il n'existe pas de photosensibilisation démontrée, des pigmentations sont décrites. Des effets secondaires rares mais graves ont été décrits à type de syndromes d'hypersensibilité, d'hépatite auto-immune et de lupus.

5-3-2-Isotrétinoïne orale :

Roaccutane®, Curacné®, Procuta®: En cas d'échec des traitements antérieurs, ou lorsqu'il s'agit d'une acné nodulaire ou conglobata, l'isotrétinoïne orale peut être prescrite (ces 3 indications sont conformes à l'AMM). Deux autres indications ont fait l'objet d'un consensus du groupe de travail :

- L'acné papulopustuleuse à évolution cicatricielle,
- L'acné avec dépression sévère et dysmorphophobie;

Fortement tératogène, elle ne doit être prescrite chez la femme en âge de procréer qu'avec une contraception efficace (pilule contraceptive à l'exclusion de Diane 35® ou stérilet), mise en place depuis au moins 1 mois, maintenue pendant toute la durée du traitement et le mois qui suit son arrêt. La patiente aura également signé un consentement la mettant en garde vis à vis des risques encourus en cas de grossesse. Elle réalisera un suivi biologique strict pendant la durée du traitement : bêta HCG qualitatif datant de moins de 3 jours nécessaire pour délivrance mensuelle du traitement. 67 grossesses ont été signalées aux services de pharmacovigilance entre 1986 et 1993, en France.

La posologie optimale idéale d'administration varie entre 0.5mg/kg et 1 mg/kg. A la posologie de 1 mg/kg, la durée minimale de traitement est de 4 mois ; à une posologie plus réduite, le traitement doit être poursuivi jusqu'à une dose cumulée d'isotrétinoïne de 120 mg/kg à 150mg/kg. En l'absence de rémission complète à cette dose cumulée, il n'y a pas de bénéfice supplémentaire à administrer une dose cumulée de plus de 150mg/kg.

Après un traitement efficace ayant permis une rémission clinique complète, une rechute peut survenir (20 à 40% des cas dans la littérature). On peut alors recourir à une ou plusieurs nouvelles cures si la sévérité clinique le justifie.

Les effets secondaires cutanéomuqueux à type de sécheresse sont dose-dépendants. Ils nécessitent d'utiliser des moyens symptomatiques avant de diminuer la posologie : stick gras pour la chéilite, crèmes hydratantes pour le visage, éventuellement larmes artificielles en cas de sécheresse oculaire.

La surveillance du traitement comporte un bilan préalable systématique, répété après 1 mois de traitement, puis tous les 2 mois : ASAT, ALAT, Cholestérol total et triglycérides. S'y ajoutent pour la femme les mesures citées plus haut.

5-3-3-Hormonothérapies anti-androgéniques :

Le traitement hormonal de l'acné ne se conçoit que si on considère qu'il s'agit d'un phénomène androgénodépendant.

Peuvent-être envisagés comme traitements hormonaux de l'acné les hormones possédant une activité anti-androgénique, qu'il s'agisse d'anti-androgènes vrais (**cyprotérone acétate et spironolactone**) ou d'agents anti-androgéniques par mécanismes indirects (les oestrogènes de la **contraception oestroprogestative**).

Ce n'est pas un traitement majeur de l'acné en monothérapie. Il s'agit d'abord d'éviter certains traitements oestroprogestatifs car tout progestatif a une activité androgénique.

Les acnés avec signes d'hyperandrogénie (hirsutisme, oligospanioménorrhée) et ayant un bilan hormonal perturbé sont traitées en fonction du dysfonctionnement hormonal diagnostiqué.

Le plus souvent il s'agit d'une hyperandrogénie d'origine ovarienne qui est traitée par de **acétate de cyprotérone** à fortes doses (50 à 100mg) et oestrogènes :

5-3-3-1 : Estroprogestatifs :

Les progestatifs sont des dérivés de la testostérone ou de la progestérone. Ils peuvent avoir un effet androgénique de 2 façons :

- par une action directe en périphérie du fait de leur affinité pour le récepteur aux androgènes,
- de façon indirecte, en élevant la fraction libre de la T circulante par leur propre fixation sur la SHBG.

Les PG sont classés en PG de 1^o, 2^o et 3^o génération selon leur structure plus ou moins proche de celle de la testostérone. Ainsi la 1^o génération, et dans une certaine mesure certains des

progestatifs de 2^o génération (par exemple, lévonorgestrel) sont androgéniques. Ceux de 3^o génération ne sont pas androgéniques, mais ils peuvent parfois majorer ou révéler une hyperandrogénie cutanée, donc une acné.

- **Pilules contraceptives oestroprogestatives** :

Pilules contraceptives de 2^o génération :

- Ethinylestradiol et Lévonorgestrel (Minidril®, Adépal®, Trinordiol®)
- Ethinylestradiol et Noréthistérone (Miniphase®, Triella®)
- Ethinylestradiol et Norgestimate (Cilest®)

Pilules contraceptives de 3^o génération :

- Ethinylestradiol et Désogestrel (Cycléane® 20 et 30 µg, Mercilon®, Varnoline®)
- Ethinylestradiol et Gestodène (Harmonet®, Méliane®, Moneva®, Minulet®, Phaeva®, Tri-minulet®)

Jasmine® : EE et Drospérinone.

- **Association EE et CPA : Diane 35®** :

Cette association OP est plus probablement antiandrogénique du fait d'une action antigonadotrope que de l'action spécifique du CPA au niveau du récepteur périphérique.

Mais son efficacité est lente à apparaître (6 mois) et modérée. Par ailleurs, elle n'a pas l'AMM pour être prescrite comme pilule contraceptive....

5-3-3-2 : Antiandrogènes : [24]

Ces molécules inhibent directement, de façon compétitive, la liaison de la DHT à son récepteur. Le CPA et la SP possèdent en plus d'autres activités hormonales qui leur sont propres.

- **Cyprotérone acétate (CPA)** : C'est un progestatif (PG) à la fois antigonadotrope et antiandrogénique. Au-delà de la dose de 1 mg par jour, où seul s'exprime l'effet progestatif, l'effet antiandrogénique est dose-dépendant. C'est aussi le seul antiandrogène ayant un effet antigonadotrope.

Plusieurs mécanismes d'action se potentialisent pour rendre compte de l'effet antiandrogénique:

- L'effet central : il freine la sécrétion de FSH et de LH; prescrit seul à la dose de 50 mg/j, 20 jours par mois, il entraîne une inhibition complète de la fonction ovarienne. Il diminue ainsi le taux d'androgènes circulants.

- Il inhibe la liaison de la DHT à son récepteur, et également celle du complexe DHT-Récepteur à la protéine de liaison. Il diminue l'activité 5 α réductase de transformation de la T en DHT.

- Il freine directement l'action de certaines enzymes impliquées dans la stéroïdogénèse corticosurrénalienne.

L'ANDROCUR® (CPA 50mg) a été surtout utilisé dans l'hirsutisme, avec succès. Les publications retrouvent de bonnes réponses dans l'acné. Il est plus souvent instauré par les endocrinologues et gynécologues.

Son AMM précise d'ailleurs : hirsutisme de la femme sans cause tumorale.

Il existe plusieurs schémas thérapeutiques en association avec des œstrogènes, par voie orale ou transcutanée. Le plus souvent, le traitement est réparti sur l'ensemble du cycle à la dose de 0,5 ou 1 cp/j, de préférence aux schémas suivant :

-Schéma séquentiel inversé de HAMMERSTEIN : -EE 50 μ g de J5 à J25

-CPA J5 à J15

Un œstrogène sera toujours associé en raison de l'effet anti-œstrogène puissant de l'Androcur sur les organes cibles (muqueuse utérine en particulier). On pourra prescrire Diane® ou oestradiol comprimé (Estrofem, Provanes), ou per-cutané (Oestrogel) selon les schémas suivants :

-Schéma de KUTTEN -CPA 50mg de J5 à J25

-17 β E cutané de J5 à J25

-En association avec Diane 35® -Diane 35® de J1 à J25

-Androcur® 12.5mg de J1 à J10.

La majorité des auteurs actuellement utilisent l'Androcur® à 25 ou 50 mg/j associé à l'estradiol donné soit par voie orale soit par voie cutanée, 20 jours sur 28. Le début du traitement correspondra au premier jour des règles.

Androcur® est responsable dans 60% des cas d'aménorrhée ou d'oligoménorrhée, dues à l'atrophie endométriale qu'il provoque.

-Spironolactone (SP) : Aldactone®

Sa structure est voisine de celle de la progestérone. Elle se lie principalement aux récepteurs minéralocorticoïdes, mais aussi aux récepteurs à la progestérone et aux récepteurs aux androgènes. Elle n'a pas d'effet anti-gonadotrope. Son action anti-androgène relève de 2 mécanismes :

- diminution de la biosynthèse de la testostérone par inhibition du cytochrome p 450 nécessaire à l'activité de la 17-hydroxylase et la 17-20 desmolase;

- inhibition de la liaison de la DHT à son récepteur.

En ce qui concerne son activité comme anti-acnéique, il existe plusieurs études dans la littérature : l'efficacité clinique y est supérieure à 50% avec une dose supérieure ou égale à 100 mg par jour. Il existe un lien direct entre la dose, l'efficacité et les effets secondaires.

Les effets secondaires sont les suivants :

- chez l'homme : gynécomastie, éventuellement impuissance,
- chez la femme : troubles du cycle et mastodynies,
- dans les deux sexes : asthénie, nausées, vertiges, pollakiurie.

Il existe deux schémas thérapeutiques principaux :

- début à 150 ou 200 mg/j, pendant 3 mois puis diminution.
- Début à 50 mg/j puis augmentation progressive jusqu'à 200 mg selon l'évolution, puis maintien ensuite au long cours à la plus petite dose efficace.

Pour éviter les troubles du cycle dus à une insuffisance lutéale, il est préférable d'associer un progestatif non androgénique 10 jours par mois.

En conclusion, tout type d'acné pourrait bénéficier de ce type de traitement, mais le respect des AMM et les effets secondaires en limitent les indications :

- acnés résistantes aux traitements systémiques classiques non hormonaux,
- alternative au rétinoïdes oraux,
- alternative aux oestroprogestatifs (si très jeune fille ou contre-indication)
- acné associée à un hirsutisme idiopathique, à une alopecie androgénogénétique.

-Le flutamide (Eulexine®) :

De structure non stéroïdienne, le flutamide est dépourvu d'effet antigonadotrope. Il est prescrit dans les traitements des cancers de la prostate chez l'homme à la dose de 750 mg/J, et agit en s'opposant à l'action des androgènes sur la prostate et sur les métastases des cancers prostatiques (inhibition de la captation de la testostérone par les cellules cibles, blocage de la liaison de la dihydrotestostérone aux récepteurs cytoplasmiques et nucléaires). Son efficacité en cas d'hirsutisme est comparable à celle du CPA ou de la SP. Les effets secondaires parfois gravissimes (hépatites toxiques mortelles) en limitent l'usage.

Ce traitement n'a pas l'AMM dans l'hirsutisme ou dans l'acné.

Nous préciserons et discuterons les **indications** du traitement hormonal dans le chapitre "discussion".

5-3-4-Sels de Zinc (Rubozinc®) :

Le zinc est un oligo-élément indispensable à l'organisme humain. Il a une activité anti-inflammatoire dont le mécanisme est imparfaitement connu : inhibition du chimiotactisme des polynucléaires, de la production de TNF alpha et facilitation de l'élimination des radicaux libres. Sa toxicité est extrêmement faible, marquée à forte dose en administration chronique par des risques d'hypocuprémie. Il n'est pas tératogène et peut être administré pendant la grossesse. Son absorption digestive est inhibée par les phytates alimentaires.

Etant donné leur bonne tolérance, ils peuvent être proposés à la dose de 200 mg/j en cours de grossesse ou en cas d'acné inflammatoire modérée.

5-4-Indications thérapeutiques :

Nous avons vu que les traitements anti-acnéiques étaient nombreux et les habitudes de prescription variables d'un dermatologue à l'autre.

5-4-1- Traitements locaux :

Dans l'acné purement rétentionnelle (comédons et microkystes), les rétinoïdes topiques constituent le meilleur choix.

Dans l'acné modérément inflammatoire où le nombre des papules et pustules est esthétiquement acceptable, on associe généralement un rétinoïde non irritant (isotrétinoïne à 0.05% ou adapalène à 0.1%), soit au peroxyde de benzoyle soit à l'antibiothérapie locale. E rétinoïde est appliqué le soir, l'autre topique le matin. On préférera dans cette association un peroxyde de benzoyle peu irritant (2.5 à 5%) en premier lieu.

Dans l'acné inflammatoire avec peu de lésions rétentionnelles et une densité de papules et pustules cosmétiquement acceptable, sans évolution cicatricielle, on peut choisir une monothérapie : peroxyde de benzoyle 2.5 à 5%, ou antibiothérapie locale, ou acide azélaïque, ou adapalène.

5-4-2-Traitements généraux :

Les acnés inflammatoires, papulo-pustuleuses, seront traitées par cyclines ou sels de Zinc, tandis que les acnés sévères, résistantes aux traitements antérieurs ou à évolution cicatricielle, relèvent d'une prescription d'isotrétinoïne orale sauf contre-indication.

5-4-3-Algorithmme de traitement de l'acné :

Dréno et al ont proposé en 2003 l'algorithmme de traitement de l'acné suivant, basé sur l'existence de trois degrés de sévérité d'acné (légère, modérée, sévère) [25] :

	Légère Minime Discrète		Modérée		Sévère Grave
	Rétentionnelle	Papulo-pustuleuse	Rétentionnelle	Papulo-pustuleuse	Nodulaire
1^{ère} intention	Rétinoïdes topiques + extraction des comédons	PBO Ou Rétinoïdes topiques Ou Antibiotique topique Ou Association 2 à 2	Rétinoïdes topiques + extraction des comédons	Antibiotique oral (ou zinc) + rétinoïde topique +/- PBO	Isotrétinoïne
2^{ème} intention				Isotrétinoïne Ou traitement anti- androgène	Antibiotique oral + rétinoïde topique et/ou anti-androgène
	Contraceptifs oraux adaptés				

B- L'ACNE DE LA FEMME

1-Caractéristiques épidémiologiques de l'acné de la femme

1-1- Une entité récente :

En 1945, Cohen était surpris par la fréquence des "acnés du menton" chez la femme adulte. En 1959, Sulzberger et Witten notait que de nombreuses patientes de plus de 25 ans consultaient pour acné.

En 1964, O'Loughlin décrivit en Australie, l'entité "acné de la femme adulte", mais cet article eut peu d'impact [26].

Plus récemment, en 1968, Epstein examina les visages de toutes les nouvelles consultantes sur une année et constata que environ un tiers de ces femmes avaient une acné de bas grade [27].

En 1979, en Angleterre, Cunliffe et Gould notèrent une augmentation de la prévalence de l'acné chez l'adulte et en particulier chez la femme [28].

Cependant ces différentes constatations ne résultent pas d'études épidémiologiques rigoureuses sur population randomisée. De plus, ces différentes observations furent peu reprises et complétées dans les ouvrages dermatologiques scientifiques.

Une modification de ces réflexions apparut lorsque Kligman et Mills décrivent l'"acné cosmetica", il y a 25 ans, essayant d'expliquer la persistance d'une acné modérée chez la femme adulte, par l'utilisation de pommades, brillantines et huiles végétales de composition inconnue [29,30].

Plusieurs études de cette nouvelle entité "acné de la femme adulte" suivirent alors. Nous comparerons les résultats de ces différentes études à nos résultats afin de mieux préciser cette forme clinique, différant de l'acné juvénile par bien des points.

1-2-Répartition par âge des patients acnéiques :

L'acné est un motif fréquent de consultation dermatologique. Deux études ont permis de préciser l'âge des patients acnéiques, hommes ou femmes.

Dréno et al, dans une enquête intitulée "acné un jour donné" et portant sur 2284 patients acnéiques, retrouvaient la répartition par âge suivante [1]:

<i>Age des patients</i>	<i>Nombre</i>	<i>%</i>
Moins de 15 ans	332	14.6
15-18 ans	645	28.4
18-25 ans	725	31.9
25-35 ans	421	18.5
Plus de 35 ans	<u>152</u>	<u>6.6</u>
	2275	100

Données manquantes 9 / 2284

25,1% des patients acnéiques de cette étude avaient donc plus de 25 ans.

En 1979, Kraning et Oldland, dans une étude de la prévalence, de la morbidité et du coût des pathologies dermatologiques, retrouvent des chiffres de prévalence de l'acné selon l'âge un peu différents, avec en particulier une moindre fréquence après 25 ans [31] :

12-24 ans : 85%

25-34 ans : **8%**

35-44 ans : **3%**

Les différences observées entre ces 2 études, en particulier en ce qui concerne la tranche 25-35 ans peuvent être dues à des critères cliniques diagnostiques différents, en particulier en ce qui concerne les formes minimales.

En ce qui concerne la femme acnéique, deux périodes sont individualisables :

- Entre 18 et 25 ans, beaucoup de cas d'acné de la femme semblent être la prolongation d'acnés antérieures persistantes.
- Après 25 ans, on distingue nettement deux formes d'acnés de la femme : une forme d'acné **PERSISTANTE** retrouvée dans la majorité des cas, et une forme d'acné à **DEBUT TARDIF**, plus rare.

