

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2012

N° 154

THESE

Pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES de DERMATOLOGIE ET VENEREOLOGIE

par

Sophie PRENEAU
Née le 31 Octobre 1983 à Nantes

Présentée et soutenue publiquement le 31 Octobre 2012

Isotrétinoïne dans l'acné de la femme : efficacité et marqueurs prédictifs positifs de réponse

Président : Madame le Professeur DRENO

Directeur de thèse : Madame le Professeur DRENO

INTRODUCTION

L'acné est de loin la pathologie suscitant le plus de consultations en pratique dermatologique. Rien d'étonnant si l'on considère l'extrême fréquence de cette dermatose dans la population, le large éventail en matière d'âge de survenue et de manifestations cliniques ainsi que la chronicité de cette affection.

EPIDEMIOLOGIE

L'acné touche essentiellement l'adolescent. On estime sa prévalence sur ce terrain entre 70 et 95%. L'adolescent n'est par pour autant le seul concerné par l'acné. En effet, on estime à 20% le nombre de nouveau-nés atteints (80% sont des garçons), probablement plus car l'acné néonatale est rarement sujette à consultation du fait de son caractère bénin et transitoire. Bien plus rare que l'acné néonatale, l'acné infantile débute généralement entre 3 et 6 mois, parfois plus tard (9 mois à 1 an), exceptionnellement entre 1 et 7 ans, avec également une nette prédominance chez les petits garçons. Si l'adolescence reste la période de prédilection de développement de l'acné, celle-ci peut être le premier signe de maturation pubertaire (acné prépubertaire) et apparaître très tôt, autour de 8 ans, précéder l'apparition de la pilosité pubienne et le développement des organes génitaux externes, et ce sous l'influence des androgènes surrénaliens, le dihydroépiandrostérone (DHEA) et son sulfate (SDHEA). L'adulte est également un acnéique potentiel. Généralement, l'acné s'éteint spontanément entre 20 et 25 ans. Un grand nombre de patients continue toutefois à présenter des lésions, certes plus modérées, mais persistantes et plus résistantes aux thérapeutiques. Enfin si la péri-ménopause est une période pendant laquelle l'acné peut récidiver modérément, l'acné après la ménopause est exceptionnelle.

PHYSIOPATHOLOGIE

L'acné est une maladie chronique du follicule pilo-sébacé. Elle fait intervenir trois facteurs : la glande sébacée, l'épithélium du canal infundibulaire et une bactérie anaérobie

Propionibacterium acnes:

- Premièrement, les patients acnéiques ont une augmentation de production de sébum par la glande sébacée qui est essentiellement induite par les androgènes. Chez l'homme, l'androgène majeur est la testostérone sécrétée par les cellules de Leydig du testicule et pour une faible partie par la glande surrénale. La testostérone circule dans le secteur plasmatique liée à une protéine porteuse et seule sa fraction libre, qui ne représente que 1% peut atteindre les cellules cibles de la peau, dont la glande sébacée. Chez la femme, les androgènes proviennent des ovaires et de la glande surrénale et sont synthétisés à partir de précurseurs de la testostérone. Ces derniers sont la Delta-4 androstènedione, la dihydroépiandrostérone et son sulfate (SDHA) d'origine essentiellement surrénalienne. La glande sébacée possède les systèmes enzymatiques (dont la 5 alpha-réductase) lui permettant de transformer les précurseurs de la testostérone et la testostérone en dihydrotestostérone (DHT) qui est le stimulus électif de la synthèse du sébum. La DHT se fixe sur un récepteur cytosolique spécifique de la glande sébacée qui active alors les gènes intervenant dans la production de sébum. Dans l'acné, il existe d'une part une augmentation de la quantité et de l'activité des enzymes de la glande sébacée intervenant dans le métabolisme de la testostérone et notamment de la 5 alpha réductase de type I aboutissant à une surproduction de DHT. D'autre part, il y a une augmentation du nombre des récepteurs à la DHT démontrée au niveau des glandes sébacées du sujet acnéique en peau lésée et normale. Enfin, dans l'acné, les récepteurs à la DHT sont hypersensibles. Le sébum produit est un mélange de squalènes, de triglycérides et de cires. Les triglycérides hydrolysés dans le canal pilosébacé par les enzymes produites par *Propionibacterium acnes* sont transformés en acides gras libres qui ont une activité pro-inflammatoire. Le sébum des sujets acnéiques a une concentration élevée en squalènes et en cire, substances connues pour être comédogènes et irritantes. Parallèlement, sa concentration en acide linoléique est

diminuée (phénomène de dilution lié à l'augmentation de production de sébum), ce qui favoriserait les troubles de la kératinisation du follicule pilo-sébacé.

- Deuxièmement, il se produit une obstruction de l'orifice du canal infundibulaire entraînant le début de la formation du microcomédon, lésion initiale de l'acné qui se transformera en comédon et microkyste. Cette obstruction est liée à l'association d'une prolifération excessive des kératinocytes et à une augmentation de l'adhésion des cornéocytes entre eux au niveau de l'infra infundibulum. Les mécanismes initiateurs de ces troubles de la cornification de l'épithélium folliculaire ne sont encore que partiellement connus : expression modifiée des intégrines kératinocytaires intervenant dans la régulation de la prolifération et de la différenciation des kératinocytes, augmentation du rapport squalènes, cires sur acide linoléique dans le canal infundibulaire, production d'interleukine 1 par les kératinocytes et *Propionibacterium acnes* lors de la réaction inflammatoire ayant un effet comédogène.
- Troisièmement, un facteur infectieux avec une bactérie anaérobie, *Propionibacterium acnes*, joue un rôle important dans le développement de la réaction inflammatoire au niveau du follicule. La microflore cutanée de l'acnéique est constituée de bactéries aérobies et anaérobies. Au niveau des aérobies, parmi les cocci Gram positif, *Staphylococcus epidermidis* est le plus souvent retrouvé. Il est localisé dans l'ostium folliculaire. C'est un saprophyte de la flore cutanée normale. Son rôle exact dans l'acné demeure encore discuté. Au niveau des anaérobies, le principal agent intervenant dans l'acné est *Propionibacterium acnes*, Corynébactérie Gram positif. Il joue un rôle essentiel dans le développement des lésions inflammatoires de l'acné à partir du comédon, par différents mécanismes :
 - production de lipases hydrolysant les triglycérides du sébum et aboutissant à la formation d'acides gras libres à activité pro-inflammatoire, et chimiotactique pour les polynucléaires.
 - libération de facteurs chimotactiques de faible poids moléculaire leur permettant de diffuser à travers la paroi du follicule pilo-sébacé et d'attirer les polynucléaires.

- production d'interleukine 1 like intervenant à la fois dans les anomalies de la kératinisation et l'entretien de l'inflammation « in situ ».

- activation de la voie classique du complément par l'intermédiaire d'anticorps et de la voie alterne, augmentant ainsi la production de facteurs chimiotactiques.

- production des protéines de choc thermique favorisant le développement de la réaction inflammatoire locale.

- *Propionibacterium acnes* pourrait agir par l'intermédiaire de récepteurs de l'immunité immédiate appelés récepteurs TOLL exprimés par les kératinocytes. Ces récepteurs sous l'effet d'une activation par des protéines bactériennes induiraient une production de cytokines inflammatoires (IL1, TNF α , IL6)

ASPECTS CLINIQUES

Il peut exister un grand polymorphisme, tant dans l'aspect que dans la répartition des lésions ou de l'évolution, notamment en fonction du terrain sur lequel se développe l'acné.

Lésions élémentaires

- **l'hyperséborrhée** : c'est généralement la première manifestation de l'acné. Elle précède l'apparition des comédons et probablement favorise leur apparition en accentuant l'hyperkératinisation. Sa production est sous l'influence des androgènes, en particulier la testostérone et la DHEA et delta4androstènedione.
- **Les lésions rétentionnelles** : correspondant à des follicules pilosébacés distendus. La lésion primitive est le microcomédon invisible à l'œil nu. Cette lésion évolue vers des lésions macroscopiques : le comédon fermé ou microkyste d'environ 1 à 3 mm de diamètre et le comédon ouvert (« point noir ») qui succède au comédon fermé du fait de l'ouverture du pore et fait apparaître à la surface le bouchon corné pigmenté essentiellement par de la mélanine.
- **Les lésions inflammatoires** : superficielles (papules et pustules) et profondes (nodules). La papule est une lésion rouge en relief de 1 à 5mm de diamètre,

parfois sensible, évoluant souvent vers la pustule (collection purulente blanc jaunâtre). Le nodule est plus profond, d'un diamètre supérieur à 5 mm pouvant évoluer vers l'abcédation et la rupture.

