



# ACNE HORMONALE : PROFIL CLINICO-BIOLOGIQUE CHEZ LA FEMME ADULTE

Mémoire présenté par :

**Dr Kacimi Alaoui Imane**

Née le 03 octobre 1992 à Khénifra.

Pour l'obtention du diplôme de spécialité en médecine

Option : Dermatologie – Vénérologie

Sous la direction de Professeur : Mernissi Fatima Zahra

Session Octobre 2023

Pr MERNISSI Fatima Zahra  
Chef de Service de Dermatologie  
Hopital des Spécialités  
CHU HASSAN II - FES

# PLAN

<b>PLAN</b> .....	<b>2</b>
<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	<b>6</b>
<b>LISTES DES TABLEAUX</b> .....	<b>8</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>9</b>
<b>OBJECTIF DE L'ÉTUDE</b> .....	<b>12</b>
<b>RAPPEL ANATOMIQUE</b> .....	<b>14</b>
1. Les follicules pilo-sébacés .....	15
1.1. Architecture et définitions .....	15
1.2. Les différentes variétés de follicules pilo-sébacés .....	16
2. La glande sébacée .....	17
2.1. Microscopie électronique .....	18
2.2. La production sébacée .....	19
a. Composition du sébum :.....	19
b. La régulation de la sécrétion sébacée .....	20
<b>ACNÉ ET HORMONES ANDROGÈNES</b> .....	<b>23</b>
1. L'hyperandrogénie .....	24
1.1. L'hyperandrogénie clinique .....	24
a. Hirsutisme .....	24
b. Alopecie androgéno-génétique (AAG) .....	28
c. Acné et hyperséborrhée .....	29
1.2. Hyperandrogénie biologique .....	30
a. Origine des androgènes .....	30
b. Synthèse des androgènes .....	30
c. Principaux androgènes .....	31
2. Syndromes des ovaires polykystiques .....	34
3. Acné hormonale .....	35
3.1. Physiopathologie de l'acné .....	35

a. L'hyperséborrhée .....	36
b. L'hyperkératinisation infundibulaire .....	40
c. Le microbiome cutané et la Colonisation bactérienne .....	43
d. Inflammation .....	43
3.2. Présentation clinique de l'acné hormonale .....	45
a. Forme clinique et sévérité .....	46
b. Le siège.....	47
c. Autres particularités .....	48
3.3. Évaluation pré-traitement .....	51
3.4. Thérapies hormonales contre l'acné .....	52
a. Mécanisme d'action .....	52
b. Exemples .....	53
<b>MATÉRIELS ET MÉTHODES .....</b>	<b>56</b>
1. Type de l'étude .....	57
2. Durée de l'étude .....	57
3. Lieu de l'étude .....	57
4. Population étudiée .....	57
5. Paramètres étudiés .....	57
6. Recueil des données .....	59
<b>RÉSULTATS .....</b>	<b>60</b>
1. Répartition selon l'âge .....	61
2. Répartition selon les variables socio-démographiques .....	61
3. Type d'acné .....	62
4. L'âge de début d'acné .....	63
5. La durée d'évolution .....	63
6. Antécédents familiaux d'acné .....	63
7. ATCD personnels .....	64

1. Répartition en fonction de la clinique .....	67
1. Hyperséborrhée .....	67
2. Hirsutisme .....	68
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>81</b>
A. Données épidémiologiques .....	82
1. Age de présentation et âge de début d'acné .....	82
2. ATCDs familiaux .....	82
3. Facteurs aggravants .....	83
B. Hyperandrogénie clinique .....	84
1. Acné .....	84
2. Autres signes d'hyperandrogénie .....	86
C. Hyperandrogénie biochimique .....	87
Limites de l'étude.....	89
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>91</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>93</b>
<b>RÉSUMÉS.....</b>	<b>101</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>112</b>

## LISTE DES FIGURES

Figure 1. Structure du follicule pilo-sébacé .....	15
Figure 2. Les différents types de FPS : follicules terminaux (A), follicules duveteux (B), et follicules sébacés de Horner (C) .....	16
Figure 3. Structure anatomique de la glande sébacée.....	18
Figure 4. Score de Ferriman et Gallwey modifié .....	26
Figure 5. Hirsutisme modéré chez une patiente suivie pour acné hormonale .....	27
Figure 6. Hirsutisme sévère chez une patiente suivie pour acné hormonale .....	27
Figure 7. Classification de Ludwig de l'AAG .....	29
Figure 8. Biosynthèse des androgènes chez la femme .....	31
Figure 9. les principales étapes de la physiopathogénie de l'acné .....	35
Figure 10. Les facteurs principaux incriminés dans la pathogénèse de l'acné .....	36
Figure 11. Régulation hormonale du sébum.....	37
Figure 12. les différents récepteurs responsables de l'activation de la production et la sécrétion sébacée .....	39
Figure 13. Formation d'un micro comédon .....	40
Figure 14. Les principaux processus pathologiques associés au kératinocytes infundibulaires impliqués dans l'acné .....	42
Figure 15. Cascade de phénomènes inflammatoires dans l'acné .....	44
Figure 16. Différences morphologiques entre l'acné de l'adolescente et de la femme adulte .....	45
Figure 17. Multiples papules et pustules inflammatoires avec une hyperseborrhée interessant la zone U.....	47
Figure 18. Lésions inflammatoires et rétentionnelles touchant la région sous mandibulaire.....	48
Figure 19. AFAST : Mandibular Score .....	50
Figure 20. Score Global Acne Evaluation (GEA) .....	51
Figure 21. Algorithme de traitement de première intention de l'acné de la femme adulte en fonction des taux sanguins d'androgènes (EP = estroprogestatifs combinés oraux.) .....	55
Figure 22. : Répartition en fonction du type d'acné.....	62
Figure 23. Répartition en fonction des troubles de cycle .....	64

Figure 24. Répartition en fonction des facteurs aggravants .....	65
Figure 25. Répartition en fonction de la prise médicamenteuse.....	66
Figure 26. Répartition en fonction du phototype.....	67
Figure 27. Répartition en fonction de l'hirsutisme.....	68
Figure 28. Répartition en fonction de type des lésions.....	69
Figure 29. Répartition en fonction du siège des lésions .....	70
Figure 30. Répartition en fonction de la sévérité .....	71
Figure 31. Répartition en fonction du type de cicatrices .....	72
Figure 32. Répartition en fonction des hormones.....	75
Figure 33. Répartition en fonction des OPK.....	76
Figure 34. Répartition en fonction du traitement local .....	77
Figure 35. Répartition en fonction du traitement oral.....	78
Figure 36. Acné inflammatoire au niveau du visage et des bras avec des cicatrices atrophiques au niveau des joues.....	79
Figure 37. multiples cicatrices atrophiques : en wagon, en pic à glace et en pente douce intéressant les joues .....	79
Figure 38. Acné mixte sévère touchant le visage le cou et le dos chez une patiente	80
Figure 39. une AAG stade 2 de Ludwig chez une patiente suivie pour acné hormonale .....	80

## LISTES DES TABLEAUX

Tableau 1. Critères cliniques de l'hyperandrogénie .....	25
Tableau 2. Androgènes circulants chez les femmes pré-ménopausées .....	32
Tableau 3. Répartition selon les variables socio-démographiques.....	61
Tableau 4. Tableau comparatif des différentes hormones entre les deux groupes AP et AT.....	74

# INTRODUCTION

L'acné vulgaire (AV) est une dermatose inflammatoire chronique courante, considérée comme l'une des maladies de la civilisation en raison de l'influence importante des facteurs environnementaux sur la gravité et la fréquence de ses lésions.[1].

Cette dermatose affecte environ 9,4% de la population mondiale. Elle est généralement associée à l'adolescence mais peut survenir entre 11 et 30 ans. [2]

Cependant, la prévalence des patients adultes atteints de l'acné est en augmentation et les femmes représentent la majorité des cas [1].