2-Physiopathologie

2-1-Rôle des androgènes :

Une prise en charge hormonale de l'acné se conçoit dans la mesure où l'acné est androgéno-dépendante. Par ailleurs l'acné peut être la conséquence d'une hyperandrogénie ou d'un hyperandrogénisme.

La séborrhée, élément clé de la physiopathologie acnéique comme nous le développerons ultérieurement, est sous contrôle des androgènes. Aussi l'acné est-elle influencée par le développement et les modifications de la vie génitale chez la femme, ainsi que par les traitements hormonaux contraceptifs ou substitutifs.

A la puberté l'acné est quasiment physiologique du fait de l'hyperandrogénie relative induite par l'adrénarchie précédant la pubarchie et par la carence relative en oestrogènes et en progestérone lors des premiers cycles.

A l'âge adulte, les acnés persistantes ou tardives doivent faire rechercher d'autres signes d'hyperandrogénie, en faveur d'une origine hormonale à cette acné.

En période péri-ménopausique, il existe une image en miroir de la puberté, mais avec la diminution de la séborrhée avec l'âge, l'acné est plus rare.

Enfin après la ménopause, l'acné est rare mais doit faire rechercher une cause tumorale [32].

L'acné chez la femme peut traduire :

- une hyperproduction d'androgènes d'origine ovarienne ou surrénale.

- un hyperandrogénisme idiopathique périphérique par excès de production par le sébocyte de dihydrotestostérone (DHT) à partir de la testostérone et de ses précurseurs déhydroépiandrostérone (DHEA) et $\Delta 4$ androstènedione, diminution des possibilités d'aromatisation des androgènes en oestrogènes et du fait du polymorphisme du récepteur aux androgènes lui-même.

Le dépistage des hyperandrogénies est justifié dans la mesure où peut exister une thérapeutique spécifique.

2-2-Rôle du stress :

La plupart des patientes pensent que le stress influence la sévérité de leur acné : 74% des patients acnéiques étudiés par Rasmussen et al et de leur entourage pensaient que l'anxiété exacerbait l'acné [33]. Une étude réalisée par Green et al [34] retrouve la même conviction chez 67% des étudiants en médecine interrogés.

Cette idée est donc partagée à la fois par les patients et le corps médical. L'influence du stress n'est d'ailleurs pas propre à l'acné et a été étudiée dans de nombreuses pathologies dont certaines dermatologiques (psoriasis, dermatite atopique...)

Kligman décrit en 1991 [35] une forme d'acné de la femme adulte induite par le stress. A l'examen de ces femmes, on observe essentiellement de minuscules comédons groupés et quelques papulopustules éparses. Il n'y a pas de papules persistantes ni de nodules ou kystes. Il y a peu de comédons ouverts et de cicatrices. Ces femmes n'ont pas d'antécédents d'acné à l'adolescence. Les lésions touchent principalement le menton et sont aggravées par des

facteurs mécaniques comme le frottement. L'atteinte du front est également fréquente. La plupart des patientes se plaignent d'avoir une "peau grasse" ou "mixte". Les lésions évoluent fréquemment par poussées pré-menstruelles (cet aspect est proche de l'acné pré-menstruelle décrite par Newman et Feldman en 1954)

Le micro comédon est ici la lésion initiale.

Dans l'expérience de Kligman [35], il ne s'agit pas de femmes au foyer mais de professionnelles très investies et ambitieuses, au prix d'un coût émotionnel non négligeable. Ce sont des avocates, médecins, cadres, journalistes, etc...Elles avouent une importance de l'apparence et de la performance, et décrivent une vie "bousculée". Ce caractère n'est nullement considéré comme pathologique mais comme une réponse psychologique adaptée au stress. Elles reconnaissent un lien entre ce stress et leurs lésions d'acné.

Sans être le facteur étiologique de tous ces cas d'acné, le stress peut également intervenir comme facteur d'entretien des lésions.

2-3-Influence des soins cosmétologiques :

Le rôle causal des cosmétiques dans la survenue ou la persistance d'acné chez la femme adulte a été décrit en 1970 par Kligman et Mills [29]. Les soins cosmétiques incriminés étaient essentiellement l'application de pommade sur peau noire, de brillantine dans les cheveux et d'huiles végétales de composition inconnues sur la tête.

Ce concept fut repris dans la pratique par l'ensemble des dermatologues, puis dans la littérature scientifique.

L'idée que les cosmétiques étaient la principale cause d'acné de la femme adulte était alors renforcée par le fait que 50% des crèmes faciales se révélaient comédogènes sur oreille de lapin. Les auteurs étaient si convaincus du rôle des cosmétiques qu'ils établirent qu'un diagnostic d'acné cosmétique pouvait être porté chez 95% des femmes présentant une acné d'intensité moyenne.

Mais Kligman revient sur cette thèse en 1991 [35] car l'expérience prouve que ce diagnostic ne peut s'appliquer à la majorité des acnés de la femme. Certains cosmétiques peuvent certainement induire des acnés mais leur rôle est exagéré. En pratique, ils sont rarement la cause directe d'éruption acnéiforme. Ces produits, même non comédogènes, peuvent induire une folliculite chimique responsable de papulopustules, en l'absence de comédons pré-existants. Au contraire, l'acné vraie commence par des comédons et les deux types de lésions coexistent.

Nous reviendrons sur ce point au cours de la discussion.

3-Spécificité clinique

L'acné de la femme est une acné de type inflammatoire dans 92% des cas [21], atteignant préférentiellement le visage, avec une atteinte classique de la moitié inférieure (menton et surtout régions maxillaires et sous-mentales). Ces acnés résistent très fréquemment aux traitements antibiotiques généraux (82%) et hormonaux (32%) ainsi qu'à l'isotrétinoïne (32%). C'est alors l'indication à une exploration hormonale, surtout si la présentation clinique associe d'autres signes d'hyperandrogénie.

Nous reviendrons sur l'ensemble de ces données par la suite.

4-Diagnostic différentiel

4-1-L'acné signe d'une endocrinopathie :

Les signes cutanés devant faire évoquer une endocrinopathie sous-jacente associent diversement :

- une acné sévère nodulo-kystique résistant aux traitements classiques, de topographie maxillaire inférieure, en "collier de barbe", mais atteignant également le dos,
- une hyper pilosité (accroissement anormal de la pilosité dans des zones normales)
- un hirsutisme (apparition d'une pilosité anormale par sa localisation),
- une alopecie androgénogénétique de type féminin (avec éclaircissement du vertex et persistance de la ligne bordante antérieure frontale) ou plus rarement de type masculin (avec éclaircissement du vertex et apparition de golfes temporaux),
- un acanthosis nigricans,
- des vergetures pourpres,
- une hyper pigmentation des grandes lèvres,
- un érythème cutané.

Les signes extra-cutanés comportent :

- des troubles des règles de type oligomenorrhée, aménorrhée, irrégularité des cycles, cycles longs, syndrome prémenstruel, ou hypofertilité.
- une obésité
- et/ou une hypertension artérielle.

La surcharge pondérale, très fréquente, peut être en soi un facteur d'hyper androgénie, comme nous le développerons plus loin.

Les étiologies retrouvées sont les suivantes :

- 1- Tumeur ovarienne et/ou surrénalienne,
- 2- Hyperplasie surrénalienne par déficit en 21 β -hydroxylase, 11 β -hydroxylase, 3 β -hydroxystéroïde déshydrogénase.
- 3- Dystrophie ovarienne (Syndrome de Stein Leventhall, ovaires polykystiques) : Hyperandrogénie fonctionnelle révélée par les signes biologiques suivants : taux de LH très élevé (LH/FSH>3) avec réponse explosive au test à la LHRH, augmentation du taux d'androstènedione et test au Clominophène positif. A l'échographie on observera des ovaires augmentés de volume, globuleux, plus de 10 microkystes en périphérie, et une hypertrophie du stroma. Il s'agit d'une des causes les plus fréquentes.
- 4- Syndrome de Cushing,
- 5- Hyperandrogénies isolées (idiopathiques ou périphérique).
- 6- Hyperandrogénies iatrogéniques : Elles sont rares.
 - sous progestatifs,
 - sous oestroprogestatifs,
 - avec progestatifs de 1° ou 2° génération

Les *hyperandrogénies fonctionnelles* sont les *plus fréquentes* (ovaires polykystiques, hyperplasie surrénalienne, hyperandrogénie idiopathique ou périphérique).

4-2-Acné exogène :

- **Acné cosmétique** : détaillée précédemment.
- **Acné détergicans** : Liée à l'utilisation répétée de savons, antiseptiques et autres topiques abrasifs.
- **Chloracné** : Lésions essentiellement comédoniennes, périorbitaires, liées au contact ou à l'inhalation d'un composé aromatique halogéné (herbicide...)
- **Acné des huiles industrielles** : Provoquée par contact avec des huiles de coupe minérales.

4-3-Acné médicamenteuse :

Il s'agit d'une acné monomorphe, inflammatoire. Les principaux médicaments systémiques incriminés sont les corticoïdes, anticonvulsivants, antidépresseurs (amineptine), neuroleptiques, antituberculeux (INH, Rifampicine), halogénés (Brome, Iode, Chlore, Fluor), androgènes, psychotropes et vitaminothérapie (B1, B6, B12), hormones thyroïdiennes, et immunosuppresseurs. Mais sont également en cause des traitements topiques : dermocorticoïdes, soufre, huile de cade, goudron.

4-4-Acné physique :

- **Acné mécanique** : Lésions inflammatoires résultant de l'exacerbation de lésions d'acné préexistantes aux zones de frottement.
- **Radiations ionisantes** : réaction hyperkératosique de la peau et formation de comédons.
- **PUVAthérapie**
- **Acné aestivalis**

4-5-Acné rosacée :

La rosacée n'est en fait pas une acné car elle ne comporte aucun comédon et ne correspond pas à une atteinte inflammatoire de l'appareil pilo-sébacé. Elle touche essentiellement les femmes de 40 à 60 ans ...

4-6-Folliculites superficielles :

Elles touchent uniquement les régions pileuses et ne comportent aucun comédon. Eruption très monomorphe, elle touche volontiers les sujets à peau noire. Les folliculites à Gram-négatif compliquent les traitements antibiotiques prolongés et se manifestent par 2 types de lésions : soit des pustules ou papules de 3 à 6 mm de diamètre localisées au début au pourtour des narines, soit plus rarement des nodules profonds et fluctuants évoquant une acné conglobata ; les prélèvements bactériologiques sont indispensables pour faire le diagnostic. Ils sont parfois faussement négatifs du fait du petit nombre de germes au sein des lésions ou bien du retard pris entre le moment du prélèvement et son arrivée au laboratoire. La culture des lésions met en évidence des *Enterobacter*, des *Klebsiella* ou des *Escherichia coli* et au niveau des lésions plus profondes des *Proteus*.

4-7-Dermite péri-orale :

Il s'agit de micropapules péri-buccales respectant une zone de peau libre autour de la bouche. Les lésions peuvent s'étendre aux joues et aux rebords orbitaires externes. Elles sont très irritables et souvent en rapport avec une corticothérapie locale et l'abus de produits cosmétiques chez des enfants et des jeunes femmes.

5-Bilan hormonal

Il doit être réalisé en première partie de cycle et après un mois d'arrêt de tout traitement hormonal, comprenant les dosages de :

- Testostérone,
- Δ 4-Androstènedione,
- Déhydro-épiandrostérone (DHEA),
- Sulfate de déhydro-épiandrostérone (SDHEA),
- 17 OH Progestérone,
- Prolactine (si galactorrhée),
- Cortisol libre urinaire (si suspicion de syndrome de Cushing).

On discutera ensuite selon ces résultats de la réalisation d'une échographie pelvienne et d'un scanner surrénalien, ainsi que d'un bilan hormonal dynamique (test à la LH-RH, test au Synacthène,...)

Ce bilan ne doit pas être systématique. Chez la femme adulte présentant une acné isolée, il n'y a pas d'indication à faire d'emblée un bilan hormonal.

Les résultats de ce bilan chez la femme acnéique seront développés dans le chapitre "discussion".

6-Spécificité du traitement de l'acné de la femme

Le traitement de l'acné de la femme présente deux particularités majeures :

- Cette forme clinique est souvent résistante à des traitements bien conduits.
- Des traitements hormonaux peuvent être envisagés pour traiter ces femmes, ce qui n'est pas réalisable dans nombre d'autres formes d'acné.

Nous détaillerons ces points dans la suite de ce travail.

7-Retentissement psychologique de l'acné, qualité de vie

Plusieurs études récentes insistent sur le temps et l'attention qu'il faut apporter aux patients acnéiques pour optimiser les résultats thérapeutiques.

Le retentissement psychologique de l'acné, surtout chez la femme, n'est pas toujours proportionnel à la sévérité de l'acné. Il est donc essentiel de prendre en charge même les formes mineures d'acné. On insistera sur le fait que cette affection, très fréquente, finit toujours par guérir.

Le CADI (Cardiff Acne Disability Index) permet d'évaluer l'impact de la symptomatologie acnéique sur la qualité de vie. Une version française a été récemment validée par Dreno et al [36]. Nous développerons ce point dans le chapitre "discussion".

II-ETUDE RETROSPECTIVE, OBJECTIF

1/ Etude rétrospective :

Nous avons souhaité étudier plus profondément cette forme particulière d'acné qu'est l'acné de la femme de plus de 25 ans. Pour cela nous avons réalisé une étude **épidémiologique, descriptive, rétrospective** à partir des observations d'acné de la femme suivies à la consultation acné du service.

2/ Objectif :

Le but de notre étude est de préciser les caractéristiques cliniques mais aussi anamnétiques et évolutives de l'acné de la femme de plus de 25 ans. Il s'agit donc d'une étude "observationnelle".

Pour répondre à cet objectif, nous avons répondu aux questions suivantes :

- La persistance d'une acné ou la survenue d'une acné tardive est-elle favorisée par certains facteurs : présence d'antécédents familiaux, âge des premières règles, notion d'acné pré-pubertaire, contexte de stress particulier, réalisation de soins cosmétologiques ?
- La présence d'une acné après 25 ans est-elle en elle-même un signe d'hyperandrogénie ?
- Quelles sont les caractéristiques cliniques de ces acnés ?
- Quels sont les traitements à notre disposition aujourd'hui, avec quelle efficacité et quelle tolérance ?

Pour répondre à ces questions, nous avons également comparé nos résultats aux quelques études de la littérature portant sur l'acné de la femme.

III-ETUDE : MATERIELS ET METHODES

1- Recrutement :

Nous avons inclus dans notre étude 79 femmes de 25 ans au moins, vues pour la première fois à notre consultation de traitement et suivi de l'acné. Il s'agit d'une population "tout venant" adressées par un de nos confrères ou consultant spontanément.

2- Période :

Nous avons inclus les patientes ayant consulté pour la première fois en 2001, 2002 ou 2003. Nous avons pris en compte le suivi de ces femmes jusqu'au 1^o juin 2004, soit une période d'inclusion de 41 mois. Il faut cependant noter que certaines de ces patientes nous étaient adressées par un confrère pour avis thérapeutique et n'ont donc pas été revues dans notre service par la suite, le suivi étant poursuivi par le médecin les ayant adressées.

3- Interrogatoire :

Lors de la première consultation, les patientes étaient interrogées sur les antécédents suivants :

- Caractéristiques épidémiologiques :
 - Age,
 - Poids,
 - Activité (étudiante, salariée, sans profession, autre),
- Antécédents personnels :
 - Pathologie endocrinienne associée,
 - Age des premières règles
 - Réalisation ou non de soins cosmétologiques
 - Prise de contraceptif oral,
 - Antécédents familiaux d'acné : Père, mère, frère ou sœur de plus de 12 ans.
- Anamnèse de l'acné :
 - Date de début (pré ou post-pubertaire)
 - Ancienneté de l'acné,
 - Facteurs favorisant les poussées ; soleil, règles, stress, médicaments, alimentation.

- Traitements anti-acnéiques antérieurs, locaux et généraux.

4- Examen clinique :

Nous avons utilisé la grille ECLA de cotation de l'acné [60], permettant de réaliser à chaque consultation :

- Une évaluation de la séborrhée cotée de 0 (nulle) à 3 (très importante),
- Un décompte des lésions inflammatoires : papules, pustules (en nombre absolu)
- Un décompte des lésions rétentionnelles : microkystes, comédons (en nombre absolu),
- Un décompte des nodules et lésions kystiques (en nombre absolu) ;
- Une quantification de l'extension des lésions au décolleté, au dos, aux membres supérieurs, cotée de 0 (nulle) à 3 (très importante).

Cet examen clinique était renouvelé à chaque consultation, étudiant les mêmes paramètres, permettant ainsi d'évaluer la **réponse** au traitement prescrit, définie ainsi :

- Progression
- Stabilité
- Réponse partielle (50%)
- Réponse complète : moins de 5 comédons ou microkystes, moins de 3 papules ou pustules.

La **tolérance** du traitement (local ou général) était également évaluée comme suit :

- Bonne (pas d'effets indésirables)
- Moyenne (effets minimes permettant la poursuite du traitement)
- Mauvaise (effets cliniques ou biologiques entraînant un arrêt du traitement)

5- Analyse des données :

Nous avons réalisé des statistiques descriptives.