Les lésions d'acné peuvent laisser des cicatrices atrophiques définitives, des cicatrices hypertrophiques, ou des macules érythémateuses le plus souvent transitoires et/ou pigmentées.

Formes cliniques selon l'évolution et le terrain

L'acné sur peau noire avec quelques particularités :

- des hyperpigmentations post-inflammatoires très courantes, secondaires aux lésions acnéiques. Elles prennent l'aspect de macules foncées, localisées ou diffuses pouvant persister pendant des mois ou des années souvent mal vécues.
- Des cicatrices chéloïdes bien plus fréquentes que sur peau blanche ou mate. Elles sont particulièrement inesthétiques et gênantes selon leur taille, localisation ou sensibilité. Plus l'acné est inflammatoire, plus le risque est important.
- L'utilisation importante et régulière de cosmétiques, en particulier dans les gammes dites « spéciales peaux noires ». Il s'agit de fond de teint couvrants mais le plus souvent de produits graissant capillaires utilisées pour pallier la sécheresse et la fragilité naturelle ou post-traitement spécifiques des cheveux frisés. On note également l'utilisation de préparations cortisonées utilisées dans un but éclaircissant inductrices de folliculites acnéiformes et d'hyperpigmentations.

Les acnés sévères :

- L'acné nodulaire grave ou conglobata survenant d'avantage chez l'adolescent ou l'adulte jeune de sexe masculin. Cette forme clinique est affligeante par l'apparition, au niveau du visage et/ou du tronc de nombreuses lésions nodulaires fermes, parfois abcédées et sensibles. La gravité de cette acné est, outre son aspect, son évolution, en l'absence de traitement, vers des cicatrices déprimées ou en brides particulièrement inesthétiques et définitives.

- **L'acné fulminante** : forme clinique rare mais grave, elle a été décrite essentiellement chez de jeunes adolescents de sexe masculin. L'aspect clinique est spectaculaire. Les lésions acnéiques préexistantes s'aggravent brutalement et deviennent très inflammatoires, pustuleuses, parfois purulentes, ulcérées, crouteuses, nécrotiques. Elles s'étendent sur le tronc, les bras, en débordant largement les territoires initialement concernés par l'acné. La douleur est intense, l'état général peut s'altérer, le patient est alors fébrile, asthénisé, prostré et peut se plaindre de douleurs articulaires et/ou musculaires. L'évolution est longue, au prix de nombreuses cicatrices définitives très affligeantes et altérant fortement la qualité de vie.

L'acné néonatale : présentes des la naissance ou dans les premières semaines de vie, les lésions sont modérées et limitées au visage : joues surtout, front et menton. Ce sont le plus souvent des papulopustules érythémateuses, mais parfois de véritables comédons fermés ou ouverts. La peau est grasse. La guérison est spontanée, généralement en 1 à 3 mois, sans séquelles cicatricielles mais les lésions peuvent persister pendant des mois.

L'acné infantile : Bien plus rare, elle débute généralement entre 3 et 6 mois, parfois plus tard, vers 9 mois à 1 an, exceptionnellement entre 1 et 7 ans, également avec une nette prédominance chez les petits garçons. Les lésions siègent essentiellement sur les joues et sont polymorphes, associant des comédons, des papulo-pustules inflammatoires, voire des nodules ou de gros kystes.

L'acné de l'adolescent (« acné polymorphe juvénile ») : c'est la forme la plus fréquente. L'acné peut débiter vers l'âge de 8-9 ans précédant alors la puberté. Dans la majorité des cas, l'acné de l'adolescent s'installe surtout pendant la puberté, évolue par poussées pendant quelques années et s'éteint entre 18 et 25 ans.

L'acné tardive (forme de l'adulte) : depuis quelques années, de plus en plus d'articles de la littérature parlent d'acné de l'adulte, d'acné de la femme. Ce même phénomène est constaté en pratique courante, chez les dermatologues qui voient de plus en plus d'adultes

et notamment des femmes, consulter pour de l'acné. Actuellement, l'acné de la femme peut être considérée comme un sous type d'acné, se distinguant de l'acné de l'adolescent de part sa clinique particulière et son évolution. Tout d'abord, la revue de la littérature montre que l'âge le plus fréquemment utilisé pour parler d'acné de la femme est « 25 ans » sans préjuger de savoir s'il s'agit d'une acné qui débute à 25 ans ou une acné persistante à 25 ans ou récidivant à 25 ans. L'âge moyen du début des symptômes varie de 14 à 16 ans suggérant une fréquence élevée d'acné persistante depuis l'adolescence. Concernant la prévalence de l'acné de la femme, elle varie de 14 à 54% selon les études.

Cliniquement, l'acné de la femme est une acné légère à modérée avec des lésions qui ont tendance à être moins nombreuses comparée à l'acné de l'adolescence. Elle atteint principalement la face et notamment le menton et la région des mandibules ainsi que la région périorale fréquemment décrite. Cependant, le tronc et les épaules peuvent aussi être atteints bien que moins souvent mentionnés dans la littérature.

Deux formes sémiologiques sont décrites :

- la forme inflammatoire, la plus fréquente constituée de papulo-pustules ou de nodules inflammatoires profonds à évolution cicatricielle. Une hyper séborrhée n'est pas toujours présente. Cette forme représente 58% des femmes.

- la forme rétentionnelle, qui comprend peu de lésions inflammatoires mais de nombreux comédons et microkystes. L'hyper séborrhée est alors toujours présente et les lésions sont plus diffuses sur le visage atteignant notamment le front et les tempes.

Les deux formes sémiologiques apparaissent avoir une résistance identique à l'efficacité des traitements antibiotiques locaux ou systémiques.

Trois formes évolutives d'acné de la femme peuvent être identifiées sur l'analyse de la littérature :

- La forme « continue » depuis l'adolescence appelée « persistant acne » de loin la plus fréquente. Elle est décrite chez 80% des femmes.
- La forme à « début tardif » après 25 ans appelée « late onset acne » décrite chez 20% à 41% des femmes selon les études.
- La forme « rechute » chez une femme ayant eu de l'acné à l'adolescence qui a disparu pendant quelques années et rechute à l'âge adulte. Cette forme est mal décrite dans la littérature et à ce jour il n'existe pas de données chiffrées précises.

Plusieurs facteurs déclenchant ou aggravant l'acné de la femme adulte ont été décrits dans la littérature :

- La contraception : bien connue, liée à l'utilisation de progestatifs pro-androgéniques. Les stérilets à la progestérone et l'implanon sont aussi source de poussées d'acné chez la femme adulte.
- Les cosmétiques : ce facteur demeure controversé. Plusieurs études montrent un rôle aggravant des cosmétiques, cependant, d'autres études notent que l'arrêt de l'utilisation de cosmétiques n'est pas associé à une régression des lésions d'acné.
- Les facteurs hormonaux : environ 80% des femmes rapportent une exacerbation de leur acné avant les cycles menstruels. Une étude suggère même que le sous groupe des patients à début tardif de l'acné après 25 ans (« late onset acne ») pourrait être plus spécifiquement celui associé à des anomalies androgéniques ovariennes ou surrénaliennes. L'acné serait donc alors un des signes d'une maladie endocrinienne. La fréquence de l'acné prépubertaire chez la femme acnéique adulte est évaluée à 13%.
- Predisposition génétique : Facteur qui apparaît fréquent dans l'acné de la femme adulte (environ 50% des patientes ont un antécédent familial au premier degré).
- Le stress : très souvent rapporté (50 à 71% des femmes). Le lien entre stress et poussées d'acné est aujourd'hui expliqué via la production de neuromédiateurs tels que la substance P au niveau des glandes sébacées.
- Le Tabac : Des études récentes mettent en avant le rôle du tabac dans l'acné de la femme : il a été remarqué que les femmes fumeuses avaient une acné plus fréquente et plus sévère que les non-fumeuses et qu'il y avait une corrélation dose dépendante. Ceci serait expliqué par une augmentation de la production de sébum induite par la nicotine et une diminution de la production de vitamine E. Cependant, ceci demeure encore controversé.
- Autres facteurs décrits : certains facteurs comme le soleil, la prise de médicaments (benzodiazépine, lithium, ciclosporine, corticoïdes, ramipril, isoniazide) ont été décrits comme pouvant jouer un rôle mais le niveau de preuve reste faible.