L'acné qui survient chez les femmes âgées de plus de 25 ans est définie comme l'acné de la femme adulte, qui peut différer du type juvénile dans ses aspects cliniques et son évolution spécifique et dans sa propension à la chronicité [3].

L'acné de l'adulte est définie comme une acné qui se développe ou persiste après 25 ans [4] . La variante la plus fréquente est l'acné persistante AP qui commence à l'adolescence et se poursuit à l'âge adulte, et cela est appelé «acné continue». Le sous-type «d'apparition tardive AT» apparaît pour la première fois après l'âge de 25 ans [4][5].

L'altération hormonale, le stress, l'utilisation accrue de cosmétiques et l'exposition à des conditions chaudes et humides pourraient jouer un rôle dans l'augmentation de la prévalence de l'acné adulte chez les femmes [6].

L'acné peut avoir un impact significatif sur la qualité de vie des personnes atteintes, avec des répercussions psychologiques et sociales [7].

L'acné hormonale est un sous-type d'acné qui est fortement influencé par des facteurs hormonaux, tels que les androgènes, les œstrogènes et la progestérone [8]. Chez les femmes adultes, l'acné hormonale peut être associée à des troubles endocriniens, comme le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK), ou être

déclenchée par des facteurs hormonaux tels que les fluctuations du cycle menstruel ou l'utilisation de contraceptifs hormonaux [8].

Malgré la prévalence de l'acné hormonale chez les femmes adultes, il existe peu d'études spécifiquement consacrées à cette population.

La compréhension du profil clinico-biologique de l'acné hormonale chez les femmes adultes est essentiel pour optimiser la prise en charge de cette entité et améliorer la qualité de vie des patients.

Dans cette étude, nous nous proposons d'explorer le profil clinico-biologique de l'acné hormonale chez les femmes adultes en examinant les manifestations cliniques, les dosages hormonaux et les autres paramètres biologiques chez les femmes adultes ayant une acné, tout en comparant les deux sous-groupes de patientes : acné persistante et acné tardive.

Cette recherche contribuera à une meilleure compréhension des mécanismes sous-jacents de l'acné hormonale et à l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques potentielles.

## OBJECTIF DE L'ÉTUDE

Décrire les profils cliniques et hormonaux des deux sous-types d'acné : persistante et tardive chez la femme adulte.

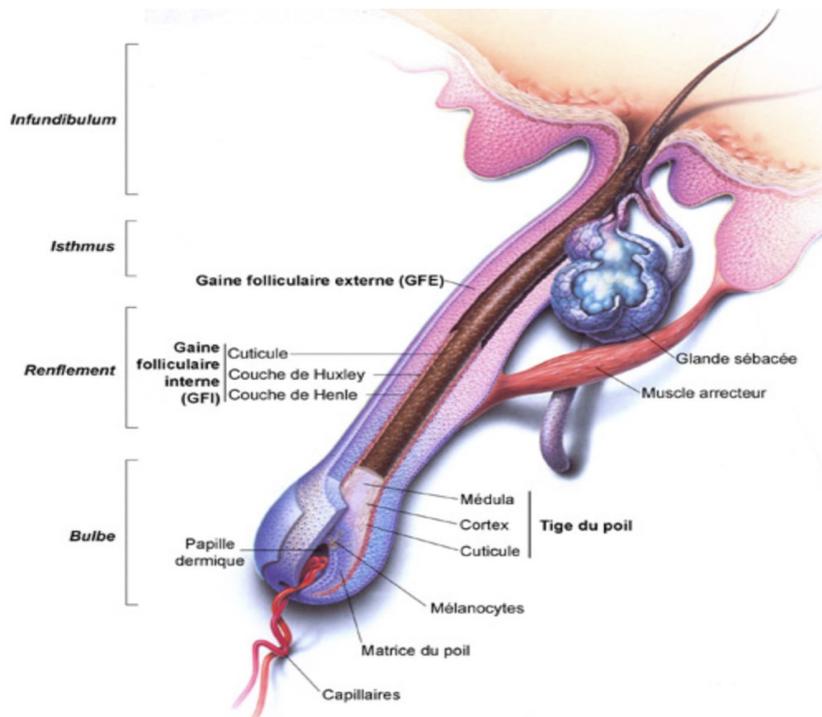
## RAPPEL ANATOMIQUE

## 1. Les follicules pilo-sébacés :

### 1.1. Architecture et définitions :

Les follicules pilo-sébacés (**Figure 1**) comportent : le poil et ses gaines, le muscle arrecteur du poil et la glande sébacée. Par définition :

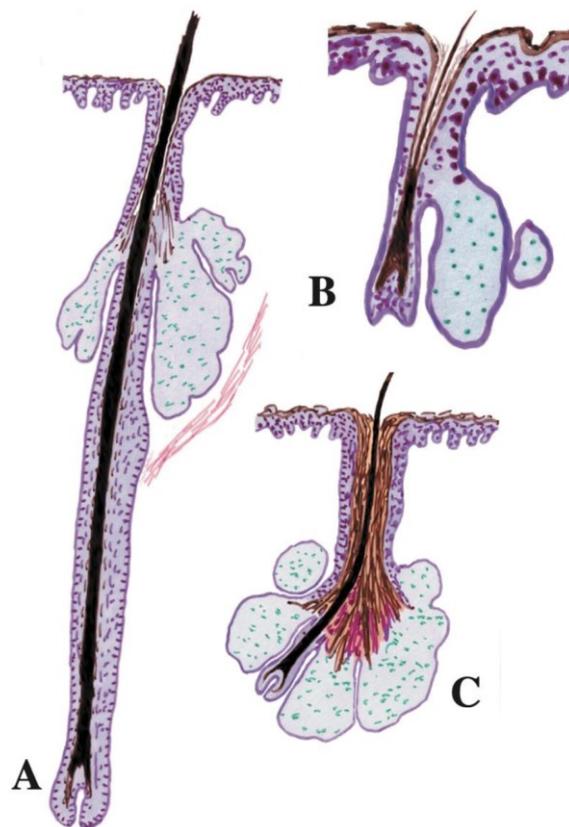
- ⤴ **L'isthme** d'un follicule pileux est la zone où s'abouchent la ou les glandes sébacées.
- ⤴ Le « **buldge** », zone particulièrement importante où sont situées les cellules souches du poil, est un renflement situé juste sous l'insertion du muscle arrecteur,
- ⤴ La **région sus-isthmique** comprend la tige pileuse telle qu'elle émerge à la surface de la peau et l'infundibulum, cavité en communication avec la surface de la peau, bordé par un épithélium en continuité avec l'épiderme de surface,
- ⤴ La **région sous-isthmique** comprend la racine du poil entourée de ses gaines: la gaine épithéliale externe et la gaine épithéliale interne [9].



*Figure 1. Structure du follicule pilo-sébacé [10]*

### 1.2. Les différentes variétés de follicules pilo-sébacés :

Les follicules pileux sont distribués sur toute la surface de la peau en nombre variable, à l'exception de certaines régions qui en sont totalement dépourvues : paumes des mains, plantes des pieds, faces latérales des doigts et des orteils, gland et prépuce, petites lèvres et face interne des grandes lèvres (**Figure 2**). Selon l'importance relative des poils et des glandes sébacées et la zone où s'abouchent ces dernières, on distingue trois types de follicules : les follicules dits « terminaux » qui sont les follicules des régions pubiennes et axillaires, des cheveux et chez l'homme de la barbe, les follicules, dits « lanugineux » ou « velus » les plus nombreux et les principaux producteurs de sébum, les follicules dits « sébacés », 5 fois moins abondants que les précédents, présents sur le visage et le haut du tronc et impliqués dans la pathogénie de l'acné (**figure 2**) [10] .



*Figure 2. Les différents types de FPS : follicules terminaux (A), follicules duveteux (B), et follicules sébacés de Horner (C) [10]*

★ Les follicules dits “terminaux” (figure 2A) Ils ont :

- ▲ Des poils raides, épais et longs occupant toute la largeur de l'infundibulum,
- ▲ Une glande sébacée toujours rudimentaire.