Pour les variables quantitatives, nous avons calculé le minimum, le maximum, la moyenne, l'écart-type, la médiane et le nombre de valeurs manquantes.

Pour les variables qualitatives, nous avons calculé les effectifs et pourcentages de chaque modalité ainsi que le nombre de valeurs manquantes.

IV- RESULTATS

Abréviations utilisées :

Min : minimum

Max : maximum

Moy : moyenne

Et : écart-type

Q2 : médiane

Vm : nombre de valeurs manquantes

N : nombre de valeurs non manquantes

1- Caractérisation de la population de patientes étudiées

1-1- Age des patientes :

Les patientes incluses dans notre étude étaient âgées de **25 à 55 ans** ; l'âge moyen était de **31,8 ans**, avec un écart-type de **7,5 ans**. La médiane était de **29 ans**.

1-2- Poids moyen :

Le poids moyen était de **56,1 kg (41 à 85 kg)**, avec un écart-type de **7,7 kg**. La médiane était de **55 kg**. Il y avait 11 valeurs manquantes.

1-3- Activité professionnelle :

Parmi les patientes, 3 (**8%**) étaient étudiantes, 25 salariées (**62%**), 7 sans profession (**18%**), 5 exerçaient une autre activité (**12%**). Pour 39 d'entre elles, nous n'avons pu retrouver l'activité professionnelle.

1-4- Utilisation d'un contraceptif oral :

42 d'entre elles (**55%**) n'utilisaient pas, lors de la consultation de départ, de contraceptif oral. 34 d'entre elles (**45%**) en utilisaient. 3 n'ont pas répondu.

1-5- Antécédents familiaux d'acné :

47 de ces femmes (**67%**) rapportaient au moins un antécédent familial d'acné (père, mère ou fratrie de plus de 12 ans).

Père				
Non	49	71%	N=69	
Oui	20	29%		
Mère				
Non	51	74%	N=69	
Oui	18	26%		
Fratric				
Non	37	54%	N=69	
Oui	32	46%		
Au moins un ATCD				
Non	23	33%	N=70	
Oui	47	67%		
Nombre d'ATCD				
0	23	34%	N=68	
1	27	40%		
2	13	19%		
3	5	7%		

1-6- Age moyen des premières règles :

L'âge moyen des premières règles était de **12,9 ans** (+/- 1,5 ans), variant de **10 à 17** ans. La médiane était de 13 ans. 6 patientes n'ont pas répondu à cette question.

1-7- Troubles endocriniens associés :

La majorité des patientes (**93%**) ne présentaient aucune endocrinopathie connue. Nous avons relevé 3 cas de dysthyroïdie et 1 cas de diabète.

1-8- Réalisation de soins cosmétiques :

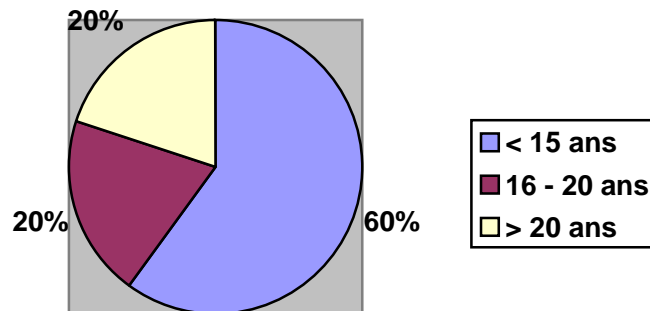
62% des patientes déclaraient réaliser régulièrement des soins cosmétiques (esthéticienne, masques, gommages,...)

2-Evolution de l'acné

2-1- Age de début de l'acné :

L'âge moyen de début de la symptomatologie acnéique était de **16,6 ans** (+/- 5,4 ans), variant de **10 à 17 ans**. L'âge médian était de 15 ans. 5 patientes n'ont pas répondu à cette question. La majorité des patientes (**60%**) présentait de l'acné avant l'âge de 15 ans.

Age de début de l'acné



2-2- S'agissait-il d'acnés pré pubertaires :

Seules 10 de ces patientes (**13%**) présentaient des lésions d'acné avant les premières règles.

2-3- Ancienneté de l'acné :

La durée moyenne d'évolution de l'acné était de **14,9 ans** (+/-8,8 ans), variant de **0.25 à 45 ans**. La médiane était de 14 ans.

2-4- Facteurs favorisant l'acné :

79% des patientes rapportaient au moins 1 facteur favorisant. **53%** notaient une augmentation avant les règles, **49%** en période de stress.

19% d'entre elles se plaignaient d'une aggravation par le stress et les règles, **11%** par le stress, le soleil et les règles.

27 % des patientes avaient noté 1 facteur favorisant, 34 % en rapportaient 2 et 17 % 3.

- Associations de facteurs favorisants retrouvées :

Aucun	15	21%	N=70
Stress	5	7%	
Stress + soleil	5	7%	
Stress, règles	13	19%	
Soleil	6	9%	
Soleil, règles	5	7%	
Soleil, alimentation	1	1%	
Règles	8	11%	
Stress, soleil, règles	8	11%	
Stress, soleil, médicaments	1	1%	
Stress, règles, alimentation	2	3%	
Soleil, règles, alimentation	1	1%	

- Fréquence des facteurs favorisants rapportés par les patientes :

Stress	34	46%	N=70
Soleil	27	39%	
Règles	37	53%	
Alimentation	4	6%	
Médicament	1	1%	

3-Traitements antérieurs

Il s'agit des traitements locaux et généraux prescrits avant la première consultation dans notre service :

3-1- Nombre de traitements généraux :

Ces femmes avaient déjà utilisé, prescrit par leur dermatologue, leur médecin traitant ou leur gynécologue, en moyenne **plus de 2** traitements oraux. Huit d'entre elles (**10%**) n'avaient reçu aucun traitement.

	Min-max	moy et	Q2	vm
Nb traitements antérieurs généraux	[0-6]	2,3 ± 1,6	2	0

Nombre

0	8	10%	N=79
1	22	28%	
2	16	20%	
3	17	22%	
4	5	6%	
5	7	9%	
6	4	5%	

3-2- Fréquence des différents traitements généraux :

43% des patientes avaient déjà bénéficié d'une ou plusieurs cures de rétinoïde ; **39%** d'entre elles avaient utilisé Diane 35® ; seuls **3%** avaient été traitées par spironolactone, et **3%** par Zinc. Le type de cycline le plus fréquemment prescrit était la Minocycline, chez 28% des patientes.

Rétinoïdes	34	43%	N=79
Diane35	31	39%	
AutreOP	12	15%	
Aldactone	2	3%	
Zinc	2	3%	
Doxycycline	16	20%	
Tétracycline	10	13%	
Minocycline	22	28%	
Androcur	11	14%	
Autre Abtique	4	5%	

3-3- Nombre de traitements locaux :

Les patientes avaient utilisé en moyenne **2** types de traitement topique avant que nous les voyions en consultation. 43% d'entre elles en avaient utilisé plus de 3.

	Min-max	moy	et	Q2	vm
Nb traitements antérieurs locaux	[0-5]	2,0	± 1,3	2	0

Nombre

0	13	16%	N=79
1	16	20%	
2	16	20%	
3	28	35%	
4	2	3%	
5	4	5%	

3-4- Fréquence de prescription des différents traitements locaux antérieurs :

Les traitements topiques les plus fréquemment utilisés étaient le Peroxyde de Benzoyle (**58%**) et les antibiotiques locaux (**58%** également). Les rétinoïdes locaux et l'adapalène avaient été prescrits respectivement chez **48%** et **23%** d'entre elles.

Retinoïdes topiques	38	48%	N=79
Adapalène	18	23%	
Peroxyde de Benzoyle	46	58%	
Antibiothérapie locale	46	58%	
AHA	9	11%	
Acide Azélaïque	2	3%	
Nicotinamide	1	1%	

4- Caractéristiques cliniques de l'acné

4-1- Séborrhée :

85% des patientes avaient une séborrhée importante à très importante (en moyenne de **2,2**).

Séborrhée = 1	12	15%	N=79
Séborrhée = 2	36	46%	
Séborrhée = 3	31	39%	

4-2- Lésions rétentionnelles et inflammatoires :

Les femmes suivies présentaient légèrement plus de lésions inflammatoires (en moyenne **11,3 ±10,7**) que de lésions rétentionnelles (en moyenne **9,7 ±13,4**). Nous n'avons trouvé que peu de nodules ou kystes (en moyenne **0,8 ±2,4**).

	Min-max	moy	et	Q2	vm
Séborrhée	[1-3]	2,2	± 0,7	2	0
Lésions rétentionnelles	[0-87]	9,7	± 13,4	5	0
Lésions inflammatoires	[0-55]	11,3	± 10,7	9	0
Nodules et kystes	[0-12]	0,8	± 2,4	0	0

4-3- Atteinte extra-faciale :

32 patientes (**41%**) présentaient une atteinte extra-faciale, **59%** une atteinte du visage uniquement. **32%** souffraient d'une atteinte de la partie supérieure du dos (sus-omoplate), **21%** de la partie supérieure du cou, **20%** de la poitrine, **13%** de la partie inférieure du dos (sous-omoplate) et **6%** des bras.

Cou bas + cou haut + poitrine + dos haut + dos bas	3	N=32
Cou haut + poitrine + dos haut + dos bas + bras	1	
Cou bas + cou haut + poitrine + dos haut	1	
Poitrine + dos haut + dos bas + bras	1	
Cou bas + poitrine + dos haut	1	
Cou haut + dos haut + bras	1	
Cou haut + dos haut + dos bas	1	
Cou haut + poitrine + dos haut	2	
Dos haut + dos bas + bras	1	
Poitrine + dos haut + bras	1	
Poitrine + dos haut + dos bas	1	
Cou bas + poitrine	1	
Cou haut + dos haut	1	
Dos haut + dos bas	2	
Poitrine + dos haut	2	
Cou haut	6	
Dos haut	6	

Atteinte du cou bas			
0	73	92%	N=79
1	6	8%	
Cou haut			
0	63	80%	N=79
1	14	18%	
2	2	3%	
Poitrine			
0	65	82%	N=79
1	11	14%	
2	3	4%	
Dos haut			
0	54	68%	N=79
1	22	28%	
2	2	3%	
3	1	1%	
Dos bas			
0	69	87%	N=79
1	8	10%	
2	2	3%	
Bras			
0	74	94%	N=79
1	4	5%	
2	1	1%	

Nombre de sites

0	47	59%
1	12	15%
2	6	8%
3	8	10%
4	2	3%
5	4	5%

4-4- Fréquence et type de cicatrice :

59% des femmes présentaient des cicatrices. **34%** au total souffraient de cicatrices inflammatoires, **41%** au total souffraient de cicatrices non inflammatoires, **24%** présentaient l'association de ces deux types de cicatrices, **14%** des excoriations. Ces différentes lésions pouvaient être associées.

Absentes	29	41%	N=70
Inflammatoires seules	5	7%	
Inflammatoires, excoriations	2	3%	
Non inflammatoires seules	11	16%	
Non inflammatoires, excoriations	1	1%	
Inflammatoires et non inflammatoires	15	21%	
Inflammations et non inflammatoires, excoriations	2	3%	
Excoriations seules	5	7%	

4-5- Quelques illustrations

Nous avons inclus ci-après quelques photos de nos patientes afin d'illustrer nos résultats.

Figure 1 : Lésions inflammatoires de la partie inférieure du visage et du cou.

Figure 2 : Lésions papulo-pustuleuses du menton et des joues. On notera également l'hyperpilosité de la lèvre supérieure.

Figure 3 : Lésions inflammatoires nodulo-kystiques des régions mandibulaires.

Figure 4 : Lésions papulo-pustuleuses des tempes, associées à quelques lésions rétentionnelles, mieux visibles à jour frisant.

Figure 5 : Cicatrices atrophiques d'acné.

Figure 1



Figure 2



Figure 3



Figure 4



Figure 5



5- Prescription initiale à notre consultation

5-1- Nombre moyen de traitements prescrits :

Il a été prescrit en moyenne à cette première consultation **0,7** traitement général (0 à 2) et **0.9** traitement local (0 à 2).

	Min-max	moy	et	Q2	vm
Nb traitements généraux prescrits	[0-2]	0,7	± 0,6	1	0
Nb traitements locaux prescrits	[0-2]	0,9	± 0,6	1	0

Traitements locaux prescrits			
Nombre			
0	18	23%	N=79
1	50	63%	
2	11	14%	

Traitements généraux prescrits			
Nombre			
0	29	37%	N=79
1	41	52%	
2	9	11%	

5-2-Type de traitement général prescrit :

Seules **13%** des patientes ont reçu des rétinoïdes en première intention, lors de la consultation initiale. Aucune prescription de Diane 35® n'a été faite. **11%** des patientes ont débuté un traitement par Zinc; **30%** un traitement par Cyclines (**26%** par Minocyclines). Les prescriptions d'Androcur et d'Aldactone n'ont concerné respectivement que **2** et **1** patientes.

Retinoïdes	10	13%
Diane35	0	0%
Autre OP	9	11%
Aldactone	1	1%
Zinc	11	14%
Doxycycline	1	1%
Tetracycline	4	5%
Minocycline	19	24%
Androcur	2	3%
Autre Abt	2	3%

5-3- Type de traitement local prescrit :

Les traitements topiques les plus fréquemment prescrits ont été dans l'ordre : Rétinoïdes topiques (**28%**), AHA (**24%**), et Adapalène (**20%**). Les prescriptions de Peroxyde de Benzoyle et antibiothérapie locale ne représentaient respectivement que **6%** et **8%** des patientes.

Retinoïdes	22	28%
Adapalène	16	20%
P de Benz	5	6%
Abt locale	6	8%
AHA	19	24%
Ac azelaique	4	5%

6- Suivi des patientes

6-1- Durée moyenne de suivi :

Si on exclut les patientes vues une seule fois en consultation (adressées pour avis ponctuel, par exemple) la durée moyenne de suivi des patientes est de presque **11 mois** (10,8 +/-7,6). Certaines patientes sont encore en cours de suivi mais l'inclusion des dossiers a été limitée au 1^{er} Juin 2004.

	Min-max	moy	et	Q2	vm
Durée de suivi¹	[0-36]	6,4	± 7,9	4	0
Durée de suivi²	[2-36]	10,8	± 7,6	9	0
Durée totale des traitements¹	[0-28]	5,9	± 7,2	4	0
Durée totale des traitements²	[1,3-28]	10,0	± 6,8	8	0

¹ : tous patients inclus dans le calcul

² : seules les patientes revues au moins 1 fois sont prises en compte

6-2- Nombre moyen de lignes thérapeutiques prescrites :

Chaque patiente a reçu, au cours du suivi, en moyenne **1,3 (±1,5)** ligne de traitement. Cependant **18%** d'entre elles en ont reçu **3 ou plus**.

	Min-max	moy	et	Q2	vm
Nb lignes thérapeutiques	[0-6]	1,3	± 1,5	1	0

Nombre de lignes de traitement			
0	32	41%	N=79
1	13	16%	
2	20	25%	
3	8	10%	
4	3	4%	
5	1	1%	
6	2	3%	

6-3- Type de traitement prescrit au cours du suivi :

En cours de suivi, **11%** de nos prescriptions comportaient des rétinoïdes oraux, **25%** des cyclines.

Rétinoïde oral	12	11%	N=106
Aldactone	2	2%	
Zinc	13	12%	
Doxycycline	1	1%	
Tétracycline	5	5%	
Minocycline	20	19%	
Androcur	0	0%	
Autre antibiothérapie	3	3%	
Rétinoïde topique	17	16%	
Adapaléne	6	6%	
Peroxyde de Benzoyle	1	1%	
Antibiothérapie locale	5	5%	
AHA	19	18%	
Acide azélaïque	2	2%	

6-4- Réponses aux traitements prescrits :

La réponse globale (réponse partielle ou complète) à tous les traitements confondus (locaux et généraux) était positive dans **65%** des cas avec **32%** de réponse partielle et **33%** de rémission complète.

REPONSE			
Progression	16	16%	N=101
Stabilité	20	20%	
Réponse partielle	32	32%	
Rémission complète	33	33%	

La réponse selon le type de traitement montre une nette supériorité des rétinoïdes oraux avec **83%** de rémission complète (RC), **17%** de réponse partielle (RP), et aucun cas de progression ou de stabilité. La mynoccine, prescrite à 16 reprises, a permis **38%** de RP et **38%** de RC.

REPONSE	Progression	Stabilité	Rém. partielle	Rém.complète	N=101
Rétinoïde oral	0	0	2 (17 %)	10 (83 %)	
Aldactone	0	2 (100 %)	0	0	
Zinc	0	2 (18 %)	7 (64 %)	2 (18 %)	
Doxycycline	0	0	1 (100 %)	0	
Tétracycline	2 (22 %)	1 (11 %)	4 (44 %)	2 (22 %)	
Minocycline	1 (6 %)	3 (19 %)	6 (38 %)	6 (38 %)	
Androcur	0	0	0	0	
Autre antibiothérapie	1 (33 %)	0	1 (33 %)	1 (33 %)	
Rétinoïde topique	5 (31 %)	3 (19 %)	3 (19 %)	5 (31 %)	
Adapalène	1 (20 %)	1 (20 %)	2 (40 %)	1 (20 %)	
Peroxyde de Benzoyle	1 (100 %)	0	0	0	
Antibiothérapie locale	2 (40 %)	2 (40 %)	1 (20 %)	0	
AHA	3 (17 %)	5 (28 %)	5 (28 %)	5 (28 %)	
Acide azélaïque	0	1 (50 %)	0	1 (50%)	

6-5- Tolérance des traitements prescrits :

La tolérance globale de l'ensemble des traitements prescrits était bonne dans **79%** des prescriptions, moyenne dans **17%** et mauvaise dans seulement **4%** des prescriptions.