L'acné est une maladie chronique du follicule pilosébacé qui fait intervenir trois facteurs : une hyper séborrhée liée à une augmentation de production de sébum par la glande sébacée, une occlusion de l'orifice du follicule pilosébacé par anomalie de prolifération et de la différenciation des kératinocytes qui constituent l'épithélium de ce canal, et une prolifération au sein du follicule d'une bactérie gram positive anaérobie *Propionibacterium acnes*, qui induit et entretient la réaction inflammatoire via la stimulation de l'immunité innée (Toll like récepteurs ; cytokines proinflammatoires, Beta défensines, Métalloprotéases). Ces trois facteurs interviennent dans l'acné de la femme adulte à des degrés divers. Leur niveau d'intervention suivant la forme clinique est inconnu. Mais la question qui se pose est de savoir si des facteurs pathogéniques seraient spécifiques à l'acné de la femme. A ce jour aucune réponse formelle ne peut être donnée, seule des hypothèses peuvent être avancées :

- L'acné de la femme adulte : une maladie hormonale cutanée périphérique. La majorité des femmes adultes ayant eu de l'acné n'ont jamais eu aucune anomalie hormonale lors du bilan sanguin mais signalent des poussées d'acné prémenstruelles. L'hypothèse d'une maladie hormonale cutanée périphérique repose sur l'identification de récepteurs aux androgènes et à la progestérone au niveau des sébocytes et kératinocytes associés à des systèmes enzymatiques permettant la métabolisation intracellulaire de ces hormones. Ainsi une hypersensibilité de ces récepteurs hormonaux cutanés et/ou une anomalie des systèmes enzymatiques hormonaux intracellulaires comme celui de la 5 alpha réductase, pourrait favoriser l'acné de la femme adulte.
- L'acné de la femme adulte : une maladie de l'immunité innée : *Propionibacterium acnes* est une bactérie qui libère de nombreuses substances pro-inflammatoires induisant une activation de l'immunité innée et notamment une activation des Toll like récepteurs, une expression des Beta défensines, la libération de cytokines proinflammatoires par les kératinocytes. *P. acnes* a ainsi un pouvoir pro-inflammatoire important nettement supérieur au staphylocoque doré ou streptocoque. Une hypothèse serait que l'acné de la femme soit liée à une hyperactivité d'une ou plusieurs molécules impliquées de l'immunité innée.

L'évolution souvent chronique de l'acné de la femme amène à utiliser des traitements systémiques et topiques induisant une résistance bactérienne au *P. acnes* et un impact psychologique important. Dans ce contexte, l'isotrétinoïne apparaît comme une alternative aux traitements de l'acné de la femme.

L'isotrétinoïne orale (13 *cis*-retinoic acid) a été approuvée comme traitement de l'acné sévère pour la première fois en 1982. A ce jour, l'isotrétinoïne est le traitement le plus efficace contre l'acné, offrant des rémissions à long terme ou des améliorations significatives chez la plupart des patients atteints d'acné. C'est le seul traitement agissant sur la majorité des facteurs étiologiques de l'acné.

Toutes les études cliniques portant sur l'efficacité de l'isotrétinoïne chez les patients atteints d'acné ont été réalisées avec une population constituée d'adolescents et/ou d'adultes, hommes et femmes. L'objectif de notre travail était donc d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'isotrétinoïne dans une cohorte de femmes de plus de 20 ans atteintes d'acné.

Ce travail a été réalisé sous la forme d'un article soumis dans l'European Journal of Dermatology le 11 octobre 2012

Isotretinoin in female acne: efficacy and positive predictive markers of response

Preneau S, Dessinioti C, N'Guyen JM, Katsambas A, Dreno B

ABSTRACT

Background: Acne vulgaris is a common and chronic disorder of the pilosebaceous unit and today, female acne could be considered as an acne subtype differing from teenager acne. Isotretinoin is the only therapy impacting on all the major acne-related aetiological factors. All clinical studies demonstrating isotretinoin efficacy in acne patients have been performed either in teenagers or in a mixed population of teenagers and adults.

Objective: To evaluate isotretinoin efficiency and tolerance in a cohort of females with acne of 20 years old or more.

Methods: Study of 32 women who were prescribed isotretinoin according to the European recommendations (0.5 mg/Kg) during a consultation in 2 Dermatology departments (France and Greece). The ECLA scale and a global evaluation using the GEA grading were used to evaluate isotretinoin efficacy. The correlation between the clinical response and the different epidemiological factors was also determined.

Results: Complete response reached 59% on the face, 78% on the trunk and 43% on both the face and trunk. A significant correlation was observed between the facial response and the high-glycemic-load diet ($p=0.0009$), tobacco and age at acne onset.

Conclusion: Isotretinoin is effective and well tolerated in mild to moderate acne in females over 20 years old and results were similar with those obtained in teenagers and men. We can propose positive predictive markers of response to isotretinoin in female acne, including a low body mass index, low glycemic-load diet, no tobacco, absence of early acne onset and of lesion on the neck.

INTRODUCTION

Acne vulgaris is a common and chronic disorder of the pilosebaceous unit, affecting about 70-80 % of adolescents and young adults. Initially miscategorised as an adolescent disorder, more and more acne studies are discussing of adult acne and especially female acne. Today, female acne could be considered as an acne subtype differing from teenager acne (1). Considering the literature, the most frequent age at which “female acne” is mentioned is 25 years old and its prevalence is estimated between 14% (2) and 54% (3). Most often, it is a mild to moderate acne that mainly affects the face. Two clinical forms have been identified: an inflammatory form, the most frequent, with papulo-pustules and cysts, mainly on the lower part of the face and a retentional form with blackheads and microcysts with hyperseborrhoea. Concerning its evolution, two different types can be individualized: the most frequent type called “persistent” acne from adolescence to adulthood (with sometimes silent periods) and the less frequent form called “late onset acne” starting around 25 years old. Two pathogenic factors (hormonal and innate immunity) could play a more central role in adult acne (4):

- Firstly, a hypersensitivity of the hormonal receptors expressed by the keratinocytes and sebaceous glands and/or an abnormal activity of the enzymes implicated in hormone metabolism in both sebocytes and keratinocytes.
- Secondly, a chronic stimulation of the innate immunity of the pilosebaceous follicles maintained by resistant *propionibacterium acnes* strains whose development is facilitated by long-term prescriptions of cyclins and topical antibiotics.

If female acne is more often mild to moderate at the clinical level, this evaluation of severity has to be upgraded considering its long duration (often more than 5 years) with many topical and systemic treatments inducing an important psychological impact and *P. acnes* bacterial resistance. In this context, isotretinoin appears often for the dermatologist as an alternative treatment of female acne

Oral isotretinoin (13-cis-retinoic acid) was first approved as a treatment for severe acne by the US Food and Drug Administration (FDA) in 1982. To date, isotretinoin efficacy has not been superseded by any other treatment and isotretinoin remains the most clinically effective anti-acne therapy, offering a long-term remission and/or significant improvement in many patients. Most patients receiving oral isotretinoin will be free of acne after 4-6

months of treatment depending on the dose administered (5). Isotretinoin is the only therapy that impacts on all the major acne-related aetiological factors. It achieves its remarkable efficacy by influencing cell-cycle progression, cell differentiation, survival and apoptosis (6). Isotretinoin induces apoptosis of sebaceous gland cells resulting in a significantly reduced sebum production, associated with a decrease in comedogenesis and ductal *P. acnes*. Since two years, new data have been published to better understand the mechanisms leading to this apoptosis. Isotretinoin causes cell cycle arrest and induces apoptosis in SEB-1 sebocytes by increasing p21 and cleaved caspase 3 proteins and decreasing cyclin D1 level, contributing to its sebosuppressive effect and acne resolution (7). All the clinical studies demonstrating isotretinoin efficacy in acne patients have been performed either in teenagers or in a mixed population of teenagers and adults. Only few data are obtained from the literature about isotretinoin efficacy in a pure adult female population with acne. The objective of our work was to evaluate isotretinoin efficiency and tolerance after 6 months of treatment in a cohort of females with acne of 20 years old or more for whom isotretinoin was indicated and used according to the usual prescription and follow-up guidelines.