Ils sont profondément implantés dans la peau, jusqu'à l'hypoderme.

★ Les follicules dits “lanugineux” ou “velus” (figure 2B) :

Ce sont des follicules miniatures n'élaborant en général que des duvets chez la femme et des poils plus épais et plus longs chez l'homme. Leurs glandes sébacées bien développées, sont les principaux producteurs de sébum de la peau.

★ Les follicules dits “sébacés” (figure 2C) :

Ils sont caractérisés par un infundibulum très profond, traversé par un petit poil insignifiant qui n'occupe plus que le 1/10e de sa largeur. Les glandes sébacées nombreuses, larges, s'abouchent à la partie basse de l'entonnoir folliculaire.

Ainsi, l'infundibulum se remplit d'un mélange de sébum, de lamelles cornées et de bactéries qui constitue « le filament séborrhéique ». L'augmentation du volume de celui-ci est le premier stade dit « rétentionnel » de l'acné.

## 2. La glande sébacée [10] :

Les glandes sébacées (figure 3) sont en général annexées aux poils, mais il existe quelques régions où elles ne le sont pas ; les lèvres, le gland, la face interne du prépuce, les petites lèvres, l'aréole des mamelons et les paupières. Leur taille est inversement proportionnelle à celle du poil. Il s'agit de glandes exocrines tubulo-alvéolaires dont la portion sécrétrice est située dans le derme. Leur produit de sécrétion, le sébum, est lipidique. Il est déversé dans le canal excréteur de la glande sébacée puis le conduit pilo-sébacé. Les cellules de la portion sécrétrice des glandes

sébacées, dénommées sébocytes, subissent une différenciation de la périphérie de la glande vers son centre.

La portion excrétrice des glandes sébacées est bordée par un épithélium malpighien qui se poursuit à sa partie inférieure avec la gaine épithéliale du poil, à sa partie supérieure avec l'épiderme. Les mitoses y sont fréquentes et assurent le renouvellement des cellules glandulaires éliminées.

### 2.1. Microscopie électronique :

Les cellules basales des glandes sébacées, cubiques ou aplaties, reposent sur une lame basale comme tous les épithéliums glandulaires. Le tissu conjonctif sous-jacent est dense avec de nombreux trousseaux de fibres de collagène.

Elles contiennent d'innombrables minuscules gouttelettes lipidiques dans les couches supra-basales, ces gouttelettes fusionnent pour former les larges vacuoles visibles en microscopie optique. Finalement, ces vacuoles occupent tout le cytoplasme des cellules.

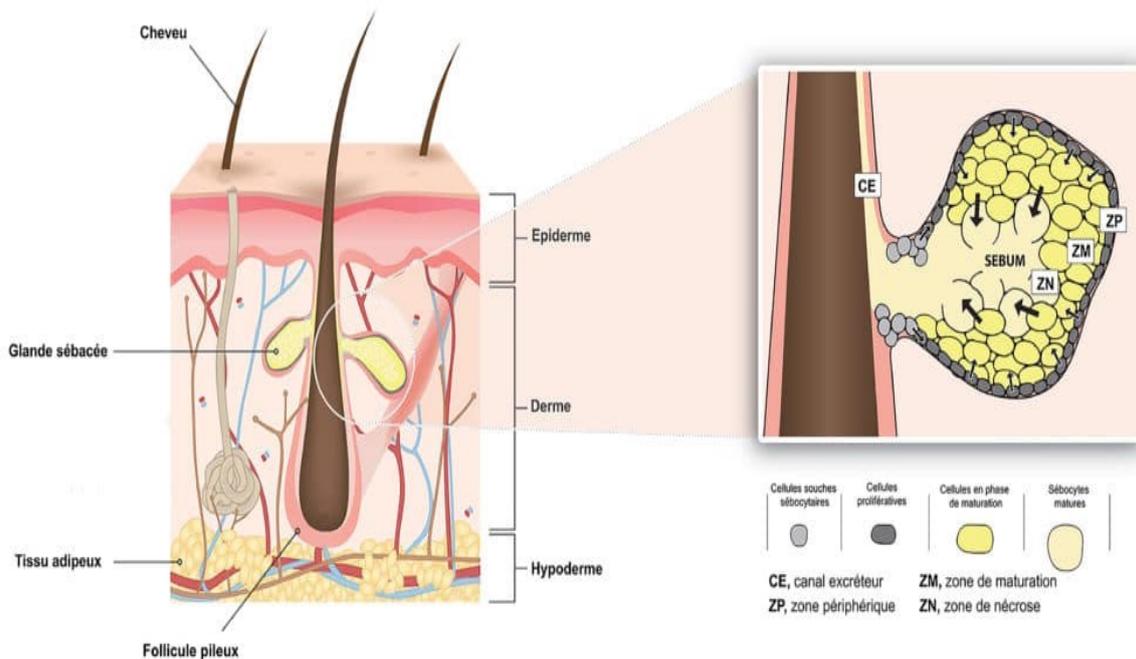


Figure 3. Structure anatomique de la glande sébacée [11]

## 2.2. La production sébacée :

La sécrétion du sébum est une sécrétion holocrine : les cellules matures, chargées de lipides, tombent dans la lumière de la glande sébacée, libèrent le sébum, se désintègrent et migrent à la surface cutanée ; à ce niveau le sébum se mélange aux lipides épidermiques : on distingue donc la composition du sébum pur isolé des glandes sébacées, et celle des lipides de la surface cutanée [11].

La quantité de sébum excrété varie en fonction des différences individuelles mais aussi en fonction de nombreux facteurs essentiellement hormonaux.

Vers le sixième mois de la vie intra-utérine, les glandes sébacées sont fonctionnelles bien que leur développement soit encore incomplet. Elles déversent alors leur produit dans le liquide amniotique. Au moment de la naissance se produit une forte poussée séborrhéique, qui se maintient environ un mois puis disparaît progressivement en six mois [12].

Entre le sixième mois et la puberté la sécrétion reste extrêmement faible ; elle reprend à la puberté, s'accroît jusqu'à l'âge adulte puis reste stable [12].

La ménopause est marquée par une chute de la sécrétion, tandis que chez l'homme, on note une diminution de la sécrétion après 50 ans, mais qui est plus lente.

### a. Composition du sébum :

Le sébum est constitué d'un mélange complexe de lipides fait de triglycérides (60%), cires (25%) et squalènes (15%) [12]:

- **Les triglycérides** : le constituant majeur du sébum à la surface de la peau, ayant une origine essentiellement sébacée. Ce sont la cible principale des micro-organismes résidant dans le canal pilosébacé, transformés en di- et monoglycérides, acide gras libres et glycérol sous l'effet des lipases bactériennes.

- **Les cires** : ce sont des monoesters et diesters d'acide et d'alcool gras à

longue chaîne, synthétisés puis libérés par la glande sébacée

- **Les squalènes** : c'est un précurseur du cholestérol, présent en forte concentration au niveau du sébum, contrairement à sa présence en état de traces au niveau des autres tissus, d'où son importance comme marqueur spécifique de la sécrétion sébacée. Son mono-hydroperoxyde est comédogène et résulte de la photooxydation du squalène déclenchée par les UVA.[11][13]

A la surface de la peau, des lipides d'origine épidermiques comme les stérols, céramides, triglycérides et les esters de stérols, s'ajoutent à ce sébum dit natif.

La composition du sébum peut être influencée considérablement par la région anatomique, le sexe, l'âge, ainsi que les diverses situations pathologiques ou physiologiques [12], notamment en cas d'acné, où le sébum est caractérisé par une concentration élevée en squalènes et en cire, qui sont des substances irritantes et comédogènes, et par une concentration diminuée en acide linoléique par phénomène de dilution lié à l'augmentation de la production du sébum, ce qui favorise les troubles de la kératinisation infundibulaire [14].