TOLERANCE			
Bonne	80	79%	N=101
Moyenne	17	17%	
Mauvaise	4	4%	

La tolérance des rétinoïdes oraux était moyenne dans **67%** des prescriptions, bonne dans **25%** et mauvaise dans **8%**. Le Zinc était bien toléré dans **91%** des prescriptions.

Les traitements locaux avaient tous une bonne tolérance dans **88 à 100%** des cas.

<u>Tolérance</u>	Bonne	Moyenne	Mauvaise
Rétinoïde oral	3 (25 %)	8 (67 %)	1 (8 %)
Aldactone	1 (50 %)	0	1 (50 %)
Zinc	10 (91 %)	1 (9 %)	0
Doxycycline	0	1 (100 %)	0
Tétracycline	8 (89 %)	1 (11 %)	0
Minocycline	13 (81 %)	1 (6 %)	2 (12 %)
Androcur	0	0	0
Autre antibiothérapie	2 (67 %)	1 (33 %)	0
Rétinoïde topique	17 (88 %)	5 (12 %)	0
Adapalène	16 (100 %)	0	0
Peroxyde de Benzoyle	0	5 (100 %)	0
Antibiothérapie locale	6 (100 %)	0	0
AHA	17 (94 %)	1 (6 %)	0
Acide azélaïque	2 (100 %)	0	0

N=101

V-DISCUSSION

1-Epidémiologie :

1-1- Fréquence :

De nombreux auteurs se sont penchés sur la prévalence de l'acné dans la population adolescente, mais peu sur sa prévalence chez l'adulte.

Deux périodes de la vie sont individualisables :

- 1) Entre 18 et 25 ans, de nombreux cas semblent la prolongation d'acnés antérieures persistantes. Cependant il n'existe pas de statistiques permettant de l'affirmer.
- 2) Après 25 ans, on distingue des formes d'acné persistante (prolongation d'acnés juvéniles) et des formes à début tardif.

Depuis déjà plusieurs années, on observe un nombre accru de patients de plus de 25 ans présentant de l'acné. Cependant il y a peu d'étude épidémiologique antérieures à 1979.

Nous avons relevé **6 études** récentes portant sur l'acné de la femme :

-Cunliffe et Gould, dans une étude réalisée en 1979 sur 1066 femmes de type caucasien, de plus de 18 ans entre Octobre et Avril (excluant ainsi l'influence des UV) retrouvait une prévalence de **23%** (et 35% chez l'homme)[28]

-Dreno et al, dans une étude réalisée en 1996 sur 2284 patients acnéiques [1] retrouvent plus de la moitié (57%) de patients âgés de plus de 18 ans, et **25.1%** âgés de plus de 25 ans.

-On retrouve des résultats similaires dans deux études réalisées par Goulden et Cunliffe en 1997 [37] et 1999 [21] : en 1999, une étude randomisée réalisée sur 2 mois d'hiver, sur 749 habitants du Yorkshire de plus de 25 ans, retrouve après interrogatoire et examen du visage, une prévalence de l'acné chez la femme de **54%** (et 40% chez l'homme). Cependant la majorité de ces femmes présentent des formes « physiologiques » d'acné, c'est à dire correspondant à un grade 0.25 à 0.75 de Leeds. Seules **12%** présentent une acné clinique (3% chez l'homme).

-Entre octobre et novembre 1998, des questionnaires ont été envoyés à 4000 femmes de 25 à 40 ans, permettant à Poli, Dréno et al, de retrouver une prévalence de **41%** d'acné (17% d'acné clinique et 24% d'acné physiologique) [38].

La fréquence de l'acné au sein de la population féminine de plus de 25 ans est donc, selon les études, d'environ **45%** si on inclut les formes d'acnés "physiologiques", et de **15%** si on ne considère que les formes "cliniques".

Cette constatation d'augmentation de la prévalence de l'acné tardive peut peut-être s'expliquer par un intérêt plus grand des dermatologues pour cette pathologie et/ou un plus grand souci chez ces femmes de l'apparence, les amenant plus volontiers à consulter.

Plusieurs hypothèses sont actuellement avancées pour expliquer cette augmentation de fréquence :

- Une augmentation des soins cosmétologiques ?
- Une modification des occupations, des loisirs ?
- Une augmentation de la résistance de *P.acnes* aux antibiotiques et en particulier aux cyclines ?
- Une banalisation de l'usage des contraceptifs oraux, en particulier des progestatifs ?
- Une augmentation du stress liée une augmentation du nombre de femmes travaillant et une modification des rythmes de vie ?

Nous développerons ces différentes pistes de réflexion dans l'ensemble de ce travail.

1-2- Répartition mondiale :

Les chiffres retrouvés par les équipes de Grande-Bretagne sont, comme nous l'avons vu précédemment, proches des chiffres français.

Dans une étude sur la fréquence des dermatoses bénignes en Victoria centrale (Australie), Plunkett et al retrouvent une prévalence de l'acné de 12,8% pour les deux sexes et 13.6% pour la femme, sur une population randomisée (1457 personnes) de plus de 20 ans, examinés par des dermatologues. Les caractéristiques épidémiologiques de la population étudiée sont compatibles avec les caractéristiques générales de la population australienne [3].

Il y a peu d'étude concernant les continents asiatique et africain.

1-3- Age :

Entre 1989 et 1999, Goulden et Cunliffe notent une augmentation de l'âge moyen des patients adressés à leur consultation pour acné, passant de 20.5 ans à **26.5 ans** [21]. Ils retrouvent également une baisse significative de la prévalence de l'acné après **45 ans**, alors que celle-ci est stable entre 24 et 44 ans.

Ceci peut refléter une augmentation de la prévalence de l'acné mais aussi une plus grande attention pour ces troubles et l'apparition de traitements plus efficaces.

En 2000, Shaw envoya un questionnaire à un sous-groupe de femmes traitées pour acné moyenne à modérée entre 88 et 96, préménopausées, résistantes aux traitements locaux et généraux classiques ou présentant des signes cliniques évocateurs d'hyperandrogénie, afin de caractériser ces acnés persistantes. 91 femmes âgées en moyenne de 36.7 ans, répondirent à cette enquête. La durée moyenne d'évolution de l'acné était de **20,4 ans**, avec un âge moyen de **début de 16.3 ans**. 80% souffraient toujours d'acné. [39]

En ce qui concerne la période pré-ménopausique, étant donné la diminution de la séborrhée avec l'âge, l'acné dans cette période de la vie est nettement moins fréquente.

2- Terrain, antécédents

2-1- Classe sociale, profession :

62% des patientes suivies dans notre étude étaient salariées, **18%** sans profession, **8%** étudiantes.

Le recrutement hospitalier ne nous permet probablement pas de conclure sur ces chiffres en raison d'un biais de sélection. De plus, certaines catégories professionnelles, moins affectées par leur image, ne consultent peut-être pas.

Goulden et Cunliffe, en 1997 [37], ne retrouvent pas de différence de prévalence selon la classe sociale ou la profession.

2-2- Poids :

Les patientes que nous avons suivies pesaient en moyenne **56 kg** (de 41 à 85 kg), ce qui représente un poids moyen normal. Cependant, ne connaissant pas la taille moyenne de ces femmes, nous ne pouvons pas conclure que ces femmes ne présentent pas de surpoids.

La surcharge pondérale peut être en soi un facteur d'hyper androgénie [32], comme en témoignent les corrélations inverses entre l'index de masse corporelle (IMC) et le taux de SHBG. Plus le surpoids est important, plus le taux de protéine de liaison est bas et donc plus les formes libres des androgènes sont importantes. De plus il existe une corrélation entre la production surrénalienne de DHEA et l'IMC ainsi qu'avec le Glucuronide d'androstanediol

(Gadiol), métabolite de la DHT, témoin de l'hyper androgénie et de l'activité de la 5 alpha-réductase périphérique.

Le surpoids intervient également fortement dans l'adhérence aux traitements à visée hormonale. De nombreuses patientes ne souhaitent pas poursuivre ce type de traitement après prise de quelques kilos.

C'est également un facteur aggravant net de l'acné sur le plan psychologique et social.

2-3- Utilisation de cosmétiques : Cette donnée sera discutée plus précisément dans le chapitre « étiologies ».

2-4- Antécédents familiaux :

Dans notre étude **67%** des femmes rapportent un antécédent d'acné (père, mère ou fratrie de plus de 12 ans). L'antécédent fraternel est le plus souvent noté (**46%** contre 26% d'antécédent maternel et 29% d'antécédent paternel), probablement expliqué très simplement par le fait que les patientes étaient peu renseignées sur les antécédents cutanés de leurs parents et consultaient seules.

Goulden, Clark et Cunliffe, en 1997, retrouvent parmi une population de 200 patients acnéiques de plus de 25 ans (dont 152 femmes), **50%** de patients rapportant des antécédents familiaux du 1^o degré d'acné à l'âge adulte [37].

Vexiau et al retrouvent des chiffres similaires sur une population de 1135 femmes présentant des antécédents familiaux pour **55,4%** d'entre elles [40].

L'acné est souvent familiale et des formes sévères se retrouvent avec fréquence au sein d'une même famille. Des études familiales ont montré que des facteurs héréditaires interviennent dans la susceptibilité à l'acné. Ainsi Goulden a démontré à travers une étude sur 204 sujets de plus de 25 ans ayant des lésions faciales d'acnés tardives qu'il existe possiblement des facteurs génétiques déterminant une kératinisation folliculaire anormale ou une réponse anormale de la glande sébacée aux androgènes chez les sujets ayant une acné persistante [41].

Plusieurs explications physiopathologiques sont avancées :

- Des modifications structurales d'origine génétique du récepteur des androgènes sont probablement à l'origine des modifications de la réponse périphérique aux androgènes [42].
- Une prédominance d'un allèle du gène du cytochrome p 450 a été mise en évidence chez des patients acnéiques. Cette mutation serait responsable d'une dégradation accélérée des rétinoïdes naturels qui pourrait conduire à des troubles de la différenciation kératinocytaire et

à une hyper-kératinisation du canal du follicule pilo-sébacé, responsable de son obstruction [4]. L'importance des antécédents familiaux serait ainsi expliquée.

Cependant, l'étude de jumeaux suggère que, bien que la sécrétion de sébum soit sous contrôle génétique, le développement de lésions cliniques est modifié par des facteurs environnementaux [43].

Une étude antérieure a montré une corrélation entre peau hyperséborrhéique et échec de traitement par isotrétinoïne [44]. Or l'excrétion sébacée est sous contrôle génétique [45]. Ceci suggère que le facteur héréditaire pourrait expliquer une plus grande fréquence d'échecs à l'isotrétinoïne, notamment par l'intermédiaire de la glande sébacée.

Ainsi le facteur héréditaire pourrait être un facteur pronostique de l'acné, celle-ci étant plus précoce, plus souvent pré-pubertaire, plus difficile à traiter, lorsqu'il existe des antécédents familiaux d'acné.

3- Evolution de l'acné

3-1- Age des premières règles :

L'âge moyen des premières règles de nos patientes était de **12,9 ans** (+/- 1,5 ans), ce qui est peu différent des chiffres classiquement retrouvés dans la population générale.

Plusieurs études ont suggéré que la modification de notre mode de vie depuis plusieurs dizaines d'années (en particulier de notre alimentation) avait diminué l'âge des premières règles (12 ans en 1990 contre 16 ans en 1835) [46]. De plus Lucky et al [47], dans une étude longitudinale de cohorte ont démontré que les jeunes filles présentant une acné comédonienne sévère avaient présenté leurs premières règles significativement plus tôt que celles présentant une acné modérée.

Cependant sur ces données peu nombreuses nous pensons ne pas pouvoir considérer l'âge des premières règles comme un facteur pronostique de ce type d'acné.

3-2- Date d'apparition : Acné pré ou post-pubertaire ?

L'âge moyen de début de l'acné était de **16,6 ans** (+/- 5,4 ans) avec une médiane de **15 ans**. **59%** des patientes rapportaient un début avant l'âge de 15 ans, **20%** entre 16 et 20 ans et **20%** après 20 ans. Seules **13%** de ces acnés avaient débuté avant la puberté.

Les patientes étudiées par Vexiau [40] et Goulden [37] présentent de l'acné depuis les âges moyens respectifs de 18 ans et 18,5 ans.

Shaw [39], via un questionnaire envoyé en 2000 à 91 femmes adultes traitées pour acné entre 1988 et 1996, retrouve un âge moyen de début de 16,3 ans.

La présence d'acné chez une femme de plus de 25 ans ne semble donc pas liée à la présence d'acné avant la puberté.

3-3- Ancienneté de l'acné :

Lors de la première consultation, les patientes souffraient d'acné depuis **14,9 ans** (+/- 8,8ans) en moyenne, ce qui représente une durée d'évolution considérable pour une affection pouvant être esthétiquement affichante surtout chez la femme.

Shaw [39], dans l'enquête citée précédemment note une durée moyenne d'évolution de l'acné de 20,4 années.

3-4- Acné persistante ou à début tardif ?

L'étude de la durée d'évolution de l'acné chez ces patientes permet de distinguer deux sous groupe : les formes d'acné persistantes et les formes à début tardif.

Dans notre étude, seules **20%** des femmes présentaient une acné ayant débuté après 20 ans.

-Goulden et Cunliffe [21] retrouvent, parmi la population de femmes acnéiques de plus de 25 ans étudiée (171 femmes), une large majorité d'acnés persistantes (**82%**) et peu d'acnés à début tardif (**18%**). Ces acnés tardives sont essentiellement infra-cliniques (42% des cas), moins souvent cliniques (12%). Elles sont inflammatoires dans 92% des cas et atteignent préférentiellement le visage et en particulier sa moitié inférieure.

- Poli, Dréno et al, en 2001 [38] retrouvent, sur 1353 femmes acnéiques de 25 à 40 ans, **41%** d'acné à début tardif, puisque ces femmes déclarent n'avoir jamais eu d'acné à l'adolescence.

- Goulden, Clark et Cunliffe, en 1997 [37], étudiant 152 femmes, âgées en moyenne de 35.5 ans, et consultant dans leur service pour acné, retrouvent également une majorité d'acnés persistantes et **18.4%** d'acnés tardives.

- De même, Shaw [39] retrouve 80% d'acnés persistantes.

- Dans l'étude de Vexiau et al [40], 9% des acnés sont prépubertaires (acnés persistantes), 70,1% ont débuté avant 20 ans, 29,9% après 20 ans (acnés tardives).

Ces chiffres de prévalence des formes tardives sont donc très proches de ceux retrouvés dans notre étude et confirment que seules **20% environ** des acnés de la femme sont d'apparition **tardive**, une large majorité de ces acnés étant des acnés persistantes (**80%**).

4- Facteurs favorisant ou étiologiques

Dans notre étude, **79%** des patientes rapportent au moins un facteur favorisant les lésions d'acné, **51%** en rapportent au moins deux.

Ces chiffres ainsi que la fréquence rapportée de chaque type de facteur favorisant (stress, soleil, règles, alimentation, médicaments) sont ici comparés aux données de la littérature.

4-1- Stress :

Ce point sera détaillé et discuté dans le chapitre "Etiologies".

4-2- Phase prémenstruelle :

Plusieurs auteurs ont rapporté une **exacerbation prémenstruelle** de l'acné :

Les articles les plus anciens [48] notent une prévalence de cette augmentation de 60 à 70%.

En 2001, Poli, Dreno et al notent une exacerbation prémenstruelle des lésions chez **78%** des femmes [38].

Dans l'étude de Shaw [39], les règles sont citées, en tant que facteurs favorisant, dans **83%** des cas. Les études de Vexiau [40] et Goulden [37] relèvent une recrudescence de l'acné lors des cycles menstruels (avant et pendant les règles) chez respectivement 70,3% et 84,2% des femmes.

Stoll et al, en 2001 [49] publièrent une étude sur l'effet du cycle menstruel sur l'acné, au moyen d'un questionnaire remis à 400 patientes, retrouvant 44% d'exacerbation prémenstruelle (**39%** dans la tranche d'âge 20-33 ans) non quantifiée.

53% de nos patientes notaient une recrudescence prémenstruelle. Cette prévalence légèrement moindre que celles des études antérieures étant peut-être expliquée par les âges extrêmes de la population étudiée (25 ans à 55 ans), incluant donc des femmes ménopausées.

Lucky [50] a réalisé très récemment (avril 2004) une étude visant à **quantifier** pour la première fois la présence et l'aggravation d'acné en phase prémenstruelle (lutéale tardive) chez la femme (25 cas d'acnés modérées non traitée, âgés de 18 à 24 ans). Les lésions étaient comptées en phases lutéales et folliculaires, sur 2 cycles complets. **63%** des femmes présentaient une augmentation de 25% des lésions inflammatoires en phase prémenstruelle. Cette exacerbation prémenstruelle rapportée par les patientes est donc bien réelle et reposerait sur l'effet des androgènes sur la production de sébum et la kératose folliculaire Elle pourrait donc être corrigée par la prescription d'un contraceptif oral.