MATERIALS AND METHODS

In this cohort study, all the females with acne aged of more than 20 and who were prescribed isotretinoin during a consultation in 2 departments of Dermatology for 6 months (one in France and one in Greece) were included between January 2010 and January 2011 with a 6-month follow-up.

The following epidemiological data were noted: age, body mass index (low $\leq$ 18, 18 $\leq$ normal $\leq$ 25, high $\geq$ 25), phototype, age at acne onset, acne type according to the evolution (persistent or late onset acne), presence of prepubertal lesions, family history of acne, factors triggering acne, presence of an hormonal disease associated with acne (obesity, alopecia, hyperpilosity, irregular menstruation, amenorrhea), other illnesses, sport practice, smoking status, sun exposure and protection behavior, type of alimentation (number of high glycemic food per day), sleep disorder, use of cosmetics, psychiatric medical history and previous systemic acne treatments. Hormonal dosages were only performed if androgenic

symptoms were associated according the French recommendations (alopecia, hyperpilosity, irregular and painful menstruations) and consisted of Testosterone, Delta 4 androstenedione, 17 OH progesterone and Dihydroepiandrosterone sulfate. For the evaluation of acne severity at each consultation, the ECLA scale (with lesion count) was used (Fig. I) (8) combined with a global evaluation using the GEA grading (Fig. II) (9). Seborrhea intensity was determined using a semi-quantitative grading (0=no seborrhea, 1=mild, 2=moderate and 3=severe). After 6 months of treatment, “acne high responders” were defined as patients with F1 + F2 score (ECLA grading) equal to zero that is complete remission. The correlation between the clinical response and the different epidemiological factors was also determined. Side effects (clinical and biological) were recorded. The follow-up was in line with what is recommended by the European health regulation for female acne patients treated with isotretinoin: monthly visits, use of a contraceptive one month before starting the treatment, during the treatment and 2 months after treatment cessation. A pregnancy test was performed before starting the treatment, monthly and five weeks after stopping the treatment. The dosages of liver enzymes, cholesterol and triglycerides were performed before starting the treatment, at one month and every 3 months until treatment cessation.

Isotretinoin was the only treatment. No topical treatment was associated except cleanser and moisturizing creams for the face, body and lips.

Statistical analysis

To assess the differences in the frequencies of discrete variables in the group with complete remission (CR) that is F1 + F2 ECLA grading equal 0 vs that with partial success ($F1+F2 \geq 1$), the Fisher exact test was performed. For quantitative data, the Wilcoxon rank test was used. Statistical significance was assumed with a $P\text{-value} < 0.05$. All analyses were performed using R 2.15.1 statistical software.

RESULTS

Description of the population:

32 female acne patients aged over 20 were selected in this cohort. Patient median age when starting isotretinoin was 23 years old (21- 40). The dose of isotretinoin was 0.5 mg/kg according to the European guidelines. The median body mass index (BMI) was 21 kg/m² (18-32).

Epidemiological data are summarized in Fig. III. Seven patients (22%) had a phototype II, 20 patients (62%) a phototype III, 5 (16%) a phototype IV and V. Twenty one patients (66%) had a “persistent acne” and 11 patients (34%) had a “late onset acne”. The median age at acne onset was 17 years old (11-28). The median acne duration was 6 years (1-20). Four patients (12%) had prepubertal acne. Seventeen patients (53%) had a family history of acne in first-degree relatives. Twenty five patients (78%) related a role of triggering factors like stress (46%), premenstrual flare (56%) and sun (15%). Seven patients (21%) had an associated hormonal disease: 6 polycystic ovarian syndromes confirmed with hormonal dosages and one a dysthyroidism known previously to isotretinoin treatment. Nine patients (28%) practiced sport regularly (at least once a week) and 6 patients (18%) were smokers. Regarding the sun behavior, one patient (4%) reported an intense sun exposure, 13 (40%) a rare sun exposure and 18 (56%) a moderate sun exposure. Two patients (6%) did no use photoprotection, 11 patients (34%) used regularly a photoprotection and 19 patients (60%) used occasionally a photoprotection. Seven patients (21%) used cosmetics, 3 patients (9%) had a sleep disorder and only one patient (3%) had a psychiatric history. Nineteen patients (59%) reported a high-glycemic-load diet. All the patients had received a previous cure of cyclines, 7 patients zinc salts, 1 patient spironolactone and 6 patient anti-androgens. All the patients had received previous topical treatments (antibiotics, benzoyl peroxide and retinoids). No patient had received a previous cure of isotretinoin.

Clinical results:

Before starting the treatment (T0), the median value of the factor F1 (face) on the ECLA grading (R+Is+Ip) was 7 (2-11) (Fig. IV), with a median of papulo-pustules (Is) of 3.5 (0-5) (Fig.

IV), a median of open comedones and microcysts (R) of 3 (0-5) (Fig. IV), and a median of nodules (Ip) of 0 (0-3) (Fig. IV). Concerning the F2 factor, 20 patients (62.5%) had trunk lesions: 16 neck lesions (10 mild, 5 moderate and 1 severe), 11 back lesions (7 mild, 3 moderate and 1 severe), 6 breast lesions (all mild) and 2 arm lesions (1 mild and 1 moderate) (Fig. V)

Before starting the treatment, the median GEA score of acne severity was 3 (12% grade 2, 66% grade 3, 19% grade 4 and 3% grade 5) (Fig. VI) and the median seborrhoea score was 2 (9% mild, 72% moderate and 19% severe).

After 6 months of treatment with isotretinoin, 14 patients (43%) were high responders ($F1+F2=0$) that is without any lesion on the face and trunk. Among them, 4 patients (12.5%) had no lesion on the trunk at T0. Among the 20 patients with acne on the trunk, 80% were in CR ($F2=0$) after 6 months. Among the 32 patients with acne on the face, 19 patients (59%) were in CR ($F1=0$) after 6 months.

Concerning the global evaluation on the face, 31 patients (97%) had a GEA score ≤ 1 after six months and 23 patients (72%) had a seborrhea=0.

After 6 months of treatment, 18 patients (57%) were considered as low responders ($F1+F2 \geq 1$) and among them: 41% (13/32) presented with a factor $F1 \geq 1$ including 34% (11/32) with $Is \geq 1$, 25% (8/32) with $R \geq 1$ and 41% (13/32) with both $Is+R \geq 1$, and no patient had nodules. Twenty two percent (7/32) of patients had a factor $F2 \geq 1$. The two acne subgroups (late onset and persistent acne) were not significantly different in term of isotretinoin efficacy after 6 months.

Study of correlation (table 1)

Taking into account $F1+F2=0$, we found a significant relationship between the BMI and the therapeutic response ($p=0.02$): the therapeutic response was higher when the BMI was low. A significant relationship was also found between the therapeutic response on the face ($F1$) and the high-glycemic-load diet ($p=0.0009$): patients with a high-glycemic-load diet had a lower therapeutic response on the face. A significant correlation was also found between the therapeutic response and the age at acne onset (better response with a late acne onset,

$p=0.05$), between the therapeutic response and tobacco (better response in non smokers, $p=0.05$), and less lesions on the neck (F2; factor C, $p=0.017$). The therapeutic response and the age, phototype, family history of acne, prepubertal lesions, sport and use of cosmetics were not significantly statistically correlated.

Side effects

12% of patients had a lipid anomaly with only one grade 3 according to the OMS grade. No liver function disorder and no pregnancy were observed. As regards the clinical side effects, 9% presented with dry eyes (2 grade 1 and 1 grade 3) and 19% had a drought (1 grade 1 and 5 grade 2). No side effect required to decrease the dose of isotretinoin or stop isotretinoin.

DISCUSSION

This study performed in a cohort of females aged over 20 with acne who were prescribed isotretinoin according the European recommendations shows that this systemic treatment is associated with a complete clinical response (CR) on the face after only 6 months of treatment in 59% of patients. In addition, a CR is obtained for trunk acne in 80% of patients and 43% had a CR both on the face and trunk. Thus, isotretinoin appears of specific interest for female acne lesions located on the trunk, probably because in the majority of case the severity of acne on the back is mild to moderate with mainly inflammatory lesions (and few retentional lesions).. Concerning the global evaluation on the face (GEA grading) , 97% of patients had a score of 0 and 72% had no more hyperseborrhea.