### **b. La régulation de la sécrétion sébacée :**

#### **★ Hormonale :**

La régulation hormonale de la prolifération et la sécrétion sébacée est traduite par les variations quantitatives du sébum observées avec l'âge, le sexe, la grossesse et lors des différentes pathologies endocriniennes [12].

Plusieurs types de récepteurs situés à la surface de la glande sébacée ont été identifiés : les récepteurs PPARs, les neuromédiateurs, les récepteurs à l'IGF-1 et autres ..., dont leur stimulation induit l'hyperséborrhée, facteur initiateur majeur de l'acné [12]. *Ce chapitre va être plus détaillé dans le chapitre Acné hormonale : Influences des androgènes.*

### ★ Physico-chimique :

Le débit d'excrétion sébacée dépend également des propriétés physico-chimiques du sébum. Les variations de sa composition et de la température de la peau influenceraient la viscosité et le flux des lipides à la surface de la peau. Ceci pourrait expliquer les variations de l'excrétion sébacée observées au cours de l'année et du cycle menstruel.

Le diamètre de l'ostium folliculaire peut modifier le flux selon la loi de Poiseuille. Ce diamètre peut être diminué à cause de l'hyperkératinisation infundibulaire et l'altération de l'état d'hydratation des cornéocytes qui se produisent pendant le cycle menstruel, après photo-chimiothérapie, ainsi que lors de l'acné et de la dermatite séborrhéique, ce qui pourrait expliquer les variations du flux de sébum.

### ★ Pharmacologique :

Multiples médicaments peuvent agir sur la sébogenèse, on cite entre autres :

- L'isotrétinoïne exerce un effet inhibiteur puissant sur l'activité des glandes sébacées. L'effet séboatrophiant résulte du frein direct de la différenciation des sébocytes et, plus accessoirement, d'un possible effet anti androgène périphérique par inhibition de la 5-alpha-réductase et diminution de la capacité de liaison des récepteurs aux androgènes. La diminution de la sécrétion sébacée se manifeste après quelques jours et atteint son maximum après 3 à 4 semaines de traitement. L'intensité de la sébosuppression et sa rémanence sont d'autant plus marquées que la posologie a été élevée [15].

- L'acétate de cyprotérone est un anti androgène interférant dans la liaison de la DHT avec son récepteur. À doses adéquates, il diminue la sécrétion sébacée. Cependant, il possède en outre des effets anti gonadotropes et gestagènes.[16]

- Les pilules anticonceptionnelles renfermant un progestatif tel que la drospirénone peuvent exercer un effet séborégulateur en stimulant la production de la sex hormone binding globulin (SHBG), inhibant la  $5\alpha$ - réductase, et diminuant la sécrétion ovarienne et surrénalienne des androgènes. [17]

- La spironolactone, à une posologie de 100 à 200 mg, a une action sur l'acné par ses propriétés anti androgènes en inhibant le récepteur de la  $5\alpha$  réductase au niveau de la glande sébacée et en bloquant aussi la production de l'hormone lutéinisante (LH) au niveau de l'hypophyse [18]

# ACNÉ ET HORMONES ANDROGÈNES

## 1. L'hyperandrogénie :

L'hyperandrogénie est définie comme une sécrétion excessive d'androgènes. Elle associe souvent sur le plan clinique des signes cutanés (hirsutisme, alopecie androgénique, acné et/ou séborrhée), des signes de virilisation (hypertrophie clitoridienne et musculaire, raucité de la voix) et des troubles du cycle menstruel [19][20].

Des manifestations cliniques d'hyperandrogénie peuvent être observées en l'absence d'hyperandrogénémie biochimique [21][22]. Alternativement, une hyperandrogénémie biochimique peut se présenter chez certaines patientes atteintes du SOPK, sans manifestations périphériques évidentes d'hyperandrogénie [23].

### 1.1. L'hyperandrogénie clinique : [22]

L'hyperandrogénie clinique se manifeste par des signes et symptômes physiques causés par des niveaux excessifs d'androgènes (hormones sexuelles mâles) chez les femmes. Les manifestations cliniques de l'hyperandrogénie sont variées et peuvent inclure les éléments suivants :

#### a. Hirsutisme :

L'hirsutisme, défini comme une croissance excessive des poils terminaux de type masculin chez les femmes, est une manifestation courante et un critère diagnostique de l'hyperandrogénie (Tableau 1), affectant jusqu'à 70 à 80 % des patients atteints d'hyperandrogénie [24][25].

Il résulte d'une production accrue d'androgènes et/ou d'une sensibilité importante de l'unité pilo-sébacée (PSU) aux androgènes.

Lors de l'évaluation de la pilosité corporelle chez une femme, il doit être différencié d'une hypertrichose simple. Pour cela, il convient de déterminer si l'excès

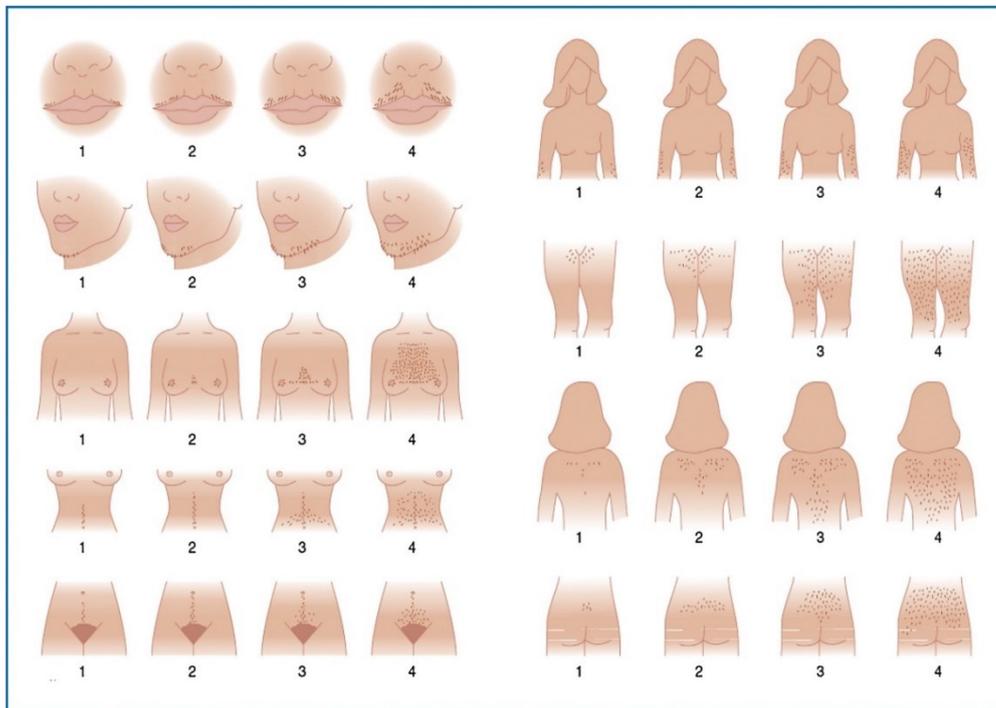
de poils est de type terminal ou velus et s'il présente une distribution de type masculin. L'hypertrichose fait référence à une croissance excessive des poils sur tout le corps, bien que ce terme soit couramment utilisé pour définir la croissance excessive des poils duveteux indépendants des androgènes (par exemple, les poils sur les jambes et les avant-bras).[26][27]

Diverses méthodes, basées sur l'évaluation visuelle du type et de la croissance des cheveux, ont été proposées pour évaluer les patients suspectés d'hirsutisme. La présence d'hirsutisme est généralement déterminée par le score d'hirsutisme de Ferriman-Gallwey.[28] (Figure 4)

Ferriman et Gallwey ont décrit cette évaluation subjective, qui note la présence de poils entre 0 (absence de poils terminaux) et 4 (forte pousse de poils terminaux) sur 11 sites corporels différents ( la lèvre supérieure, le menton, la poitrine, le haut et le bas du dos, haut et le bas de l'abdomen, le bras, l'avant-bras, la cuisse et le bas de la jambe). [28] (Figure 5).