4-3- Soleil :

39% des patientes que nous avons suivies notaient une influence du soleil sur l'intensité de leurs lésions, de façon positive ou négative.

L'amélioration de l'acné en été et son aggravation en hiver est classiquement rapportée par les dermatologues et leurs patients. Il n'y a pas de preuve dans la littérature de l'efficacité des UV dans le traitement de l'acné. Gfesser et al ont interrogé 139 patients et retrouvé dans un tiers des cas une aggravation en hiver, mais aussi un tiers des patients se plaignant d'une aggravation estivale ! Un autre tiers ne rapportait aucune modification saisonnière [51].

L'exposition solaire peut donc être bénéfique pour des raisons psychologiques mais non dans le traitement de l'acné.

4-4- Alimentation :

Parmi les 91 femmes de l'étude de Shaw présentant une acné persistante [39], **26%** rapportent une influence de l'alimentation.

Dans notre étude, seules **4%** des patientes retrouvaient ce même facteur.

On a longtemps recommandé aux patients d'éviter le chocolats, les sucres et les graisses puis l'hypothèse d'une influence de l'alimentation a été réfutée par plusieurs études [46,52,53,54] Cependant ces études sont assez anciennes et l'influence de l'alimentation sur l'acné n'a pas été réévaluée à la lumière des connaissances diététiques et nutritionnelles récentes.

Par ailleurs la constatation récente de l'absence d'acné dans certaines populations de Papouasie Nouvelle Guinée ou du Paraguay a été attribuée à une différence d'habitudes alimentaires avec des apports moins riches en glucides. Ces populations ont également une activité physique plus importante. Elles ne souffrent pas de diabète, d'obésité, d'hypertension artérielle ni de cardiopathie [55]

Plusieurs études ont rapporté une augmentation de fréquence de l'acné dans des populations esquimaux, insulaires asiatiques (Okinawa), péruviennes ou d'Afrique du Sud (Bantu) lors de leur rapprochement ou assimilation à nos modes de vie urbains, ne retenant donc pas une explication génétique exclusive à l'absence initiale d'acné dans ces populations.

Les régimes alimentaires entraînant des glycémies élevées sont responsables d'hyperinsulinisme aigu et chronique. De celui-ci résulte une réponse endocrine qui entraîne une croissance tissulaire (augmentation de l'IGF-1 et diminution de l'IGFBP-3) et une augmentation de la synthèse d'androgènes. Certains régimes alimentaires, via cet hyperinsulinisme, peuvent donc influencer la croissance épithéliale folliculaire, la kératinisation et la sécrétion de sébum médiée par les androgènes. De plus un taux

plasmatique bas d'IGFBP-3 réduirait la capacité des rétinoides naturels à activer des récepteurs qui limiteraient la prolifération des cellules folliculaires [55].

Un régime peu sucré pourrait donc réduire la symptomatologie acnéique mais cela reste à approfondir par des études comparatives.

4-5- Prises médicamenteuses :

Seule **une** de nos patientes s'est plainte d'une augmentation des lésions à la prise de certains médicaments. Ce fait n'a jamais été étudié dans la littérature.

45% de ces femmes utilisaient un contraceptif oral.

5- Caractéristiques cliniques de l'acné

5-1- Lésions rétentionnelles ou inflammatoires ?

Les patientes que nous avons suivies présentaient en moyenne **11,3** lésions inflammatoires (papules et pustules) et **9,7** lésions rétentionnelles (comédons et microkystes), très peu de nodules ou kystes (**0,8** en moyenne).

Les études de Vexiau [40] et Goulden [37] insistent sur le caractère inflammatoire des lésions (96,3% et 90%).

Ce type d'acné est donc le plus souvent inflammatoire, associé bien sûr à la présence de quelques comédons, lésions initiales et révélatrices de l'hyperséborrhée sous-jacente.

5-2- Séborrhée

L'ensemble de nos patientes présentait une hyperséborrhée franche puisque d'intensité moyenne **2,2** sur une échelle allant de 0 à 3.

L'enquête de Vexiau et al, recherchant des signes d'hyperandrogénie cliniques chez 1135 femmes acnéiques adultes, met en évidence une hyperséborrhée importante (> ou égale à 3 sur une échelle de 1 à 5) au niveau du visage chez 41,2% des patientes, et au niveau du cuir chevelu chez 48,8% d'entre elles [40].

5-3- Sévérité de l'acné

Cunliffe et Goulden, dans l'étude réalisée en 1979 sur 1066 femmes [28], retrouvent des variations significatives de la sévérité selon l'âge des patientes. Seule 1% des femmes de 18 à 23 ans présentaient une acné sévère. Entre 23 et 29 ans, ces femmes souffraient essentiellement de formes modérées (5 à 10 lésions seulement). Entre 30 et 34 ans, on

observait essentiellement des acnés mineures (quelques lésions mixtes observées surtout par le clinicien et peu par la patiente). Il n'y avait aucun cas d'acné chez les femmes de plus de 60 ans.

Plusieurs paramètres sont à prendre en compte pour évaluer la sévérité d'une acné de la femme adulte :

1/Le type de l'acné : rétentionnel, inflammatoire ou mixte,

2/Le nombre de lésions,

3/La présence ou non de nodules, signes d'une évolutivité importante de l'acné avec destruction dermique étendue et risques de cicatrices.

4/Le retentissement sur la qualité de vie : gêne esthétique, handicap relationnel... Ce point est d'autant plus important à considérer qu'il concerne des femmes de plus de 25 ans.

5/L'efficacité ou l'échec des traitements antérieurs locaux ou généraux en tenant compte de l'observance.

5-4- Localisation

Dans l'étude de Poli, Dréno et al publiée en 2001 [38], les sites les plus touchés par l'acné étaient la partie basse de la joue et le menton (respectivement 25 et 49%).

Les résultats de Vexiau [40] et Goulden [37] confirment la prédominance de la localisation péri-buccale (63,4% et 65,9%).

5-5- Atteintes extra-faciales

Dans notre étude, **41%** des patientes présentaient une atteinte extra-faciale. **32%** souffraient d'une atteinte de la partie supérieure du dos (sus-omoplate), **21%** de la partie supérieure du cou, **20%** de la poitrine, **13%** de la partie inférieure du dos (sous-omoplate) et **6%** des bras.

Hormis l'atteinte péri-buccale (63,4%) que nous venons de citer, mandibulaires (47,6%), et des joues (43,9%), Vexiau et al notent des lésions extra-faciales au niveau du thorax (27,4%), du cou (24,8%) et autres (6,8%). En moyenne, l'acné était présente dans 2,8 +1,3 localisations[40].

L'acné de la femme adulte est donc étendue aux régions extra-faciales dans environ un tiers des cas. L'atteinte du cou est classique mais, comme nous le développerons plus loin, il existe probablement un lien entre l'étendue des lésions (en particulier pour les localisations thoraciques ou des épaules) et l'hyperandrogénisme.

5-6- Présence et type de cicatrices

59% des patientes de notre étude présentaient des cicatrices dont 20,6% (34% de l'ensemble de notre population) de type inflammatoire, 24,2% (41%) non inflammatoire, et 8,3 % (14%) d'excoriations.

Elles représentent l'aboutissement du processus acnéique et risquent d'être d'autant plus importantes que les lésions sont plus profondes avec destruction du derme. Le délai moyen séparant l'apparition de l'acné et des cicatrices est évalué en moyenne à 4 ans.

L'aspect clinique de ces cicatrices n'est pas univoque et on peut observer deux variétés : atrophiques et hypertrophiques. En 1979, Cunliffe et Goulden retrouvaient essentiellement chez leurs patientes acnéiques des cicatrices de type déprimée en « pique à glace » [28] Les mêmes auteurs en 1997, notent au niveau du visage de leurs patientes 44,1% de cicatrices en "pic à glace", 34,8% de macules atrophiques, et 3,9% de cicatrices hypertrophiques. Aucune cicatrice chéloïde n'était relevée. La fréquence des cicatrices au sein de cette population acnéique était de **58,5%** [37].

En 1999, Cunliffe et Goulden encore, notent la présence de cicatrices d'acné chez 12% des 749 volontaires (acnéiques ou non) de plus de 25 ans examinés [21].

Dans l'étude publiée en 2001 par Poli, Dreno et al, **49%** des femmes acnéiques de 25 à 40 ans interrogées (soient 1353 femmes) présentent des cicatrices et/ou des macules pigmentées. Les acnés plus sévères présentaient plus de cicatrices atrophiques. 97% des femmes avouaient gratter leurs lésions [38].

L'enquête de Vexiau et al [40] retrouvait des cicatrices dans 24,5% des cas et des excoriations dans 28,2% des cas.

Les présence de cicatrices affecte donc la moitié environ de la population des femmes acnéiques adultes. Inesthétiques, elles ne sont pas spontanément résolutive et retentissent sur la qualité de vie. Leur prévention repose sur une prise en charge rapide et efficace des lésions d'acné, même superficielles. Leur traitement est actuellement l'objet de plusieurs études : laser CO2 (resurfacing) et Erbium, injections dermiques et sous-cutanées de tissus autologues ou non-autologues (pour les cicatrices atrophiques), laser vasculaire ou cytotoxiques intra-lésionnels (pour les cicatrices hypertrophiques), traitements topiques... [56]

6- Signes associés : signes d'hyperandrogénie

La recherche, par l'interrogatoire, de troubles endocriniens chez les femmes que nous avons suivies s'est révélée négative dans **93%** des cas. Nous avons retrouvé 3 cas de dysthyroïdie et un cas de diabète.

Nous n'avons retrouvé aucun cas d'hirsutisme parmi nos patientes.

Cette pilosité anormale est à rechercher sur le visage, la zone inter et péri-mammaire, la ligne ombilico-pubienne, la région inguinale, la face interne et postérieure des cuisses, les lombes.

Vexiau et al notent un hirsutisme chez 18,4% des 1135 femmes acnéiques étudiées, de grade modéré, et au moins un signe d'hyperandrogénie (hirsutisme, cycles menstruels irréguliers, hirsutisme, alopecie androgénique) chez 58,4% des patientes [40].

Sheehan-Dare et al, étudiant 268 femmes acnéiques de 12 à 44 ans, classées selon la sévérité clinique de leur acné, et cherchant chez ces patientes des signes cliniques d'hyperandrogénie (hirsutisme, alopecie androgénique, irrégularités menstruelles, aménorrhée secondaire) n'ont pas retrouvé de corrélation entre la sévérité de l'acné et celle de l'hyperandrogénie clinique [57].

Vexiau et al, ont cependant montré dans leur enquête que l'existence de cycles spontanés irréguliers, d'une séborrhée importante du visage et du cuir chevelu, d'un hirsutisme et d'une alopecie androgénique, était associée à une proportion significativement plus importante d'acnés de type rétentionnel, présentant des cicatrices et de localisations extra-faciales plus fréquentes [40]

La présence de signes cliniques d'hyperandrogénisme ne serait donc pas associée à une plus grande sévérité de l'acné mais plutôt à un type d'acné particulier (rétentionnel et étendu) et à des difficultés de cicatrisation.

Sur le plan physiopathologique, l'hypothèse d'un facteur étiologique hormonal est confortée par le fait que la transformation locale de la testostérone par la 5 α réductase en dihydrotestostérone, seul androgène actif au niveau des tissus périphériques, est augmentée dans la peau des malades acnéiques, comme nous l'avons vu précédemment.

La présence d'une acné du thorax, des épaules, l'existence de cycles menstruels spontanés irréguliers, la présence d'autres signes d'hyperandrogénisme, hirsutisme et alopecie, et/ou la présence d'une séborrhée importante du visage pourraient orienter vers une demande de dosages hormonaux et selon les cas d'une échographie ovarienne [40]. Cependant, l'acné "isolée" chez la femme adulte peut être par elle-même un signe d'hyperandrogénie vraie.

7- Retentissement psycho-social

La présence d'acné de la face chez la femme a indéniablement un impact négatif sur la vie sociale et le bien-être psychologique.

L'étude de Lasek et al [58] visant en 1998 à déterminer les effets de l'acné sur la qualité de vie de patients adulte associait : un score mesurant l'influence de la dermatose sur le fonctionnement, les émotions et les symptômes d'un individu à partir de 29 items, un examen clinique quantifiant la sévérité de l'acné et enfin un questionnaire global sur les désagréments liés à l'acné selon le patient. Elle mettait en évidence un retentissement significatif de l'acné sur la qualité de vie. L'atteinte émotionnelle était comparable à celle ressentie par les patients psoriasiques. Indépendamment de la sévérité du tableau clinique, les patients les plus âgés étaient les plus affectés.

Dans l'enquête de Vexiau et al [40], 57,6% des femmes déclaraient être gênée dans leur vie affective, 51,2% dans leur travail et 27,7% dans leurs pratiques sportives. Au total, **64,8%** déclaraient être gênées par leur acné.

L'évaluation du retentissement psychologique de l'acné a été facilitée par la validation d'échelles standardisées. Ainsi le CADI (Cardiff Acne Disability Index) permet de quantifier l'impact de l'acné. Cette échelle a récemment été adaptée à la langue et à la culture française [36]

L'étude par Cunliffe de l'association chômage et acné retrouve deux fois plus de femmes chômeuses chez les patientes acnéiques que chez les non-acnéiques [59].

L'importance de cet impact négatif de l'acné, tant sur le plan professionnel que privé, rarement avoué en consultation, doit nous inciter à une prise en charge précoce et adaptée de ces femmes.

8- Etiologies

8-1- Stress :

L'étude de Shaw portant sur 91 femmes préménopausées présentant une acné persistante [39], retrouve une influence du stress dans **67%** des cas.

L'étude de Poli, Dréno et al de 2001 [38] décrit une augmentation liée au **stress** dans **50%** des cas.

Dans notre étude **49%** des patientes notaient une aggravation de l'acné en période de stress, ce qui est pratiquement identique à cette dernière étude.

L'étude du tabagisme ou de la profession n'a pas montré, dans l'étude de Poli, Dréno et al [38], de lien significatif avec la présence d'acné. Les auteurs retrouvaient une légère augmentation de la consommation de benzodiazépine ($p = 0.02$) et des soins quotidiens de maquillage ($p = 0.02$) chez les femmes acnéiques.

En ce qui concerne la consommation de benzodiazépine, cette différence pourrait également être une conséquence du mal être lié à l'acné et non un facteur favorisant

Nous avons vu précédemment que la première description d'une forme d'acné induite par le stress avait été attribuée à Kligman [35] en 1991 (cf généralités)

En 2003, Chiu et al. ont souhaité quantifier cette augmentation de sévérité de l'acné en période de stress en examinant des étudiants acnéiques (15 femmes et 7 hommes) en phase d'examen puis de repos [61]. Le niveau de stress était auto-évalué par un questionnaire, "Echelle du Stress Perçu", lors de ces deux périodes. En période d'examen les sujets présentaient une sévérité moyenne de l'acné plus importante ainsi qu'un plus niveau de stress ressenti ($p < 0,01$). Après correction statistique en raison de variables associées (diminution des heures et de la qualité du sommeil, modification du régime alimentaire et du nombre de repas), l'augmentation de la sévérité de l'acné restait significativement associé à l'augmentation du niveau de stress (coefficient de corrélation de 0,61). Cependant ce résultat ne permet bien sur pas de conclure à un lien de cause à effet.

Plusieurs hypothèse physiopathologiques peuvent être avancées :

- l'induction par le stress d'une synthèse accrue d'androgène par les surrénales, responsable d'une hyperplasie sébacée.

- Comme nous l'avons détaillé plus haut, la comédogénèse est favorisée par la sécrétion kératinocytaire d'Interleukine-1, sécrétion augmentée par les irritations locales; ceci pourrait expliquer la présence de nouvelles lésions au niveau des zones du visage parfois frottées en situation de **stress** (menton, pommettes, etc...)

- Des études récentes ont montré que la substance P, un neuropeptide présent au niveau du système nerveux périphérique en cas de stress, stimulait la prolifération des glandes sébacées et augmentait la synthèse lipidique dans les sébocytes.[62]

Il existe probablement aussi une augmentation des tics de grattage et de manipulation des lésions en période de stress, ce qui participe à l'aggravation clinique.

Il faut noter également que l'acné elle-même peut être source de stress et d'anxiété.

Le traitement de ces patientes est simple et souvent efficace, reposant avant tout sur l'utilisation de rétinoïdes locaux, sans recours nécessaire aux rétinoïdes oraux et anti-androgènes. Cependant Hugues et al. [63] ont également montré une certaine efficacité de traitements tels que la relaxation et les thérapies cognitives dans l'acné.

8-2- Cosmétiques :

62% des patientes de notre étude déclaraient réaliser régulièrement des soins cosmétiques (masques, exfoliations, peelings, consultation régulière d'une esthéticienne).

Les femmes étudiées par Vexiau [40] mais aussi Goulden [37] rapportent l'utilisation de soins cosmétiques dans respectivement 11,7% et 16% des cas seulement.

De même, Poli, Dréno et al [38] relèvent une habitude de maquillage quotidienne chez 16% des femmes acnéiques étudiées contre 13% des femmes non acnéiques.