The table 2 summarizes the 17 studies published in the literature with isotretinoin of which 7 with a dose between 0.5 and 1 mg/kg/day during 6 months and 10 with low or intermittent doses. However, in all these 17 studies, the population was always a mix of teenagers and adults not permitting to evaluate the efficacy of isotretinoin in adults and more specifically females.

Among all these studies, only 4 considered the CR for the evaluation of isotretinoin efficiency. Three counted the acne lesions and one used a global assessment method. Two studies considered a standard dose of isotretinoin and two used a low or intermittent dose. Among these 4 studies, 3 evaluated both facial and truncal acne. In the first study from Quereux et al (15), a CR using the ECLA grading was observed in 46% of patients that is

similar to our results using the same scale. In Bener study, the percentage of CR (32.8%) was lower than in our study (face and trunk) (13). In the third study from Kaymak et al, the percentage of CR on the face was 82.9% with intermittent isotretinoin doses (0.5-0.75 mg/kg/day, one every 4 weeks for 6 months) including only patients with mild or moderate acne (18). Finally, Goulden et al, using an intermittent moderate dose (0.5 mg/kg/day, 1 week/4 during 6 months) obtained similar results with 88% of CR (face and trunk) in mild to moderate acne.

In the 13 other studies, the evaluation criteria of isotretinoin efficacy were both CR and partial response (PR) using a global assessment (FDA global, GAGS score), making the comparison with our results more difficult. Among them, 5 used a dose of isotretinoin between 0.5 and 1 mg/kg/day, with a percentage of CR + PR between 85% after 4 months of treatment (13) and 88% (14).

Among the 8 studies using low doses (0.15 to 0.4 mg/kg/day) or intermittent doses (0.25 to 0.7 mg/kg/day, 1 week/4), 7 used a global assessment to evaluate acne severity and one counted the lesions. Two studies focused on the face and 6 on both the face and trunk. Results are summarized in table 2: the highest score was 94.8 % for PR and CR in moderate acne (22) and the lowest 59% (FDA score) in moderate to severe acne (23).

No study only focused on acne in women over 20 years old except that of Goulden et al (17) who was conducted in 80 patients over the age of 25 in which 58 women with moderate acne were enrolled and for whom isotretinoin was given at a dose of 0.5 mg/kg/day, one week every 4 weeks during 6 months. It allowed, after a lesion count, a CR in 88% of patients (better than our results) and isotretinoin was very well tolerated.

Our study is the first focusing on women over 20 years old with mild to moderate facial acne, treated in usual condition of real life with the official recommended dose of isotretinoin (0.5 mg/kg). Isotretinoin efficacy appears similar to that obtained in males or teenagers and was excellent on the back.

In addition, the therapeutic response appears better when there are only a few or no neck lesions (mandibular regions) suggesting that the existence of neck lesions could be a poor prognostic factor in female acne. No previous study demonstrated this correlation which is important as the mandibular region is the most frequent site of acne lesions in females. We did not find a significant difference between the two acne subgroups (late onset and

persistent acne) in term of isotretinoin efficacy. These two subgroups have never been previously compared in the literature under isotretinoin treatment.

Concerning the tolerance, our results in adults are similar to those obtained in teenagers. We noted no grade III or IV adverse event. No patient stopped her treatment for adverse events. To date, there is only one study in the literature studying adult acne but with both women and men, focusing on the risk of elevated triglyceride levels (27). The 2 groups (31 females and 59 males) treated with isotretinoin (median dose: 0.6 mg/kg/day) were compared and patients with increased triglyceride levels were more likely females, although this difference was not present at baseline. The difference could also be related to the associated use of contraception in women, but we do not confirm these results in our study.

As previously published, we confirmed the important role of the stress in female acne (46%) but not of tobacco (only 18%). This is the first time that a regular sport practice is identified as a possible triggering factor of female acne in 28% of patients.

Concerning the link between the success of isotretinoin and theses different epidemiological factors, we identified a statistically significant relationship ($p=0.02$) between the therapeutic response and the BMI: the therapeutic response was higher when the BMI was low. Furthermore, we found a significant relationship between the facial response and the high-glycemic-load diet ($p=0.0009$). Our results confirm a previous study in which it was observed that the family history, BMI and diet may influence the risk of moderate to severe acne in adolescents and young adults (28). Considering these results, we suggest that isotretinoin could be in the future more prescribed taking into account the BMI rather than the weight. We also found a significant relation between the therapeutic response and the age at acne onset ($p=0.05$), confirming previous data from Quereux et al who identified an early acne onset as a factor increasing significantly the risk of acne relapse after isotretinoin (15).

Concerning tobacco, we identified a link between the smoking status and a poorer response to isotretinoin which has never been described previously. Only one recent study highlighted the role of tobacco in female acne frequency and severity but without discussing the link with the therapeutic response (29). Our results indicate that discussing the arrest of tobacco is an important point for the success of the treatment.

As in the literature, we did not find a correlation between the therapeutic response and the use of cosmetics. Concerning the potential link with sport practice, it had never been studied before. As in the literature we found a high percentage of triggering factor (78% patients) like stress (46%) premenstrual flare (56%) and sun (15%).

To conclude, we have shown that isotretinoin over a 6-months period is effective and well tolerated in mild to moderate acne in females over 20 years old and these results are similar to those obtained in teenagers and men. In addition, we can propose some positive predictive markers of response to isotretinoin in female acne, including: a low BMI, low glycemic-load diet, no tobacco, no early acne onset and no lesion on the neck. It would now be interesting to perform a new clinical trial including only females with acne and integrating these factors to confirm their predictive value.

ACKNOWLEDGMENTS: Preneau S, Dessinioti C, N’Guyen JM, Katsambas A, Dreno B .

REFERENCES

1. Preneau S, Dreno B. Female acne – a different subtype of teenager acne? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; **26**: 277-282.
2. Williams C, Layton AM. Persistent acne in women: implications for the patients and for therapy. *Am J Clin Dermatol* 2006; **7**: 281-290.
3. Goulden V, Stables GI, Cunliffe WJ. Prevalence of facial acne in adults. *J Am Acad Dermatol* 1999; **41**: 577-580.
4. Goulden V, Clark SM, Cunliffe WJ. Post-adolescent acne: a review of clinical features. *B J Dermatol* 1997; **136**: 66-70.
5. Layton A. The use of isotretinoin in acne. *Dermatoendocrinol* 2009. **1**: 162-169.
6. Nelson AM, Zhao W, Gilliland AL and al. Temporal changes in gene expression in the skin of patients treated with isotretinoin provide insight into its mechanism of action. *Dermatoendocrinol* 2009; **1**: 177-187.
7. Nelson AM, Gilliland KL, Cong Z and al. 13-cis Retinoic acid induces apoptosis and cell cycle arrest in human SEB-1 sebocytes. *J Invest Dermatol* 2006; **126**: 2178-2189.
8. Dreno B, Bodokh I, Chivot M and al. ECLA grading: a system of acne classification for everyday dermatological practice. *Ann Dermatol Venereol* 1999; **126**: 136-141.