**Tableau 1. Critères cliniques de l'hyperandrogénie [24]**

Critères cliniques de l'hyperandrogénie.
Hirsutisme
Acné
Alopécie androgéno génétique
Virilisation



limite supérieure de la normale à 7.  
8 à 12 : hirsutisme modeste.  
13 à 18 : hirsutisme modéré .  
score > 19 : hirsutisme sévère.

Figure 4. Score de Ferriman et Gallwey modifié [28]



*Figure 5. Hirsutisme modéré chez une patiente suivie pour acné hormonale*



*Figure 6. Hirsutisme sévère chez une patiente suivie pour acné hormonale*

**b. Alopécie androgéno-génétique (AAG):**

Le terme « alopécie » fait référence à la perte de cheveux du cuir chevelu [29]. Bien qu'il existe plusieurs causes d'alopecie chez les femmes, l'alopecie androgéno génétique est la forme la plus courante [30] , suggérée comme un critère diagnostique de l'hyperandrogénie [22] (**Tableau 1**).

En présence d'androgènes, la phase anagène est raccourcie et les follicules pileux rétrécissent ou se miniaturisent. Au fil des cycles anagènes successifs, les follicules deviennent plus petits et des poils de vellus courts et non pigmentés remplacent les poils terminaux épais et pigmentés. L'amincissement peut être diffus, touchant la majeure partie du cuir chevelu mais étant plus marqué dans les régions frontale et pariétale. En général, la ligne frontale des cheveux est maintenue avec un recul temporal chez certaines femmes [31].

Chez la femme, l'évolution diffère quelque peu de celle de l'homme.

D'après l'échelle de Ludwig [32], il existe trois stades cliniques (**Figure7**) :

- ▲ Grade I : Amincissement perceptible des cheveux du vertex, limité à l'avant par une ligne située à 1–3 cm en arrière de la ligne frontale des cheveux.
- ▲ Grade II : l'alopecie est plus prononcée et des cheveux courts, gris ou blancs peuvent apparaître sur la chevelure malade. La ligne frontale est située à un centimètre en arrière du front.
- ▲ Grade III : l'alopecie est presque totale au niveau du vertex. Une mince bande de cheveux se maintient au niveau du front et de la nuque.



*Figure 7. Classification de Ludwig de l'AAG [32]*

**c. Acné et hyperséborrhée :**

Bien que la présence seule d'acné soit un marqueur potentiel d'hyperandrogénie (Tableau 1), il est clair que la plupart des patientes acnéiques n'ont pas d'excès d'androgènes, et les données concernant la prévalence de l'hyperandrogénie chez ces patientes sont rares [33][34]. Ainsi, l'acné en tant que symptôme isolé pourrait ne pas être considérée comme un signe d'hyperandrogénie. Chez les femmes, dont l'acné est sévère, ou associée à un hirsutisme ou à des menstruations irrégulières, l'hyperandrogénie doit être évoquée [22][35].

## 1.2. Hyperandrogénie biologique [36] :

### a. Origine des androgènes :

Chez la femme, les sources de production d'androgènes peuvent être divisées en deux types : (1) les glandes endocrines, en particulier les surrénales et les ovaires; et (2) les tissus périphériques (glandes non endocrines), qui peuvent être subdivisés en sources splanchniques et extra-splanchniques. Les sources splanchniques comprennent le foie et l'intestin, tandis que les sources extra-splanchniques comprennent une variété de tissus, dont la peau qui présente la plus grande surface de tous les tissus de l'organisme et constitue un site important de l'action périphérique des androgènes.

Les androgènes surrénaliens sont produits dans la zone réticulée du cortex surrénalien, sous l'effet stimulant de l'adrénocorticotrope hormone (ACTH), modulée par certains facteurs de croissance locaux [37].

Les androgènes ovariens prennent leur origine dans les cellules théco-interstitielles de l'ovaire sous l'effet de l'hormone lutéinisante (LH) [38].

### b. Synthèse des androgènes :

Le cholestérol, après une première étape de transformation en delta 5-prégnénone peut emprunter 2 voies de stéroïdogénèse (figure 8) :

- ▲ La voie delta 5, voie préférentielle de la corticosurrénale conduit à la synthèse de la DHEA et de son sulfate DHEAS ;
- ▲ La voie delta 4, voie préférentielle de l'ovaire, conduit successivement à la progestérone, à la 17-hydroxyprogestérone (17-OHP), puis aux androgènes à 19 atomes de carbone : la  $\Delta$  4 androstènedione de faible activité androgénique, et la testostérone, chef de file des androgènes possédant une forte activité androgénique.

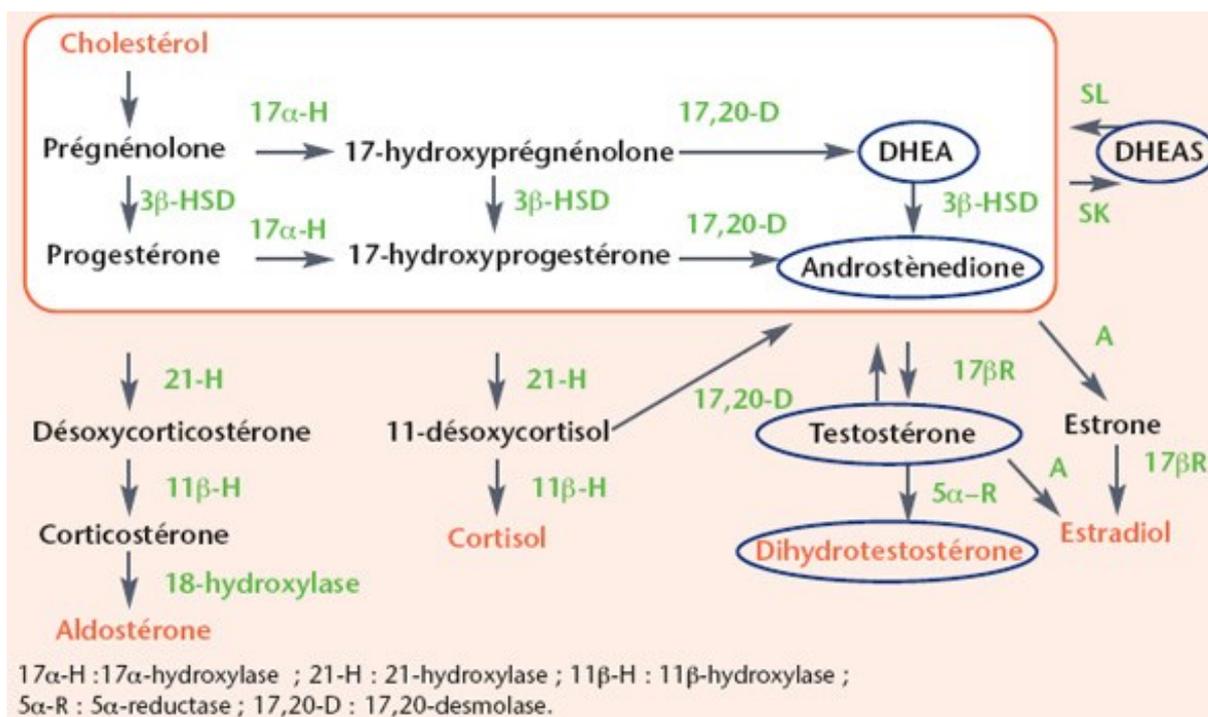


Figure 8. Biosynthèse des androgènes chez la femme

### c. Principaux androgènes :

Les principaux androgènes chez les femmes pré-ménopausées énumérés dans un ordre décroissant de concentration sérique sont les suivants [39]:

- ♣ La déhydroépiandrostérone sulfate (DHEAS)
- ♣ La déhydroépiandrostérone (DHEA)
- ♣ L'androstènedione (A)
- ♣ La testostérone (T)
- ♣ La dihydrotestostérone (DHT)

Bien que leur concentration soit la plus élevée dans la circulation, les trois premières hormones sont plutôt des « prohormones » qui nécessitent la conversion en testostérone pour exprimer leurs effets androgènes (**tableau 2**). Leur conversion a lieu dans les glandes surrénales, les ovaires et les tissus périphériques tels que les follicules pileux, les organes génitaux externes et le tissu adipeux.