Nous avons vu précédemment (cf généralités) que le rôle causal des cosmétiques dans la survenue d'acné chez la femme adulte avait été décrit en 1970 par Kligman et Mills [28] puis repris par l'ensemble des dermatologues, de nombreux topiques étant alors très comédogènes.

Cependant l'utilisation de cosmétiques ne peut expliquer tous les cas d'acné de la femme.

Contre le rôle exclusif des cosmétiques, on peut retenir les arguments suivants [35] :

- On n'observe qu'une amélioration rare ou partielle de la symptomatologie à l'arrêt des soins cosmétiques,
- Les efforts des fournisseurs qui testent l'ensemble de leurs produits, ceux-ci étant actuellement peu comédogènes, ne semblent pas avoir d'influence sur la prévalence de l'acné de l'adulte.
- Ce type d'acné répond à des critères stricts : topographie correspondant aux zones d'application des soins cosmétiques (front, tempe), usage au long cours de ces produits, potentiel d'induction d'acné établi sur l'animal, et lésions de type papulo-pustuleux.

Les données actuelles de la littérature [4] montrent que l'interleukine-1 est sécrétée par les kératinocytes en réaction à toute irritation locale. Ainsi pourrait s'expliquer la fréquence des comédons ouverts et fermés du menton (zone de frottement avec le doigt) et au pourtour du cuir chevelu (frottement avec les cheveux, irritation avec les gels capillaires) mais aussi le lien entre l'irritation induite par certains soins cosmétique et la formation de microcomédons. Les soins esthétiques pourraient donc être des facteurs d'entretien de l'acné.

Les soins cosmétiques auraient donc un rôle favorisant et d'entretien, et non causal dans la survenue d'acné chez la femme adulte.

8-3- Hyperandrogénie :

Le rôle des androgènes dans la physiopathologie de l'acné est bien établi. Comme nous l'avons détaillé plus haut, ils augmentent la production de sébum et la kératose folliculaire. Cela n'implique pas forcément leur rôle déterminant dans la sévérité de l'acné.

1-Les résultats de la littérature ne retrouvent pas tous une franche **élévation du taux d'androgènes** chez la femme acnéique [64,65,66].

- Lucky et al [67] en 1983 ont réalisé une étude complète des androgènes au sein de 3 groupes (femmes âgées en moyenne de 23,8 ans) comparés avec un groupe contrôle. Dans le groupe présentant une acné isolée, 52% avaient au moins un taux d'androgène élevé, 60% dans le groupe présentant un hirsutisme et 63% dans le groupe associant hirsutisme et acné. Chez la femme acnéique, les androgènes les plus fréquemment augmentés étaient : la testostérone libre (25%), β -hydroxystéroïde (23%), et DHEA (19%) alors que la testostérone totale n'était augmentée que dans 12% des cas.

- Dans trois groupes similaires, en 1990, Vexiau et al trouvèrent une hyperandrogénie chez 86% des patientes présentant une acné isolée et dans 36% des cas celle-ci fut rapportée à un syndrome des ovaires polykystiques, dans 40% des cas à une hypertrophie surrénalienne. Enfin la T totale est souvent plus élevée chez les patientes acnéiques que chez les patientes non-acnéiques, ou si la T n'est pas augmentée, le taux de SHBG est diminué responsable d'une augmentation des formes libres des androgènes et donc de leur activité au niveau périphérique [66].

- Au contraire, Walton et al [68] ont plus souvent retrouvé un profil hormonal "acceptable" voire normal.

Ces différences résultent peut-être des modalités techniques de dosage ou de l'estimation des valeurs normales.

- Chez les patientes ne présentant pas d'augmentation des androgènes, il est fréquemment retrouvé une augmentation des dérivés androstérone ou du glucuronide d'androstanediols (Gadiol), témoin de l'activité de la 5-alpha-réductase au niveau des tissus périphériques.[69].

2-Existe-t-il un **lien entre le taux d'androgènes et la sévérité de l'acné** ? Là aussi, les conclusions des différentes études divergent :

- Cibula et al, en 2000, se sont penchés sur l'influence des androgènes sur la sévérité de l'acné de la femme de plus de 17 ans, au moyen d'une étude prospective sur 90 femmes [70] : ils n'ont pas montré de corrélation positive entre la sévérité de l'acné (grade) et un marqueur clinique ou biologique d'hyperandrogénie. Au contraire, les femmes avec une forme plus sévère présentaient dans cette étude des taux de testostérone libre, moins d'hirsutisme et des taux de SHBG plus élevés. Cette étude suggère donc que la sévérité de l'acné de la femme de plus de 17 ans n'est pas déterminée par la production androgénique.

- De même, Sheehan-Dare et al n'ont pas montré de relation entre les marqueurs cliniques d'hyperandrogénie et la sévérité de l'acné comme nous l'avons déjà détaillé plus haut[57]

- Au contraire, Walton et al. ont publié une étude démontrant une corrélation positive entre les niveaux d'androsténone et DHEAS et la gravité de l'acné, ainsi qu'une corrélation négative entre SHBG et gravité de l'acné [68].

- En 1989, Levell et al ont montré un lien entre l'intensité de l'acné et le niveau de dihydrotestostérone libre, mais pas de corrélation entre cette intensité et le taux des autres androgènes ou de la SHBG [71].

- Parallèlement, Stewart et al, étudiant en 1986, la relation existante entre un tableau clinique d'hirsutisme ou d'acné modérés, (chez des femmes caucasiennes de 18 à 21 ans) et le taux de testostérone circulante, ont retrouvé une hyperandrogénie chez 50% des patientes présentant un hirsutisme modéré et 1/3 des patientes souffrant d'acné mineure. Ils ont également, et ceci semble plus important, retrouvé une grande variabilité du taux d'androgène chez une population homogène, ce qui plaide en faveur d'une variabilité individuelle de sensibilité et donc de réponse aux androgènes [72]

Cependant cette étude montre également que le pourcentage de femmes présentant un hirsutisme ou un acné augmente avec le taux de testostérone. (Au dessus de 26 pg/ml de testostérone libre, toutes les femmes présenteraient des signes cliniques évocateurs).

A travers ces différents résultats, il ne semble pas qu'une perturbation du bilan biologique hormonal soit systématiquement retrouvée chez ces patientes, bien que l'acné soit le reflet de l'androgénodépendance du follicule pilosébacé et plus particulièrement de la glande sébacée.

9-Explorations complémentaires : Bilan proposé d'une acné tardive

9-1- Recherche d'une hyperandrogénie :

CLINIQUE : nous avons détaillé précédemment les signes cliniques à rechercher car devant conduire à la prescription d'un bilan hormonal.

EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

Un bilan nous semble indiqué chez les femmes présentant une acné ayant débuté après 20 ans, ou une acné résistante au traitement (en particulier à l'isotrétinoïne comme nous le développerons plus loin), lorsqu'il existe d'autres signes d'hyperandrogénie, particulièrement un hirsutisme, une alopecie androgénique, une spanioménorrhée persistante, une stérilité, si

l'acné est particulièrement localisée au cou, au dos (topographie masculine) ou nodulokystique sévère. Nous ne redétaillerons pas le bilan hormonal conseillé, déjà précisé plus haut, mais insisterons sur une notion complémentaire :

L'étude récente (2004) de Borgia et al, chez 129 patientes acnéiques de plus de 17 ans (recherche clinique, biologique et échographique d'hyperandrogénies et en particulier d'OPK), a montré l'augmentation du taux d'au moins un androgène chez la majorité des patientes et 19% de cas d'OPK. L'hirsutisme et la sévérité de l'acné, dépendant donc d'une hyperandrogénie périphérique, étaient inversement corrélés avec le niveau de **SHBG** ($p < 0,05$) [73].

L'évaluation de la **SHBG** pourrait donc sélectionner les femmes acnéiques susceptibles de répondre mieux aux traitements hormonaux.

9-2- Recherche de facteurs étiologiques :

- Stress psychologique,
- Facteur génétique,
- Cosmétiques externes,
- Environnement professionnel,
- Médicaments.

10- Traitements

10-1- Traitements antérieurs :

Les patientes de notre étude avaient déjà été traitées à plusieurs reprises et avaient reçu en moyenne **2,3** +/- 1,6 traitements oraux, et **2** +/- 1,3 traitements locaux.

Sur les 1353 femmes acnéiques de plus de 25 ans recensées par Poli, Dreno et al dans l'étude publiée en 2001, 32% étaient en cours de traitement (22% des acnés cliniques, 11% des acnés physiologiques). 33% avaient déjà consulté un dermatologue pour ce problème, 26% en avaient parlé à leur généraliste au cours d'une consultation pour un autre motif et 18% s'en étaient entretenues avec leur gynécologue. 51% de ces femmes pensaient que les lésions disparaîtraient spontanément.[38].

Compte tenu de l'évolution prolongée de ces acnés, les patientes ont souvent reçu plusieurs lignes thérapeutiques et il est essentiel pour chaque prescription de toujours mettre en balance le risque de ces traitements prolongés et le bénéfice attendu.

10-2- Durée du suivi :

Notre étude a duré 41 mois. Les patientes ayant pu être incluses au début ou à la fin du recueil de données, la durée moyenne de suivi sur cette période était de **10,8 mois** $\pm 7,6$ (6,4 $\pm 7,9$ si on n'exclut pas les patientes n'ayant été vues qu'une fois, adressées pour avis).

10-3- Traitements locaux :

43% des patientes de notre étude avaient déjà reçu **au moins trois** types de traitements locaux, **63%** au moins **deux**. Elles avaient essayé en moyenne **2** types de traitement locaux avant d'être vues à notre consultation (0 à 5).

Les traitements antérieurs les plus fréquemment reçus étaient dans notre étude les antibiotiques locaux et peroxydes de benzoyl, puis les rétinoïdes locaux et enfin l'adapalène. De façon nettement moins fréquente, on retrouve les prescriptions d'AHA (11%), d'acide azélaïque (3%) et de nicotinamide (1%).

Au cours du suivi dans notre service, nous avons prescrit en moyenne **0,9** ($\pm 0,6$) type de traitement local, ce qui est révélateur de la ligne thérapeutique que nous souhaitons garder et qui consiste à éviter les "revirements" thérapeutiques et changements trop rapides et trop fréquents.

Nous n'avons pas pu évaluer la réponse aux traitements locaux prescrits, ceux-ci étant fréquemment associés à un traitement général, d'action plus forte. Nous avons cependant pu évaluer leur tolérance par un interrogatoire minutieux des patientes.

10-3-1- Antibiotiques locaux

58% de nos patientes avaient déjà reçu une antibiothérapie locale.

Nous avons prescrit ce traitement chez **8%** d'entre elles seulement. La tolérance de ce traitement était bonne dans 100% des cas.

Comme nous le développerons plus loin, l'usage de ce type de traitement est susceptible de favoriser l'émergence de propionibactéries résistantes aux antibiotiques de type macrolide et doit donc être évité en monothérapie.

10-3-2- Peroxydes de Benzoyl

58% de nos patientes avaient déjà reçu un traitement par peroxyde de benzoyl.

Nous avons prescrit ce traitement chez **6%** d'entre elles seulement. La tolérance de ce traitement était moyenne dans la plupart des cas mais nous ne l'avons prescrit qu'à 5 patientes.

Outre les effets secondaires à type d'irritation de ce traitement (rougeur, sensation de cuisson, desquamation, sécheresse cutanée), il convient de prévenir les patients du risque de décoloration des textiles (literie, vêtements).

10-3-3- Rétinoïdes locaux

48% de nos patientes avaient déjà reçu un traitement par rétinoïde local.

Nous avons prescrit ce traitement chez **28%** d'entre elles. La tolérance de ce traitement était bonne dans 88% des cas, moyenne dans 12% des cas.

10-3-4- Adapalène

23% de nos patientes avaient déjà reçu un traitement par adapalène.

Nous avons prescrit ce traitement chez **20%** d'entre elles. Sa tolérance était bonne dans 100% des cas. Peuvent survenir une sensation de chaleur et un picotement après l'application. Ces effets disparaissent lorsqu'on conseille à la patiente d'espacer les applications. L'innocuité de ce traitement au premier trimestre de grossesse n'est pas démontrée malgré la faible résorption cutanée, comme tous les rétinoïdes.

10-4- Traitements généraux

42% des patientes de notre étude avaient déjà reçu au **moins trois** traitements généraux avant la première consultation dans notre service, ayant reçu en moyenne **2,3** (+/- 1,6) types de traitements généraux (**0 à 6**).

Au cours du suivi il leur a été prescrit dans notre service entre **0 et 2** traitements oraux (0,7+/- 0,6)

10-4-1-Antibiotiques oraux : cyclines

61% de nos patientes avaient déjà bénéficié d'un traitement par cyclines. Nous l'avons prescrit en première intention à **30%** des patientes.

EFFICACITE : Nous avons noté une progression dans 11,6% des cas, une stabilité dans 15,4% des cas, une rémission partielle dans 42,3% des cas, et une rémission complète dans 30,8% des cas.

TOLERANCE : Elle était bonne dans 80,8% des cas, moyenne dans 11,5% des cas, mauvaise dans 7,7% des cas.

L'étude prospective de Goulden et al portant sur 200 patients de plus de 25 ans, retrouve un échec de l'antibiothérapie systémique et répétée dans 82% des cas [37], résultat comparable à celui de Shaw et al de 79% [74].

En ce qui nous concerne, nous avons réservé cette prescription à des formes peu sévères, ceci pouvant alors expliquer les bonnes réponses obtenues dans notre étude. Cela est conforté par l'étude de Skidmore et al, montrant que la prise bi-quotidienne de doxycycline diminuait significativement le nombre de lésions inflammatoires et non-inflammatoires chez les patients présentant des acnés modérées du visage [75].

Les cas d'échecs posent la question de l'éventuelle résistance de *P.acnes* aux antibiotiques, conséquence de l'utilisation large d'érythromycine et clindamycine topiques.

Ross et al ont étudié la prévalence de la colonisation cutanée par des germes (*P.acnes* et *P.granulosum*) résistants aux antibiotiques parmi les patients acnéiques de six centres européens (Grande-Bretagne, Espagne, Italie, Grèce, Suède et Hongrie) et leurs proches [76].

Deux tiers des patients étaient colonisés par des souches résistantes. Les taux de résistance aux tetracyclines orales étaient plus faibles que les taux de résistance combinée à l'érythromycine et à la clindamycine. Les germes résistants étaient retrouvés également sur la peau des dermatologues, confirmant leur grande transmissibilité.

Bien que la résistance de *P.acnes* aux cyclines soit rare, leur utilisation étendue pourrait entraîner des résistances chez d'autres espèces. Cependant ceci n'est pas retrouvé dans l'étude de Skidmore [75].

Une étude réalisée en 1996 et 2000, sur plus 2200 patients, dans le but de préciser l'évolution de la prise en charge des patients acnéiques, a retrouvé une augmentation de la prescription de doxycyclines et d'isotrétinoïne, et une diminution d'utilisation de la minocycline, suggérant que les notions d'effets secondaires et de résistance aux antibiotiques parues dans la littérature influencent le choix du prescripteur [77].

En conclusion, la prescription de cyclines au long cours doit être réservée aux acnés modérées de type inflammatoire.

10-4-2- Isotrétinoïne

43% de nos patientes avaient déjà reçu au moins une cure d'isotrétinoïne.

Dans notre service, en première intention, un traitement par isotrétinoïne (Roaccutane® ou Curacné®) a été prescrit à **13%** des patientes.

EFFICACITE : Nous avons observé **17%** de rémission partielle et **83%** de rémission complète, aucun cas de stabilité ou de progression.

TOLERANCE : Elle était bonne dans 25% des cas, moyenne dans 67% des cas (à type de chéilite, sécheresse cutanéomuqueuse) et mauvaise dans 8% des cas (perturbation du bilan biologique, complications articulaires, myalgies).

Les mêmes études (citées dans le paragraphe précédent) soulignent la fréquence des rechutes après traitement par isotrétinoïne :

32% des patients de l'étude prospective de Goulden et al avaient déjà reçu ce traitement et tous avaient rechuté [37].

L'étude de Lehucher-Ceyrac et al attribue les cas d'échec (incluant les cas de récives précoces) de l'isotrétinoïne orale chez la femme acnéique à une hyperandrogénie, en particulier ovarienne, non traitée. Un bilan hormonal approfondi de ces acnés présentant également des signes d'hyperandrogénie a permis de mettre en évidence un dysfonctionnement endocrinien dans 90% des cas [78]. Mais qu'en est-il des patientes résistantes au traitement et ne présentant pas de signes cliniques d'hyperandrogénie ?

Les facteurs d'échec de ce traitement peuvent donc être : une dose cumulative totale insuffisante, la prédominance inflammatoire de l'acné, et enfin l'existence de troubles gynéco-endocriniens chez la femme.

En pratique, en cas d'échec de l'isotrétinoïne et lorsque l'interrogatoire et l'examen clinique sont évocateurs, il convient de réaliser un dosage plasmatique des principaux androgènes ainsi qu'une échographie pelvienne. L'acétate de cyprotérone serait alors une alternative thérapeutique à retenir.

10-4-3-Hormonothérapies :

10-4-3-1 : Antiandrogènes

a) Cyprotérone acétate(Androcur®)

14% de nos patientes avaient déjà reçu du cyprotérone acétate. A la première consultation, il n'en a été prescrit que dans **3%** des cas (deux patientes).