9. Dreno B, Poli F, Pawin H and al. Development and evaluation of a Global Acne Severity Scale (GEA Scale) suitable for France and Europe. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; **25**: 43-48.
10. Strauss JS, Rapini RP, Shalita AR and al. Isotretinoin therapy for acne: results of a multicenter dose-response study. *J Am Acad Dermatol* 1984; **10**: 490-496.
11. Harms M, Masouye I, Radeff B. The relapses of cystic acne after isotretinoin treatment are age-related: a long-term follow-up study. *Dermatologica* 1986; **172**: 148-153.
12. Chivot M, Midoun H. Isotretinoin and acne- a study of relapses. *Dermatologica* 1990; **180**: 240-243.
13. Layton AM, Knaggs H, Taylor J and al. Isotretinoin for acne vulgaris-10years later: a safe and successful treatment. *Br J Dermatol* 1993; **129**: 292-296.
14. Lehucher-Ceyrac D, Weber-Buisset MJ. Isotretinoin and acne in practice: a prospective analysis of 188 cases over 9 years. *Dermatology* 1993; **186**: 123-128.
15. Quereux G, Volteau C, N'Guyen JM and al. Prospective study of risk factors of relapse after treatment of acne with oral isotretinoin. *Dermatology* 2006; **212**: 168-176.
16. Bener A, Lestringant GG, Ehlayel MS and al. Treatment outcome of acne vulgaris with oral isotretinoin. *J Coll Physicians Surg Pak* 2009; **19**: 49-51.
17. Goulden V, Clark SM, McGeown C and al. Treatment of acne with intermittent isotretinoin. *Br J Dermatol* 1997; **137**: 106-108.
18. Hermes B, Praetel C, Henz BM. Medium dose isotretinoin for the treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1998; **11**: 117-121.
19. Strauss JS, Leyden JJ, Lucky AW and al. A randomized trial of the efficacy of a new micronized formulation versus a standard formulation of isotretinoin in patients with severe recalcitrant nodular acne. *J Am Acad Dermatol* 2001; **45**: 187-195.
20. Mandekou-Lefaki I, Delli F, Teknetzis A and al. Low-dose schema of isotretinoin in acne vulgaris. *Int J Clin Pharmacol Res* 2003; **23**: 41-46.
21. Kaymak Y, Ilter N. The effectiveness of intermittent isotretinoin treatment in mild or moderate acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; **20**: 1256-1260.
22. Amichai B, Shemer A, Grundwald MH. Low-dose isotretinoin in the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2006; **54**: 644-646.

23. Akman A, Durusoy C, Senturk M and al. Treatment of acne with intermittent and conventional isotretinoin: a randomized, controlled multicenter study. *Arch Dermatol Res* 2007; **299**: 467-473.
24. Sardana K, Garg VK, Sehgal VN and al. Efficacy of fixed low-dose isotretinoin (20 mg, alternate days) with topical clindamycin gel in moderately severe acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; **23**: 556-560.
25. Lee JW, Yoo KH, Park KY and al. Effectiveness of conventional, low dose and intermittent oral isotretinoin in the treatment of acne: a randomized, controlled comparative study. *Br J Dermatol* 2011; **164**: 1369-1375.
26. Mehra T, Borelli C, Burgdorf W and al. Treatment of severe acne with low-dose isotretinoin. *Acta Derm Venereol* 2012; **92**: 247-248.
27. Schmitt JV, Tavares M, Cerci FB. Adult women with acne have a higher risk of elevated triglyceride levels with the use of oral isotretinoin. *An Bras Dermatol* 2011; **86**: 807-810.
28. Di Landro A, Cazzaniga S, Parazzini F and al. Family history, body mass index, selected dietary factors, menstrual history, and risk of moderate to severe acne in adolescents and young adults. *J Am Acad Dermatol* 2012; Epub ahead of print.
29. Capitanio B, Sinagra JL, Ottaviani M and al. Acne and smoking. *Dermatoendocrinol* 2009; **1**: 129-135.

Legends for tables and figures

Table 1: Correlation study (p) with $F1+F2=0$, $F1=0$ and $F2=0$

Table 2: Summary of the studies performed with isotretinoin in acne (CR = Complete Response, PR=Partial Response, GA = Global Assessment)

Figure I: ECLA scale with a count of the different types of acne lesions on the face and a global evaluation of acne lesions on the trunk, except nodules which are counted (8)

Figure II: GEA Scale (9) for a global assessment of acne lesions by the dermatologist

Figure III: Epidemiological data in percentage of patients

Figure IV: Factor F1 before (T0) and after 6 months (T1) of isotretinoin for each patient and for each item of F1 (Is+R+Ip)

Figure V: Factor F2 before (T0) and after 6 months (T1) of isotretinoin

Figure VI: Global facial score at T0 and T1 for each patient

	<i>P</i> F1+F2	<i>P</i> F1	<i>P</i> F2
Age	0.14	0.2	0.14
Body Mass Index	0.02	0.4	0.02
Phototype	0.1	0.02	0.1
Age at acne onset	0.05	0.23	0.05
Prejuvenile lesions	1	1	1
Family history of acne	0.08	0.71	0.08
Sport	0.64	0.42	0.64
Tobacco	0.05	1	0.05
High glycemic-load diet	0.67	0.0009	0.67
Use of cosmetics	0.63	0.09	0.63
Factor C	0.19	0.017	0.19

Table 1: Correlation study (p) with F1+F2=0, F1=0 and F2=0

	POPULATION	RESULTS
Strauss et al (10) 1984	155 patients (males and females) Isotretinoin (0.1, 0.5, 1 mg/kg/day)	GA (face + trunk) Highly significant clinical response.
Harms et al (11) 1986	89 patients (males and females) Isotretinoin (0.5 to 1 mg/kg/day) Study of the relapse	GA (face + trunk) Relapses: 14.6% Mean follow-up: 14 months (6-47 months) Younger patients relapsed more frequently
Chivot et al (12) 1990	172 patients (males and females) Isotretinoin (0.5-1 mg/kg/day) Study of the relapse	GA (face + trunk) Relapses: 21% Follow-up: 12 to 41 months Younger patients and more severe acne relapsed more frequently
Layton et al (13) 1993	88 patients (males and females) Mean age: 20.8 years old Isotretinoin (0.5-1 mg/kg/day) Study of the long-term benefit of isotretinoin	GA (face + trunk) CR+PR: 85% Relapses: 16%. Follow-up: 10 years Patients with trunk acne relapsed more frequently
Lehucher-Ceyrac et al (14) 1993	188 patients (males and females) Mean age: 25 years old (15-42 years) Isotretinoin (0.5-1 mg/kg/day) Prospective study	GA (face + trunk) CR+PR: 88% Follow-up: 9 years Greater % of women with endocrine problems (p<0.001)
Quereux et al (15) 2006	52 patients (males and females) Mean age: 18 years old (13-34) Prospective study Isotretinoin (0.3 to 1 mg/kg/day)	Count of the lesions (face + trunk) CR: 46% Relapses: 52% Early age, a family history of acne, prepubertal acne and acne extended to the trunk relapsed more frequently
Bener et al (16) 2009	198 patients (males and females) 81% were aged less than 25 Isotretinoin (0.5-1 mg/kg/day) Prospective study	Count of the lesions (face + trunk) CR: 32.8%
Goulden et al (17) 1997	82 patients (22 men and 58 women) over the age of 25 Mild to moderate acne Intermittent moderate dose Isotretinoin (0.5 mg/kg/day, 1 week/4 during 6 months)	Count of the lesions (face + trunk) CR: 88% Follow-up: 12 months
Hermes et al (18) 1998	94 patients (males and females) Moderate to severe acne Mean dose of isotretinoin: 0.43 mg/kg/day	GA (face + trunk) Very good 62.8%, good 31.9%, satisfactory 5.3%. Relapses: 33%
Strauss et al (19) 2001	657 patients (males and females) Severe recalcitrant nodular acne Isotretinoin: 0.4 mg/kg/day	Count of the lesions (face + trunk) Clearance of the number of baseline nodules, facial and truncal acne: 90%
Mandekou et al (20) 2003	64 patients (males and females) Isotretinoin: 0.15-0.4 mg/kg/day	GA (face + trunk) Success rate: 69%

Kaymak et al (21) 2006	66 patients (males and females) Mild to moderate acne Intermittent isotretinoin (0.5 to 0.75 mg/kg/day, 1 week/4 during 6 months)	GA (face only) CR: 82.9%
Amichai et al (22) 2006	638 patients (ratio female/male 2.75/1) Moderate acne Low-dose of isotretinoin (0.3-0.4 mg/kg/day for 6 months) 2 age-groups: 12 to 20 and 21 to 35 years old	GA (face only) CR+PR: 94.8% in group 1, 92.6% in group2 Relapses: 3.9% of patients in group 1, 5.9% of patients in group 2. Follow-up: 4 years
Akman and al (23) 2007	66 patients (males and females) Moderate to severe acne Intermittent low-dose of isotretinoin, 3 groups	GA (FDA)(face + trunk) Decrease in FDA: 59%
Sardana and al (24) 2009	305 patients (males and females) Moderate to severe acne Isotretinoin: 0.15-0.28mg/kg/day during 6 months combined with topical clindamycin gel.	GA (face + trunk) Very good results: 68.2% + good results: 19.34% Relapses: 16.39%
Lee and al (25) 2011	60 patients (males and females) Moderate acne Randomized, controlled comparative study 3 groups: - group A: conventional dose 0.5-0.7 mg/kg/day - group B: low-dose 0.25-0.4 mg/kg/day - group C: intermittent dose 0.5-0.7 mg/kg/day, 1 week/4	GA (GAGS) (face + trunk) Decrease in GAGS score: 87% Relapses: 12.5% in group A, 18% group B, 56% group C Follow-up: 1 year
Mehra and al (26) 2012	4 patients Severe acne Low dose of isotretinoin (0.1-0.3mg/kg/day)	GA (face only) Decrease in Cook's grading scale: 75%