**Tableau 2. Androgènes circulants chez les femmes pré-ménopausées [39]**

Androgènes	Origine Surrénalienne	Origine Ovarienne	Production Quotidienne	Concentration Sérique
SDHEA	100%	-	3,5-20mg	3 - 12 µmol/L
DHEA	50%	20%	6 - 8mg	3 - 35 µmol/L
A	50%	50%	1,4- 6,2mg	2 - 8 µmol/L
T	25%	25%	0,1- 0,4mg	0,6-2,5 µmol/L
DHT	-		4,3-12,5mg	0,17-1 µmol/L

**★ Déhydroépiandrostérone sulfate :**

La DHEAS est le deuxième stéroïde le plus abondant dans la circulation humaine après le cholestérol. Il est sécrété uniquement par la zone réticulée du cortex des glandes surrénales régulée par l'ACTH avec une certaine influence de la prolactine, de l'insulin-like growth factor1 (IGF-1) et des œstrogènes. Les concentrations sériques augmentent lors de l'adrénarchie (à l'âge de 7 à 8 ans), atteignent un niveau maximal entre l'âge de 20 et 30 ans et diminuent progressivement avec l'âge [40]. Il n'existe pas de variations importantes diurnes ou pendant le cycle menstruel des taux circulants.

**★ Déhydroépiandrostérone :**

La DHEA est produite dans la zone réticulée des glandes surrénales et les cellules thécales ovariennes, le reste étant converti à partir du DHEAS par la stéroïde sulphatase [41]. La baisse de son taux avec l'âge équivaut à celle du DHEAS. Les concentrations de DHEA sont plus élevées le matin et durant la phase lutéale du cycle menstruel.

**★ Androstènedione :**

L'androstènedione est produite dans les mêmes concentrations par la zone fasciculée des surrénales et par le stroma de l'ovaire régulés par l'ACTH et la LH, respectivement. Les concentrations sériques montrent une variation circadienne et

une élévation au milieu du cycle parallèlement au pic de l'œstradiol au milieu du cycle [41]. Elle peut être produite intracellulairement à partir du DHEAS par l'intermédiaire de la DHEA.

### ★ Testostérone :

La testostérone est l'androgène biologiquement actif le plus important chez la femme. Il est sécrété par la zone fasciculée des glandes surrénales, par les cellules thécales de l'ovaire et par la conversion périphérique, principalement à partir de l'androstènedione. La concentration sérique de testostérone est la plus basse durant la phase folliculaire initiale du cycle, augmentant jusqu'à un pic au milieu du cycle, les concentrations durant la phase lutéale étant plus élevées que celles durant la phase folliculaire [39].

Le taux de testostérone montre des variations circadiennes, des concentrations maximales étant observées aux premières heures du jour. Comme avec les autres androgènes, la testostérone peut être produite intracellulairement à partir du DHEAS.

La testostérone circule dans le sang périphérique de la femme sous forme liée à la globuline de liaison des hormones sexuelles (SHBG) (60 % – 91 %), légèrement liée à l'albumine (7 %–38 %) ou non liée (libre) (1 %–2 %) [42].

### ★ Dihydrotestostérone :

La DHT est essentiellement un produit de la conversion périphérique de la T par la 5 $\alpha$ -réductase avec une faible sécrétion surrénalienne et dix fois plus active que la T sur les récepteurs mais liée à 99 % à la SHBG. La DHT n'est pas aromatisable en estrogènes contrairement à :

- ✓ La T dont l'aromatisation conduit à l'œstradiol (E2) ;
- ✓ La D4A dont l'aromatisation conduit à l'œstrone (E1) [43][44].

## 2. Syndromes des ovaires polykystiques :

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est un trouble endocrinien le plus fréquent, affecte 8 à 13% des femmes en âge de procréer et se caractérise par des ovaires polykystiques, une hyperandrogénie, une résistance à l'insuline et une anovulation [45].

Les femmes atteintes du SOPK sont à risque de conséquences multisystémiques, notamment le diabète de type 2, les maladies cardiovasculaires, le cancer de l'endomètre, l'apnée obstructive du sommeil et les troubles psychiatriques

Le SOPK reste un diagnostic d'élimination ; d'autres étiologies d'hyperandrogénie et d'anovulation doivent être exclues, telles que l'hyperplasie congénitale des surrénales, le syndrome de Cushing et les tumeurs androgénosécrétantes. Son étiologie reste inconnue, quoique la génétique et l'exposition précoce aux androgènes jouent probablement un rôle. La présence de 2 critères parmi les 3 suivants permet de retenir le diagnostic positif [45]:

- a. **Troubles du cycle** : cycle long (> 35 j), une oligo-spanioménorrhée ou une aménorrhée .
- b. **Hyperandrogénie** :
  1. -Clinique : hirsutisme, acné, AAG.
  2. -Et/ou biologique.
- c. **Aspect d'ovaires polymicrokystiques en échographie pelvienne**: Volume augmenté (> 10 mL) et/ou plus de 12 follicules de 2 à 9 mm sur au moins un des deux ovaires.

Après une élimination des diagnostics différentiels :

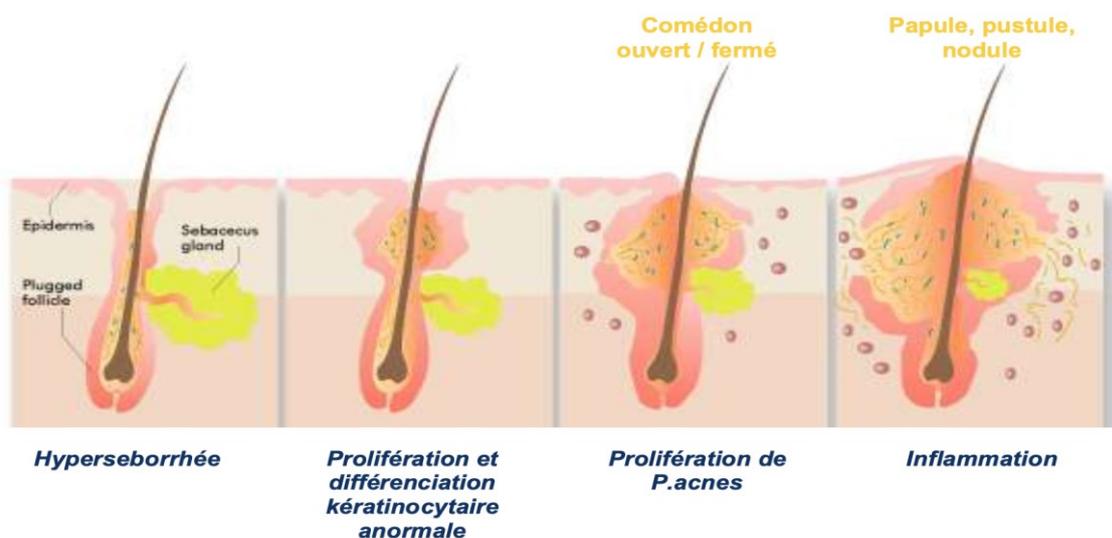
- ✓ Bloc en 21-hydroxylase à révélation tardive ;
- ✓ Hyperprolactinémie ;

- ✓ Anovulation hypothalamo-hypophysaire ;
- ✓ Tumeur ovarienne ou surrénalienne androgénosécrétantes...