Dans les deux cas, il a été observé une stabilité des lésions.

Ce traitement n'a d'AMM que pour la prise en charge des cas d'hirsutisme sans cause tumorale retrouvée.

Drapier-Faure et Faure proposent donc Androcur® dans la prise en charge des acnés de la femme [24] :

- en cas d'hirsutisme et/ ou même d'alopécie androgénogénétique associée.
- En cas de contre-indication métabolique à l'éthinylestradiol,
- En cas d'acné sévère, même en l'absence d'hirsutisme, comme alternative à l'isotrétinoïne.

L'efficacité du cyprotérone acétate par voie locale est en cours d'évaluation. Gruber et al [79] ont ainsi réalisé une étude versus placebo comparant la prise de 0,035mg d'EE et 2mg de CPA, versus 20mg de CPA topique ou une lotion placebo pendant 3 mois (40 femmes).

L'efficacité du traitement local serait égale à celle de l'association orale avec moins d'effets secondaires.

b) Spironolactone (Aldactone®) :

Seules **3%** des patientes avaient reçu un traitement par spironolactone. Nous l'avons prescrit à **une** seule patiente en cours de suivi.

A la dose de 100 à 200 mg par jour, ce traitement bloquant les récepteurs aux androgènes est indiqué en cas d'hyperandrogénie avec contre-indication aux oestrogènes ou si l'acétate de cyprotérone n'est pas disponible, comme aux USA. Cependant ses effets secondaires sont fréquents aux doses efficaces publiées dans la littérature (200 mg/j) : gynécomastie dose-dépendante, troubles des règles, troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhée), somnolence, céphalées et risque d'hyperkaliémie. Leur fréquence est ainsi de 91% dans l'étude de Hughes [80], le plus souvent mineurs (trouble des règles dans 70% des cas).

L'étude de Shaw et al [74] propose d'utiliser la spironolactone à faible dose (50 à 100 mg/j), en monothérapie ou en association, avec de bons résultats (66% de rémission complète ou importante, et 27,4% de réponse partielle) et une bonne tolérance (57,5% des patientes ne rapportant aucun effet indésirable).

L'hyperkaliémie, lorsqu'elle survient, est le plus souvent asymptomatique en l'absence de pathologie cardiaque ou rénale associée.

En conclusion, le traitement par spironolactone doit donc être prescrit à la dose minimale efficace et la posologie sera adaptée secondairement à la survenue éventuelle d'effets secondaires. Il sera proposé à de plus fortes doses aux patientes n'ayant pas répondu aux autres antiandrogènes et présentant des signes cliniques d'hyperandrogénie.

c) Flutamide (Eulexine®) :

Une étude de Wang, réalisée en 1999 sur 52 femmes acnéiques sans hirsutisme, conclut à l'efficacité de faibles doses de flutamide (250 mg/j) avec ou sans oestroprogestatif sur la symptomatologie acnéique chez des patientes avec ou sans troubles du cycle (oligoménorrhée ou aménorrhée) après 3 à 6 mois de traitement [81].

Ce traitement n'a pas l'AMM dans l'hirsutisme ou dans l'acné comme nous l'avons déjà signalé.

10-4-3-2 : Estroprogestatifs

Sauf cas d'hyperandrogénie biologique ou désir de contraception, il ne s'agit pas de la première ligne thérapeutique.

a) Diane 35® (EE 35µg et 2mg CPA)

Il avait été prescrit antérieurement la Diane 35® chez **39%** des patientes de notre étude.

Nous n'avons prescrit ce traitement à **aucune** de nos patientes.

32,2% des patientes de l'étude de Goulden et al [37] avaient déjà reçu ce traitement pendant au moins 4 mois, avec succès dans un tiers des cas.

Les oestrogènes contenus entraînent une élévation du taux de SHBG et ainsi une diminution de la testostérone libre. L'acétate de cyprotérone (CPA) a également une action anti gonadotrophique mais, surtout, même à faible dose, un effet anti-androgène périphérique.

Les mastodynies sont fréquentes et responsables d'un nombre important d'arrêts du traitement. L'efficacité de ce traitement est lente et modérée. De plus, comme nous l'avons déjà précisé, ce traitement n'a pas l'AMM en tant que contraceptif.

b) Autre contraceptif

Parmi nos patientes, **15%** avaient reçu un autre contraceptif dans le cadre du traitement de leur acné.

Les possibilités d'androgénisation liée à un oestroprogestatif (et donc les risques d'acné induite) vont dépendre de la résultante de plusieurs facteurs : l'effet anti-gonadotrope de l'oestroprogestatif qui dépend de la dose d'éthinylestradiol et du type de progestatif, l'élévation de la SHBG du fait de l'ethinylestradiol mais aussi du progestatif; l'affinité propre du progestatif pour la SHBG, d'où l'élévation de la testostérone libre qui en résulte ; l'affinité du progestatif pour les récepteurs aux androgènes au niveau des cellules cibles.

On évitera les contraceptifs contenant des progestatifs tels norgestrel (Stediril®) ou levonorgestrel (Trinordiol®, Adepal®) réduisant le taux de SHBG et augmentant ainsi le taux de testostérone libre. Les pilules récentes contiennent des progestatifs moins androgéniques comme desogestrel (Mercilon®, Varnoline®) gestodéne (Harmonet®, Minulet®) et norgestimate (Cilest®, Tricilest®, Triafémi®).

Rosen et al ont montré, dans une étude randomisée contrôlée, une efficacité identique des pilules de deuxième (desogestrel) et troisième génération (lévonorgestrel), après 9 mois de traitement, dans l'acné [82].

Deux autres études américaines multicentriques, randomisées, en double insu, contre placebo, d'une association éthinylestradiol-norgestimate, montrent des résultats partiels avec un effet placebo très important, lié certainement à la prise en charge psychologique, aux conseils cosmétologiques, même en l'absence de traitement anti-acnéique associé [42,83].

Depuis peu sur le marché, Jasmine® est un contraceptif oral contenant 3mg de drospirénone (progestatif) et 30 µg d'éthinylestradiol, à prendre 21 jours sur 28. La

drospirénone a des propriétés anti-androgéniques et une légère activité minéralocorticoïde, proche de la progestérone naturelle, permettant de limiter la prise de poids. L'étude en double aveugle de Thorneycroft et al, réalisée en Août 2004, comparant l'efficacité et la tolérance de cette association versus EE/norgestimate a montré une efficacité légèrement supérieure de Jasmine® dans le traitement des acnés modérées [84].

10-4-3-3 : Indication des traitements hormonaux :

D'après une revue de la littérature [24], Drapier-Faure et Faure proposent de retenir les indications suivantes de l'hormonothérapie :

- En 1° intention : quand il y a un désir de contraception, quand l'acné est associée à d'autres signes d'hyperandrogénie,
- En 2° intention : acnés résistantes de la femme, acnés féminines à début tardif.

Ni l'indication d'un traitement hormonal, ni le choix du traitement hormonal ne dépendent des résultats d'une éventuelle exploration endocrinienne (dosages, échographie ovarienne). Ces examens ne servent que pour le dépistage d'une anomalie endocrinienne demandant une prise en charge spécifique. Ils ont peu d'intérêt pour mieux traiter l'acné ou pour choisir quel type de traitement hormonal proposer.

10-4-3-4 : Quel traitement hormonal proposer ?

- Les oestroprogestatifs avec comme progestatif l'acétate de cyprotérone ou un progestatif de 3° génération, dans toutes les acnés d'importance moyenne ou modérée isolée, et en général en association avec un autre traitement (topique ou systémique);
- Les anti-androgènes (Androcur® ou Aldactone® hors AMM) en cas d'acné associée à un hirsutisme, comme dans le traitement de l'hirsutisme.
- Les anti-androgènes (Androcur® ou Aldactone®, et dans ce cas tous les deux hors AMM) en cas d'acné sévère, inflammatoire, résistante aux antibiotiques, comme alternative au Roaccutane®.

Cas particulier de l'hirsutisme :

Si une cause d'hyperandrogénie est identifiée, on mettra évidemment en place un traitement étiologique :

- OPK : Diane 35® ou Androcur®, traitement de la stérilité.

-Déficit en 21OH : traitement substitutif par petites doses de corticoïdes, en prévention d'un stress ou d'une grossesse

10-4-4- Sels de Zinc :

Seules **3%** des patientes avaient reçu un traitement antérieur par sels de zinc. Nous l'avons prescrit à **14%** des patientes.

EFFICACITE : Nous avons observé une stabilité dans 18% des cas, une rémission partielle dans 64% des cas et une rémission complète dans 17% des cas.

TOLERANCE : Elle était bonne dans 91% des cas et moyenne dans 9% des cas.

Un petit nombre d'études contrôlées ont montré une efficacité sur les lésions inflammatoires. Ces études utilisant des doses variées de 30 à 150 mg de zinc élémentaire ont été conduites contre placebo et pour certaines contre cyclines : il est inférieur à la minocycline dans cette indication, mais constitue une alternative lorsque les cyclines sont contre-indiquées [85].

A la dose de 200mg/j, les sels de zinc peuvent être proposés en cours de grossesse ou en cas d'acné inflammatoire modérée. A cette dose, la tolérance est habituellement bonne mais les signes digestifs ne sont pas exceptionnels (nausées, vomissements, épigastralgies) mais transitoires et dose-dépendants. On recommandera au patient de prendre ce traitement à jeun et d'éviter la consommation de blé, maïs, soja ou pain complet, limitant son absorption.

10-5- Mesures associées :

Il est essentiel, lors de la consultation, de revenir avec la patiente sur l'importance des soins d'hygiène, l'utilisation de savons doux. On conseillera une bonne hygiène cutanée, de préférence avec un syndet, une à deux fois par jour.

On insistera auprès de la patiente sur l'importance de ne pas manipuler les comédons, d'éviter les "nettoyages de peau", qui ne servent à rien et certains soins esthétiques entraînant une hyperséborrhée secondaire. L'antisepsie locale est inutile voire préjudiciable. Les cosmétiques doivent être adaptés ou évités. On évitera également les lotions après-rasage et les eaux de toilette parfumées.

L'hydratation du visage est essentielle car elle protège la peau et limite les effets irritatifs des traitements.

On expliquera également aux patients que le soleil, s'il réduit transitoirement le caractère inflammatoire des lésions, facilite la comédogénèse. L'amélioration estivale est généralement suivie d'une poussée à l'automne.

Il n'y a pas de régime alimentaire à suivre.

La consommation de tabac, outre ses conséquences oncologiques et cardio-vasculaires, a également un effet néfaste sur la peau, lié probablement à une vasoconstriction accrue, aux lésions cellulaires épithéliales mais aussi à son interaction avec la synthèse collagène. Le tabagisme, via l'induction d'une réaction inflammatoire, jouerait donc un rôle dans l'acné comme cela a déjà été décrit pour le psoriasis pustuleux palmo-plantaire et le lupus [86]. On conseillera donc aux patientes l'arrêt du tabac.

VI-CONCLUSION

1- Une pathologie fréquente

L'acné s'améliore vers 18 ans mais reste un problème réel jusqu'à 40 ans chez un nombre important de femmes. Or la connaissance de la distribution d'une pathologie selon l'âge peut permettre de déterminer un mode évolutif et un pronostic.

En 2004, l'acné de la femme n'est plus une affection mineure pour de nombreuses raisons :

- 1- La population féminine atteinte est vaste.
- 2- Cette dermatose "affichante" a un impact certain sur la qualité de vie des patientes et des répercussions psychiques parfois majeures.
- 3- Elle entraîne une demande de bilans étiologiques et hormonaux qui doivent être raisonnés.
- 4- La multiplication des traitements locaux et systémiques proposés est source de dépenses de santé importantes et impose de connaître leurs mécanismes d'action, leurs indications et leurs effets secondaires.

On notera quand même que Cunliffe relevait, en 1979, une prévalence de 35% chez l'homme de plus de 18 ans, sur une population de 1089 hommes (fréquence plus importante, dans cette étude, que chez la femme du même âge) [28].

A travers cette étude nous avons souhaité préciser les caractéristiques de l'acné de la femme de plus de 25 ans. S'agit-il d'une forme clinique proche de l'acné juvénile, ou d'un tableau dermatologique particulier ?

2- Une forme clinique prolongeant l'acné juvénile

- La physiopathologie de l'acné de la femme adulte est identique à celle de l'acné juvénile. Les mêmes lésions élémentaires sont retrouvées (microcomédons) et nous avons noté une hyperséborrhée dans plus de la moitié des cas.
- 80% des acnés de la femme adulte sont des formes d'acnés persistantes, prolongeant l'acné juvénile. Seules 20% sont des formes tardives.

3- Une forme clinique particulière

Cependant l'étude de nos patientes et de la littérature nous ont permis de souligner les critères spécifiques suivants :

3-1- Critères épidémiologiques :

La fréquence de l'acné au sein de la population féminine de plus de 25 ans est, selon les études, d'environ **45%** si on inclut les formes d'acnés "physiologiques", et de **15%** si on ne considère que les formes "cliniques".

3-2- Critères anamnétiques et évolutifs :

- La présence d'acné pré-pubertaire n'est pas un facteur prédictif d'acné de la femme adulte, ni l'âge des premières règles.

- On retrouve fréquemment des **antécédents familiaux** d'acné chez ces patientes (67% dans notre étude). Ce critère pourrait être un facteur pronostique, lié à des formes plus précoces, plus difficiles à traiter et plus souvent pré-pubertaires.

- L'évolution de ces acnés est souvent **longue**.

- Une **exacerbation pré-menstruelle** est notée dans 60% des cas environ selon les études.

3-3- Critères cliniques :

- Il s'agit d'acnés **inflammatoires**.

- Les lésions sont **péri-buccales** dans 50 à 65% des cas selon les études (menton, partie basse des joues).

- L'acné de la femme adulte s'étend aux régions extra-faciales dans environ un tiers des cas. L'atteinte du **cou** est classique mais il existe probablement un lien entre l'étendue des lésions (en particulier pour les localisations thoraciques ou des épaules) et l'hyperandrogénisme.

- On note la présence de **cicatrices** chez 50% des patientes, dans notre étude et dans la littérature.

- **Le retentissement** psycho-social de cette dermatose augmente avec l'âge des patientes et doit être pris en compte dès la première consultation.

3-4-Critères étiologiques :

- Les explorations hormonales ont pour but de dépister une hyperandrogénie le plus souvent fonctionnelle d'origine ovarienne (ovaires polykystiques) ou surrénale (déficit en 21-hydroxylase) mais n'ont aucun intérêt pour la prise en charge thérapeutique, sauf peut-être le dosage de **SHBG** [73] qui pourrait permettre de sélectionner les patientes pouvant répondre favorablement aux traitements hormonaux.

- Il n'existe aucune corrélation entre l'importance de l'acné ou de l'hyperséborrhée et l'existence d'anomalies des hormones circulantes, donc d'une **hyperandrogénie**.

- La présence d'une acné du thorax, des épaules, l'existence de cycles menstruels spontanés irréguliers, la présence d'autres signes d'hyperandrogénisme, hirsutisme et alopecie, et/ou la présence d'une séborrhée importante du visage doivent orienter vers une demande de dosages hormonaux et selon les cas d'une échographie ovarienne [40]. Cependant, l'acné "isolée" chez la femme adulte peut être par elle-même un signe d'hyperandrogénie vraie.

- Le **stress** est un facteur favorisant (voire même un facteur étiologique) reconnu de ces acnés puisqu'il est rapporté dans 50 à 60% des cas, et sa physiopathologie est aujourd'hui bien expliquée.

- La réalisation de **soins cosmétiques** semble être un facteur favorisant et d'entretien de l'acné, plus qu'un facteur causal.

- L'influence de l'environnement (en particulier l'**alimentation**) reste à préciser. Il n'a pas été retrouvé de lien avec la classe sociale ou la profession, mais peu d'auteurs se sont penchés sur ce point.

3-5- Critères thérapeutiques :

- Il faut souligner l'importance de traiter efficacement et précocement afin d'**éviter les cicatrices**.

- Les **traitements hormonaux** peuvent être utiles, qu'il y ait ou non une anomalie endocrine sous-jacente.

- Les **oestroprogestatifs** peuvent améliorer ces acnés féminines, qu'il s'agisse de l'association éthinylestradiol - cyprotérone acétate, ou des associations contenant un progestatif dit non androgénique.

- Les **antiandrogènes** (cyprotérone acétate 50 mg et spironolactone) peuvent être employés dans les acnés sévères et résistantes aux traitements plus conventionnels, qu'il y ait ou non un hirsutisme associé.

- On recherchera une hyperandrogénie (en particulier ovarienne) en cas de résistance à un traitement par isotrétinoïne bien conduit.