Table 2: Summary of the studies performed with isotretinoin in acne (CR = Complete Response, PR=Partial Response, GA = Global Assessment)

Factor F1: Facial lesions

	0: none	1: <5 Rare	2: 5 à 9 low	3: 10 à 19 moderate	4: 20 à 40 important	5: > 40 very important	F1
Blackheads and microcysts							R =
Papules Pustules							Is =
Nodules and inflammatory cysts							Ip =

Factor F2: Extension and intensity of acne outside the face

		0: none	1: low	2: moderate	3: important	Number of nodules	F2
Neck	Top of the neck zone						C =
	Low cervical zone						
Breast							P =
Back	Above scapula						D =
	Below scapula						
Arms							B =

Figure I: ECLA scale with a count of the different types of acne lesions on the face and a global evaluation of acne lesions on the trunk, except nodules which are counted (8)

0	No lesion	Residual pigmentation and erythema could be present.
1	Almost no lesion	Rare scattered comedons and rare papules.
2	Mild	<u>Less than half of the face is affected.</u>
3	Moderate	<u>More than half of the face is affected.</u> A nodule can be present
4	Severe	<u>The whole face is affected.</u> Rare nodules
5	Very severe	<u>Very inflammatory acne</u> affecting the whole face.

Figure II: GEA Scale (9) for a global assessment of acne lesions by the dermatologist

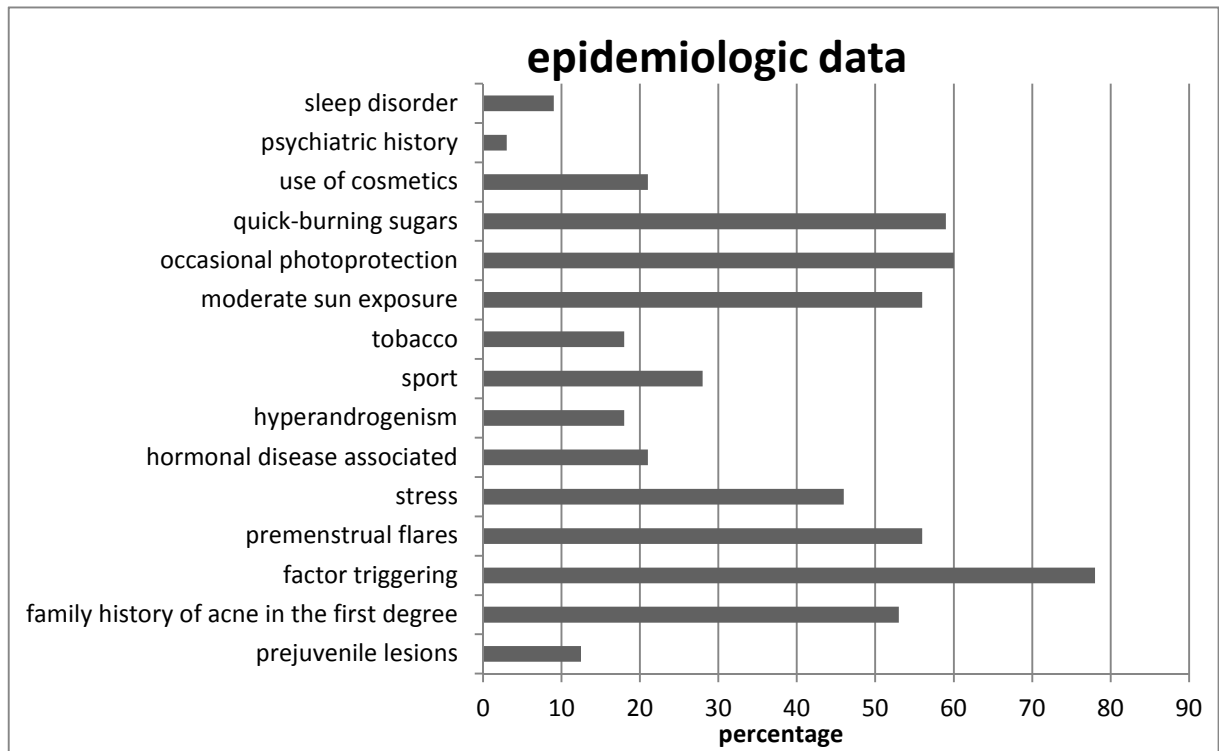


Figure III: Epidemiological data in percentage of patients

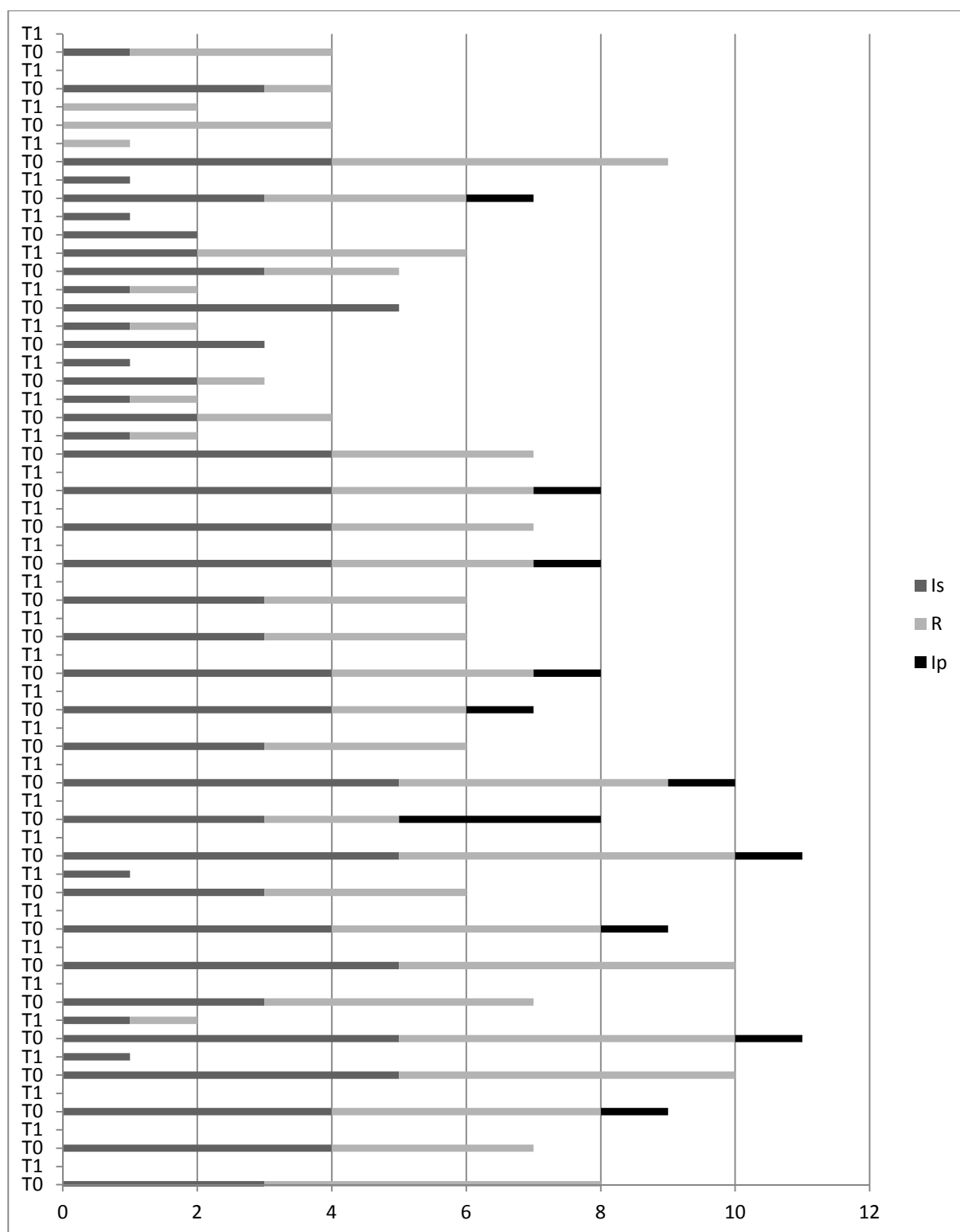


Figure IV: Factor F1 before (T0) and after 6 months (T1) of isotretinoin for each patient and for each item of F1 (Is+R+Ip) No column for T1 for a patient means F1=0