### 3. Acné hormonale :

#### 3.1. Physiopathologie de l'acné :

L'acné est une maladie inflammatoire chronique de l'unité pilo-sébacée [10]. Sa physiopathologie implique quatre facteurs, l'hyperséborrhée, la kératinisation folliculaire anormale et la prolifération de *Cutibacterium acnes* « C.acnes » (anciennement *Propionibacterium acnes*) dans l'unité pilo-sébacée. Ceci conduit à des réactions inflammatoires qui favorisent l'apparition des lésions d'acné [11,12] (Figure 19).



*Figure 9. les principales étapes de la physiopathogénie de l'acné [10]*

Les recherches expérimentales actuelles sur la physiopathologie de l'acné ont révélé un contexte plus complexe que l'étiologie classique à quatre facteurs . Les cellules de l'unité pilo-sébacée semblent être affectées par des facteurs endocrinologiques/métaboliques ainsi que par des facteurs inflammatoires/immunologiques qui contribuent à la différenciation des sébocytes et à la lipogénèse. ( Figure 11).

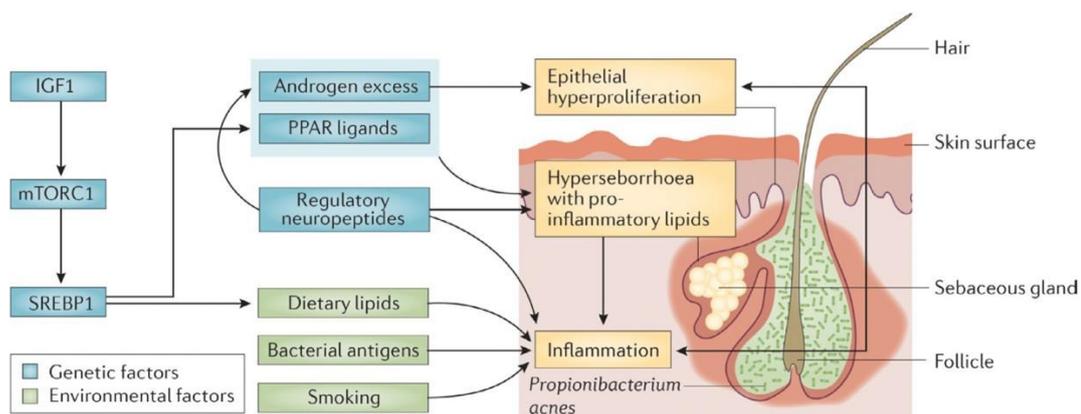


Figure 10. Les facteurs principaux incriminés dans la pathogenèse de l'acné [46]

### a. L'hyperséborrhée :

#### ★ Influence des androgènes :

La conversion périphérique des précurseurs d'androgènes en androgènes actifs peut jouer un rôle dans le développement de l'acné. La  $5\alpha$ -réductase, qui convertit la testostérone en DHT d'affinité plus élevée, existe sous deux isoformes ; le type 1 est prédominant dans le cuir chevelu et les glandes sébacées et le type 2 est prédominant dans la peau de la barbe et le tissu de la prostate.

Au sein de l'unité pilo-sébacée, les récepteurs aux androgènes sont présents dans la papille dermique, la gaine externe de la racine et les glandes sébacées [47][48]. Les deux isoformes de la  $5\alpha$ -réductase existent dans la gaine externe de la racine et, dans une moindre mesure, dans la papille dermique, avec une plus grande expression de la  $5\alpha$ -réductase de type 1 que de type 2, et peuvent convertir la testostérone en dihydrotestostérone [47], amplifiant ainsi l'action locale des androgènes [48]. De plus, la peau exprime toutes les enzymes nécessaires pour convertir le sulfate de déhydroépiandrostérone (DHEAS) en dihydrotestostérone [47].

Le métabolisme des androgènes au sein de l'unité pilo-sébacée est en outre modifié par plusieurs autres enzymes stéroïdes (sulfotransférase,  $3\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase et  $17\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase) [49].

L'hyperandrogénie favorise donc le développement de l'acné en augmentant la production de sébum mais surtout en altérant le profil lipidique du sébum [50].

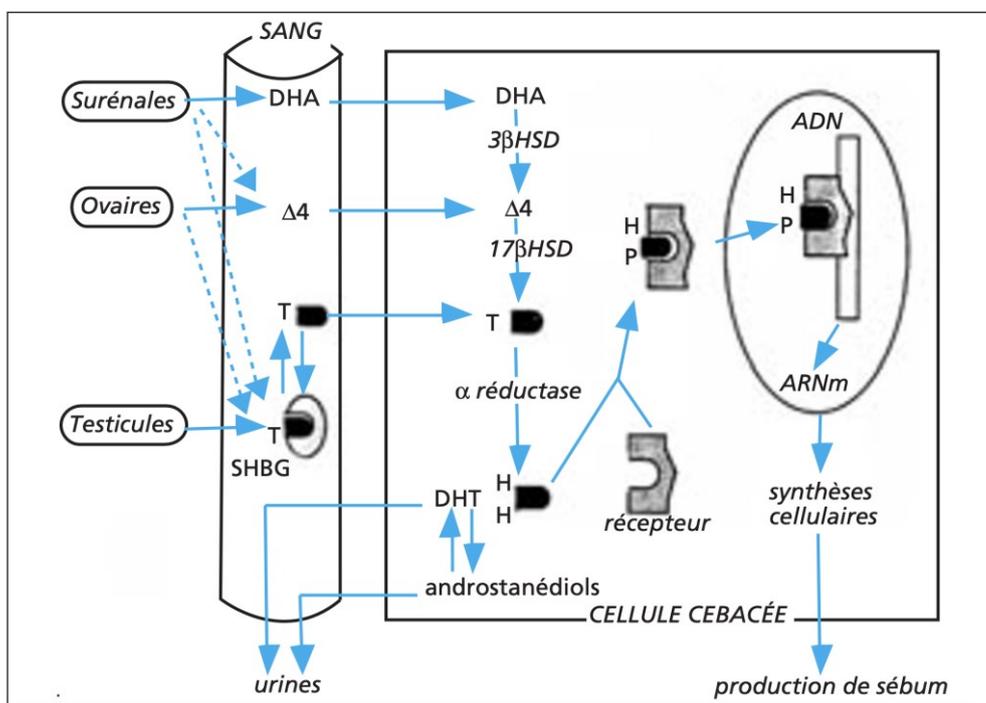


Figure 11. Régulation hormonale du sébum [51]

★ Influence de différents récepteurs de la glande sébacée :

Indépendamment des androgènes, d'autres voies ont été suggérées favorisant l'hyperandrogénie via l'activation de différents récepteurs.

(1) Les récepteurs PPARs :

Les PPARs (Peroxisome Proliferator Activator Receptor) font partie de la superfamille des récepteurs nucléaires aux hormones (NRH). Il existe 3 sous-types de PPARs :  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$ . Les 3 types de PPARs ont été identifiés sur les sébocytes et la forme  $\gamma$  est la plus abondante. Après fixation sur le récepteur aux rétinoïdes X (RXR), ces récepteurs intranucléaires se lient à l'ADN et activent l'expression de gènes possédant un promoteur équipé d'un « Peroxisome Proliferator Responsive Element » (PPRE).

Les PPARs régulent l'expression de gènes impliqués dans diverses fonctions telles que la prolifération et la différenciation cellulaire, ainsi que la réponse immunitaire, notamment la phase inflammatoire [52].

Les acides gras libres, l'acide linoléique et les androgènes activent les PPARs en se liant avec les récepteurs RXR des rétinoïdes. Cela a pour effet d'induire des modifications de la prolifération et de la différenciation des sébocytes, la synthèse d'acides gras libres ainsi que la production d'IL-1 $\alpha$  et de TNF- $\alpha$  par la glande sébacée, participant ainsi à sa maturation.