Au total, l'acné de la femme adulte, bien que prolongeant le plus souvent une acné juvénile, représente une dermatose spécifique par bien des points. Il s'agit d'une pathologie fréquente dont on souligne souvent le caractère bénin mais dont la prise en charge doit être précoce et adaptée afin de soulager au mieux des patientes qui "souffrent" souvent véritablement de cette pathologie "affichante" depuis de nombreuses années.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - Dréno B, Daniel F, Allaert FA et al. Enquête “acné un jour donné » ;1996-2000. Journées provinciales nationales de Strasbourg, 17 mars 2001.
- 2 - Daniel F, Dréno B, Poli F et al. Epidémiologie descriptive de l’acné dans la population scolarisée en France Métropolitaine pendant l’automne 1996. *Ann Dermatol Venereol* 2000;127 : 273-8.
- 3 - Plunkett A, Merlin K, Gill D et al. The frequency of common nonmalignant skin conditions in adults in central Victoria, Australia. *Int J Dermatol* 1999 ;38 : 901-908.
- 4 - Pawin H, Beylot C, Chivot M, Faure M, Poli F, Revuz J, Dréno B. Physiopathology of acne vulgaris : recent data, new understanding of the treatments. *Eur J Dermatol* 2004 ;14 : 4-12.
- 5 - Letawe C, Boone M, Pierard GE. Digital image analysis of the effect of topically applied linoleic acid on acne microcomedones. *Clin Exp Dermatol* 1998 ;23 : 56-8.
- 6 - Thiboutot D, Knaggs H, Gilliland K, Lin G. Activity of 5 α reductase and 17 β hydroxysteroid deshydrogenase in the infrafundibulum of subjects with and without acne vulgaris. *Dermatology* 1998 ;196 : 38-42.
- 7 - Thiboutot D, Jabara S, Mc Allister JM, Sivarajah A, Gilliland K, Cong Z, Clawson G. Human skin is a steroidogenic tissue: steroidogenic enzymes and cofactors are expressed in epidermis, normal sebocytes and an immortalized sebocyte cell line (SEB-1). *J Invest Dermatol* 2003 ;120 : 905-14.
- 8 - Pouliot N, Saunders NA, Kaur P. Laminin 10/11 : an alternative adhesive ligand for epidermal keratinocytes with a functional role in prompting proliferation and migration. *Exp Dermatol* 2002 ;11: 387-97.
- 9 - Watt FM. Role of integrins in regulating epidermal adhesion, growth and differentiation. *EMBO J* 2002 ; 21 : 3919-26.
- 10 - Cunliffe WJ. Poster in Mondial Congress of Dermatological Research Cologne 1998.
- 11 - Kurt-Jones EA, Mandell L, Whitney C, Padgett A, Gosselin K, Newburger PE, Finberg RW. Role of toll-like receptor 2 (TLR2) in neutrophil activation: GM-CSF enhances TLR2 expression and TLR2-mediated interleukin-8 responses in neutrophils. *Blood* 2002 ;100 : 1860-8.
- 12 - Kawai K, Shimura H, Minagawa H, Ito A, Tomiyama K, Ito M. Expression of functional toll-like receptor 2 on human epidermal keratinocytes. *J Dermatol Sci* 2002 ;30 : 185-94.

- 13 - Ashbee HR, Muir SR, Cunliffe WJ, Ingham E. Ig G subclasses specific to staphylococcus epidermidis and propionibacterium acnes in patients with acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1997 ;136 : 730-3.
- 14 - Burkhart CG, Cantrill J, Butcher C, Lehmann PF. Propionibacterium acnes : interaction with complement and development of an enzyme-linked immunoassay for the detection of antibody. *Int J Dermatol* 1999 ;38 : 200-203.
- 15 - Zouboulis CC, Xia L, Akamatsu H, Seltmann H, Fritsch M, Hornemann S, Ruhl R, Chen W, Nau H, Orfanos CE. The human sebocyte culture model provides new insights into development and management of seborrhoea and acne. *Dermatology* 1998 ;196 : 21-31.
- 16 - Webster G. Inflammation in acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1995 ;33: 247-53.
- 17 - Downie MM, Sanders DA, Kealey T. Modelling the remission of individual acne lesions in vitro. *British J Dermatology* 2002 ;147 : 869-78.
- 18 - Risso A. Leucocyte antimicrobial peptides: multifunctional effector molecules of innate immunity. *J Leukoc Biol* 2000 ;68 : 785-92.
- 19 - Akamatsu H, Horio T. The possible role of reactive oxygen species generated by neutrophils in mediating acne inflammation. *Dermatology* 1998 ;196 : 82-5.
- 20 - De Raeve L, De Schepper J, Smits J. Prepubertal acne: a cutaneous mark of androgen excess? *J Am Acad Dermatol* 1995 ;32 : 181-4.
- 21 - Goulden V, Stables GI, Cunliffe WJ. Prevalence of facial acne in adults. *J Am Acad Dermatol* 1999 ;41 : 577-580.
- 22 - Anonyme. Acné. Traitements de l'acné par voie générale : indications, problèmes posés. *Ann Dermatol venereol* 1995 ;122 : 30-36.
- 23 - Bernier C, Dréno B. Minocycline. *Ann Dermatol Venereol* 2001 ;128 : 627-37.
- 24 - Drapier-Faure E, Faure M. Quelle est la place des traitements hormonaux dans l'acné ? *Ann Dermatol Venereol* 2001 ;128 : 2S19-2S24.
- 25 - Dréno B, Beylot C, Chivot M, Faure M, Pawin H, Poli F, Revuz J. Un algorithme de traitement de l'acné. *Ann Dermatol Venereol* 2003 ;130 : 151-152.
- 26 - O'Loughlin M. Acne in the adult female. *Aust J Dermatol* 1964 ;7 : 218-22.
- 27 - Epstein E. Incidence of facial acne in adults. *Dermatol Digest* 1968 ;7 : 49-58.
- 28 - Cunliffe WJ, Gould DJ. Prevalence of facial acne vulgaris in late adolescence and in adults. *British Medical Journal* 1979 ;1 : 1109-10.
- 29 - Kligman AM, Mills OH. Acne cosmetica. *Arch Dermatol* 1970; 10 : 843-50.
- 30 - Kligman AM. A critical look at acne cosmetica. *J Cutan Aging Cosmet Dermatol* 1988 ;1 : 109-12

- 31 - Kraning KK, Odland GF. Prevalence, morbidity and cost of dermatologic diseases. *J Invest Dermatol* 1979 ;73 : 395-413.
- 32 - Vexiau P, Chivot M. Acné féminine : maladie dermatologique ou maladie endocrinienne ? *Gynecol Obstet Fertil* 2002 ;30 : 11-21.
- 33 - Rasmussen JE, Smith SB. Patient concepts and misconceptions about acné. *Arch Dermatol* 1983 ;119 : 570-572.
- 34 - Green J, Sinclair RD. Perceptions of acne vulgaris in final year medical student written examination answer. *Australas J Dermatol* 2001 ;42 : 98-101.
- 35 - Kligman AM. Postadolescent acne in women. *Cutis* 1991 ;48 : 75-7.
- 36 - Dréno B, Finlay A.Y, Nocera T, Verrière F, Taïeb C, Myon E. The Cardiff Acne Disability Index : cultural and linguistic validation in French. *Dermatology* 2004 ;208 : 104-108.
- 37 - Goulden V, Clark SM, Cunliffe WJ. Post-adolescent acne : a review of clinical features. *Br J Dermatol* 1997 ;136 : 66-70.
- 38 - Poli F, Dreno B, Verschoore M. An epidemiological study of acne in female adults : results of a survey conducted in France. *JEADV* 2001 ;15 : 541-545.
- 39 - Shaw JC. Persistent acne in adult women. *Arch dermatol* 2001 ;137 : 1252-3.
- 40 - Vexiau P, Baspeyras M, Chaspoux C, Foin N, Allaert FA, Abramovici Y. Acné de la femme adulte. *Ann Dermatol Venereol* 2002 ;129 : 174-8.
- 41 - Goulden V, McGeown CH, Cunliffe WJ. The familial risk of adult acne : a comparison between first-degree relatives of affected and non affected individuals. *Br J Dermatol* 1999;141 : 297-300.
- 42 - Redmond GP, Olson WH, Lippman JS, Kafriksen ME, Jones TM, Jorizzo JL. Norgestimate and ethinyl estradiol in the treatment of acne vulgaris: a randomized, placebo-controlled trial. *Obstet Gynecol* 1997 ;89 : 615-22.
- 43 - Walton S, Wyatt EH, Cunliffe WJ. Genetic control of sebum excretion and acne : a twin study. *Br J Dermatol* 1989 ;121 : 144-145.
- 44 - Chivot M. Poussées inflammatoires et aggravation sous isotrétinoïne orale. *Ann Dermatol* 2001 ;128 : 124-8.
- 45 - Cantu JM, Gomez-Bustamente MO, Sanchez-Corona. Familial comedones. Evidence of autosomal dominant inheritance. *Arch Dermatol* 1978 ;114 : 1807-9.
- 46 - Thiboutot DM. Diet and acne revisited. *Arch Dermatol* 2002 ;138 : 1591-1592.
- 47 - Lucky AW, Biro FM, Huster GA, Leach AD, Morrisson JA, Ratterman J. Acne vulgaris in premenarchal girls. *Arch Dermatol* 1994 ;130 : 308-314.
- 48 - Williams M, Cunliffe Wj. Explanation of premenstrual acne. *Lancet* 1973 ;2 : 1055-57.

- 49 - Stoll S, Shalita AR, Webster GF, Kaplan R, Danesh S, Penstein A. The effect of the menstrual cycle on acne. *J Am Acad Dermatol* 2001 ;45 : 955-960.
- 50 - Lucky AW. Quantitative documentation of premenstrual flare of facial acne in adult women. *Arch Dermatol* 2004 ;140 : 423-4.
- 51 - Gfesser M, Worret WI. Seasonal variations in the severity of acne vulgaris. *Int J Dermatol* 1996 ;35 : 116-7
- 52 - Fulton JEJ, Plewig G, Kligman AM. Effect of chocolate on acne vulgaris. *JAMA* 1969 ;210 : 2071-2074
- 53 - Anderson PC. Foods as the cause of acne. *Am Fam Physician* 1971 ;3 : 102-103
- 54 - Valori Treloar. Diet and acne redux. *Arch Dermatol* 2003 ;139 : 941.
- 55 - Cordain L, Lindeberg S, Hurtado M, Hill K, Eaton SB, Brand-Miller J. Acne vulgaris : a disease of western civilisation. *Arch Dermatol* 2002 ;138 : 1584-1590.
- 56 - Goodman G. Post acne scarring: a review. *J Cosmet Laser Ther* 2003 ;5(2) : 77-95.
- 57 - Sheehan-Dare RA, Hughes BR, Cunliffe WJ. Clinical markers of androgenicity in acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1988 ;119 : 723-730.
- 58 - Lasek RJ, Chren MM. Acne vulgaris and the quality of life of adult dermatology patients. *Arch Dermatol* 1998 ;134 : 454-458.
- 59 - Cunliffe WJ. Unemployment and acne. *B J Dermatol* 1986 ;115 : 386.
- 60 - Dréno B, Bodokh I, Chivot M, Daniel F, Humbert Ph, Poli F et al. La grille ECLA : un système de cotation de l'acné pour la pratique quotidienne du dermatologue. *Ann Dermatol Venereol* 1999 ;126 : 136-41.
- 61 - A Chiu, SY Chon, AB Kimball. The response of skin disease to stress. *Arch Dermatol* 2003 ;139 : 897-900.
- 62 - Toyoda M, Morohashi M. Pathogenesis of acne. *Med Electron microsc* 2001 ;34 : 29-40.
- 63 - Hugues H, Brown BW, Lewis SR, Treatment of acne vulgaris by bio-feedback relaxation and cognitive imagery. *J Psychosom Res* 1983 ;27 : 185-191.
- 64 - Darley CR, Moore JW, Besser GM et al. Androgen status in women with late onset or persistent acne vulgaris. *Clin Exp Dermatol* 1984 ;9 : 28-35.
- 65 - Henze C, Hinney B, Wuttke W. Incidence of increased androgen levels in patients suffering from acne. *Dermatol* 1998 ;196 : 53-4.
- 66 - Vexiau P, Husson C, Chivot M et al. Androgen excess in women with acne alone compared with women with acne and/or hirsutism. *J Invest Dermatol* 1990 ;94 : 279-83.
- 67 - Lucky AW, McGuire J, Rosenfield RL et al. Plasma androgens in women with acne vulgaris. *J Invest Dermatol* 1983 ;81 : 70-4.

- 68 - Walton S, Cunliffe WJ, Keczkas et al. Ultrasound and hormonal markers of androgenicity in acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1995 ;133 : 249-53.
- 69 - Carmina E, Lobo MM. Evidence for increased androsterone metabolism in some normoandrogenic women with acne. *J Clin Endocrinol Metab* 1993 ;76 : 1111-14.
- 70 - Cibula D, Hill M, Vohradnikova O, Kuzel D, Fanta M, Zivny J. The role of androgens in determining acne severity in adults women. *Br J Dermatol* 2000 ;143 : 399-404.
- 71 - Levell MJ, Cawood ML, Burke B, Cunliffe WJ. Acne is not associated with abnormal plasma androgens. *Br J Dermatol* 1989 ;120 : 649-54.
- 72 - Reingold SB, Rosenfield RL. The relationship of mild hirsutism or acne in women to androgens. *Arch Dermatol* 1987 ;123 : 209-212.
- 73 - Borgia F, Cannavo S, Guarneri F, Cannavo SP, Vaccaro M, Guarneri B. Correlation between endocrinological parameters and acne severity in adult women. *Acta Derm Venereol*. 2004 ;84(3):201-4.
- 74 - James C. Shaw. Low-dose adjunctive spironolactone in the treatment of acne in women: A retrospective analysis of 85 consecutively treated patients. *J Am Acad Dermatol* 2000 ;43 number 3 : 498-502.
- 75 - Skidmore R, Kovach R, Walker C, Thomas J, Bradshaw M, Leyden C, Ashley R. Effects of subantimicrobial-dose doxycycline in the treatment of moderate acne. *Arch Dermatol* 2003; 139(4) : 459-64.
- 76 - Ross JI, Snelling AM, Carnegie E, Coates P, Cunliffe WJ, Bettoli V, Tosti G, Katsambas A, Galvan Perez del Pulgar JI, Rollman O, Török L, Eady EA, Cove JH. Antibiotic-resistant acne: lessons from Europe. *Br J Dermatol* 2003 ;148 : 467-478.
- 77 - Dréno B, Daniel F, Allaert FA, Aube I. Acne : evolution of the clinical practice and therapeutic management of acne between 1996 and 2000. *Eur J Dermatol* 2003 ;13 : 166-70.
- 78 - Lehucher-Ceyrac D, Chaspoux C, Weber MJ, Morel P, Vexiau P. Acné, hyperandrogénie et résistance à l'isotrétinoïne orale. *Ann Dermatol Venereol* 1997 ;124: 692-5.
- 79 - Gruber DM, Sator MO, Joura EJ, Kokoschka EM, Heinze G, Hubert JC. Topical cyproterone acetate treatment in women with acne. *Arch Dermatol* 1998 ;134 : 459-463.
- 80 - Hughes BR, Cunliffe WJ. Tolerance of spironolactone. *Br J Dermatol* 1988 ;118 : 687-91.
- 81 - Wang HS, Wang TH, Soong YK. Low dose flutamide in the treatment of acne vulgaris in women with or without oligomenorrhea or amenorrhea. *Changcheng Yi Xue Za Zhi* 1999;22(3) : 423-32.

- 82 - Rosen MP, Breitkopf DM, Nagamani M. A randomized controlled trial of second- versus third-generation oral contraceptives in the treatment of acne vulgaris. *Am J Obstet Gynecol* 2003 ;188 : 1158-1160.
- 83 - Lucky AW, Henderson TA, Olson WH, Robisch DM, Lebwohl M, Swinyer LJ. Effectiveness of norgestimate and ethinyl estradiol in treating moderate acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1997 ;37 : 746-54.
- 84 - Thorneycroft H, Gollnick H, Schellschmidt I. Superiority of a combined contraceptive containing drospirenone versus triphasic preparation containing norgestimate in acne treatment. *Cutis* 2004 ;74 : 123-30.
- 85 - Stéphan F, Revuz J. Sels de zinc en dermatologie. *Ann Dermatol Venereol* 2004 ;131 : 455-60.
- 86 - Krug M, Wünsche A, Blum A. Tabakabhängigkeit und die Folgen auf die Haut. *Der Hautarzt* 2004 ;55 : 301-317.

NOM : DUMONT-WALLON

PRENOM : Gwénaëlle

Titre de la thèse :

ACNE DE LA FEMME ADULTE

RESUME

L'acné est un motif fréquent de consultation dermatologique. Sa physiopathologie est maintenant bien connue et permet d'envisager des traitements adaptés et efficaces. Cependant, si la majorité des patients ne présentent plus de lésions après 18 ans, l'acné concerne encore 45% des femmes de plus de 25 ans, si on inclut les formes minimales. Cette dermatose considérée comme "bénigne" a pourtant un impact majeur sur la qualité de vie des patientes, mais également un coût en rapport avec les traitements mais aussi les bilans prescrits. Par cette étude rétrospective, observationnelle, sur 79 patientes de plus de 25 ans suivies en consultation dans le service de dermatologie, nous avons pu préciser les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, étiologiques et thérapeutiques qui font de l'acné de la femme une prolongation de l'acné juvénile mais aussi une entité à part entière.

MOTS-CLES

Acné
Femme
Adulte
Hyperandrogénie
Stress
Cosmétique
Estroprogestatifs
Bilan hormonal
Sex Hormon Binding Globulin