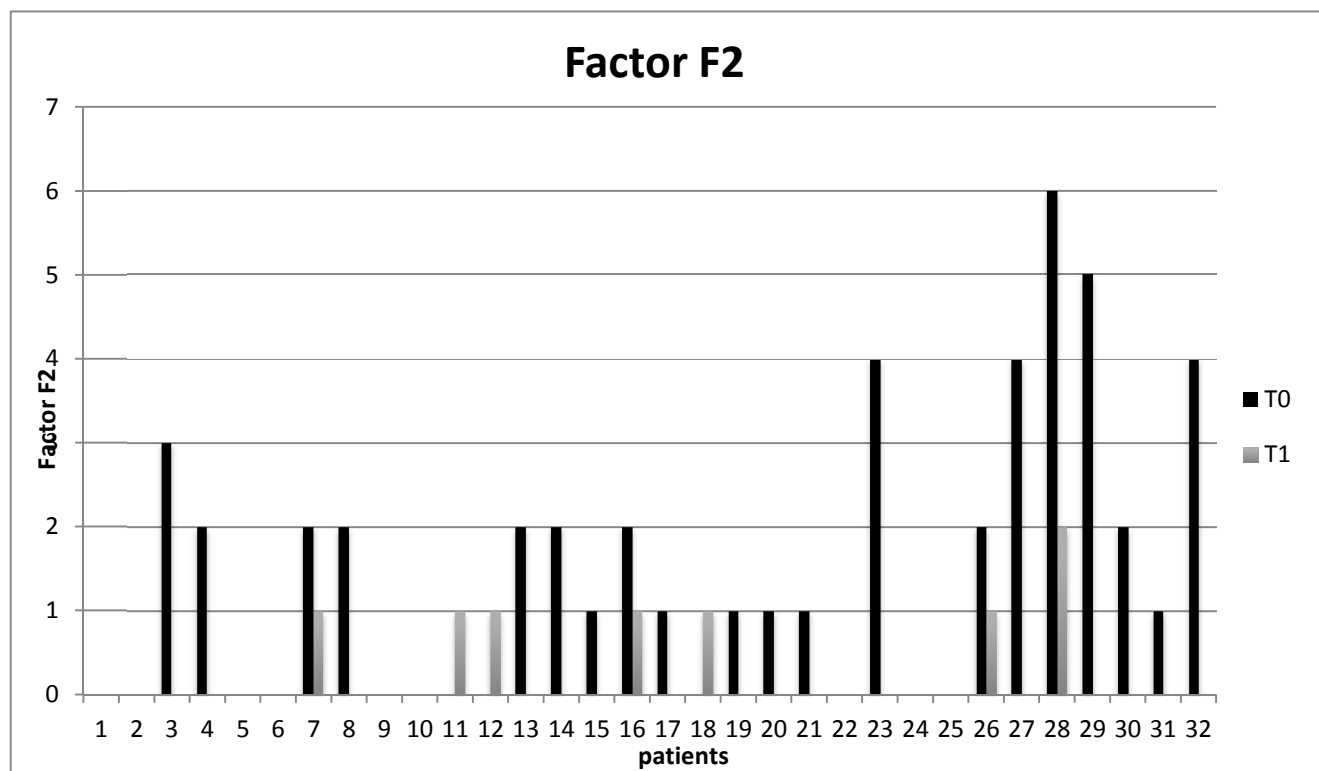


Figure V: Factor F2 before (T0) and after 6 months (T1) of isotretinoin

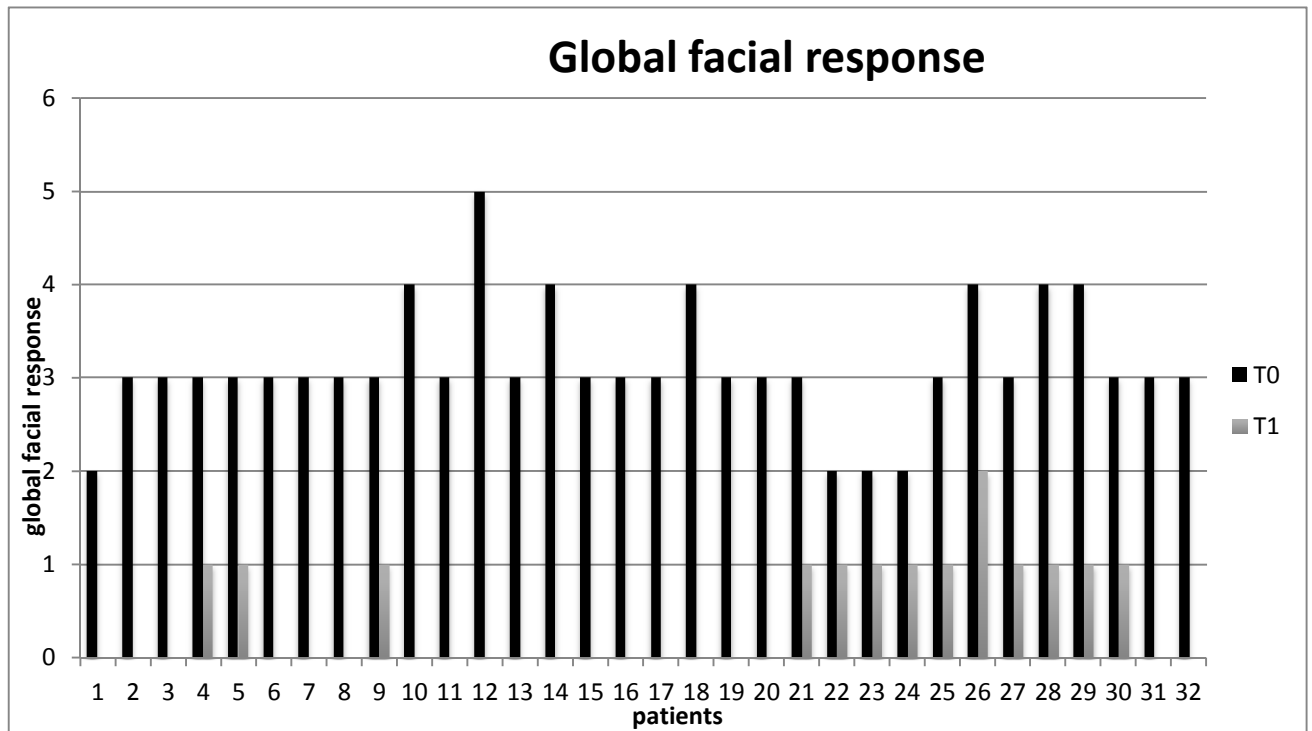


Figure VI: Global facial score at T0 and T1 for each patient

NOM :PRENEAU

PRENOM : SOPHIE

Titre de Thèse : Isotrétinoïne dans l'acné de la femme : efficacité et marqueurs prédictifs positifs de réponse

RESUME (10 lignes)

-L'acné est une maladie chronique fréquente du follicule pilo-sébacé. Actuellement, l'acné de la femme peut être considérée comme un sous type d'acné différente de celle de l'adolescent. Toutes les études cliniques actuelles portant sur l'efficacité de l'isotrétinoïne dans l'acné ont été réalisées sur une population constituée d'adultes et d'adolescents, hommes et femmes. L'objectif de notre travail était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'isotrétinoïne dans une population constituée uniquement de 32 femmes de plus de 20 ans. Les résultats obtenus sont similaires à ceux obtenus chez les adolescents et des marqueurs prédictifs positifs de réponse ont pu être identifiés comme un faible indice de masse corporelle, une alimentation faible en sucres rapides, l'absence de consommation de tabac ainsi que le début tardif de l'acné et l'absence de lésions d'acné au niveau du cou.

MOTS-CLES

ACNE DE LA FEMME
ISOTRETINOINE