### **(2) Les récepteurs aux neuromédiateurs :**

Les récepteurs aux neuromédiateurs ont été suggérés comme impliqués dans le développement de l'hyperséborrhée. C'est le cas des récepteurs aux neuromédiateurs tels que la substance P qui est libérée par des terminaisons nerveuses péri sébacées. La substance P entraîne l'expression d'une endopeptidase neutre dans le sébocyte et de l'E-selectine autour de la glande sébacée. In vitro, elle stimule la sécrétion sébacée [52].

Les poussées d'acné provoquées par le stress pourraient donc s'expliquer par une hyper séborrhée liée à la production de substance P.

### **(3) Les récepteurs aux endorphines :**

Des récepteurs aux endorphines tels que le CRH (corticotropin releasing hormone) ou l' $\alpha$ -MSH ( $\alpha$ -melanocortin stimulating hormone) ont été identifiés au niveau de la glande sébacée et pourraient être impliqués dans la modulation de la prolifération et de la différenciation cellulaire mais aussi dans la modulation de la réaction inflammatoire.

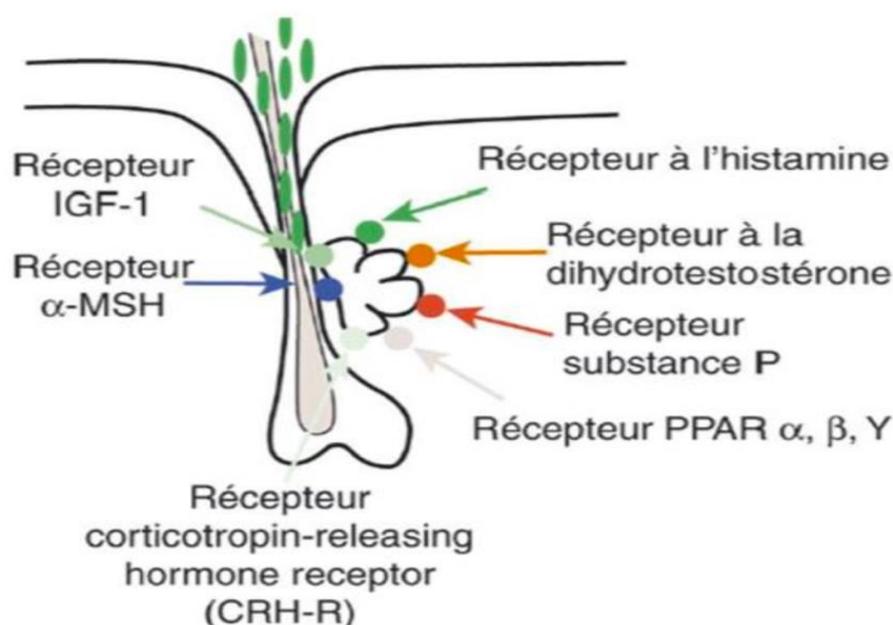
### **(4) Les récepteurs à l'IGF-1 :**

Le rôle de l'alimentation est de plus en plus suggéré dans le développement de l'acné. Stimulés par l'augmentation du taux d'insuline, les récepteurs à l'IGF-1 (insulin-like growth factor), les IGF-1R (insulin-like growth factor-1 receptor), pourraient être impliqués dans le développement des lésions d'acné via une

modulation de la prolifération et de la différenciation cellulaire. Ces mécanismes sont encore peu connus aujourd'hui [52].

#### (5) Les récepteurs à l'histamine :

Des récepteurs à l'histamine-1 ont été mis en évidence sur les sébocytes et des études ont montré que le blocage de ces récepteurs par un antagoniste anti-H1, tel que la diphenhydramine (PDH), permettait de réduire de manière significative les taux de squalène, substance du sébum connue pour sa comédogénicité et son pouvoir irritant.



*Figure 12. les différents récepteurs responsables de l'activation de la production et la sécrétion sébacée [52]*

#### ★ Résultats de l'action androgénique :

La réponse des cellules sébacées cibles au message hormonal induite par l'interaction du couple DHT-récepteur avec l'ADN, se manifeste par plusieurs effets.

Cependant, la DHT provoque :

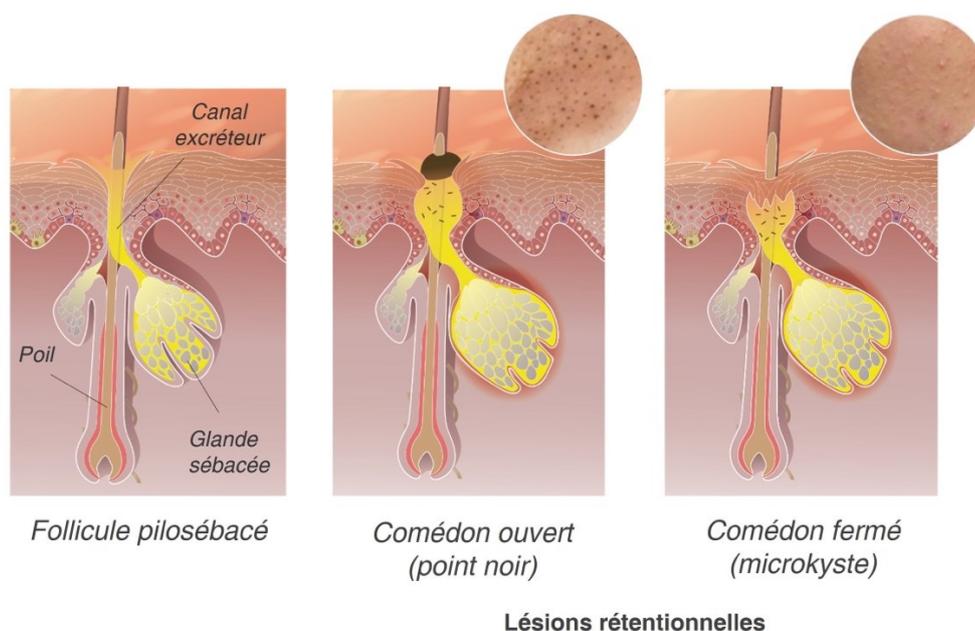
- ⤴ Une stimulation du taux de divisions cellulaires au niveau de l'assise basale de la glande.
- ⤴ Une augmentation du nombre de sébocytes.

Ces actions aboutissent à :

- ♣ Une activation de la production de sébum responsable de l'accroissement de la sécrétion sébacée.
- ♣ Une augmentation de la taille des sébocytes.
- ♣ Une hypertrophie de la glande, en parallèle.

### b. L'hyperkératinisation infundibulaire [53]:

Le microcomédon est la lésion élémentaire initiale de l'acné. Sa formation débute par l'obstruction du canal du follicule pilo-sébacé. Une augmentation de l'activité proliférative des kératinocytes de l'épithélium du canal infundibulaire est associée à des anomalies de leur adhésion et de leur différenciation, entraînant une desquamation anormale des cornéocytes. La glande sébacée continuant de produire d'importantes quantités de sébum qui ne peuvent plus être évacuées, il s'ensuit une dilatation du follicule pilo-sébacé, aboutissant à des lésions cliniquement visibles : les comédons. Des études immunohistochimiques ont montré une hyper prolifération kératinocytaire au niveau de lésions d'acné (**Figure 13**) [54].



**Figure 13. Formation d'un micro comédon [53]**

**★ Influence des systèmes enzymatiques intra kératinocytaires**

Les kératinocytes sont pourvus de systèmes enzymatiques leur permettant de métaboliser à la fois les androgènes et le cholestérol. Les concentrations cellulaires des androgènes et du cholestérol influencent la maturation des kératinocytes. De ce fait, des anomalies de la prolifération et de la différenciation kératinocytaire pourraient être directement liées à des anomalies du métabolisme des androgènes au niveau des kératinocytes du canal pilo-sébacé. Des phénomènes hormonaux locaux accélèreraient la transformation du cholestérol en testostérone et pourraient participer à la formation du microcomédon [55][56].

**★ Influence des cytokines :**

L'activité comédogène de l'interleukine-1 $\alpha$  (IL-1  $\alpha$ ) a été démontrée in vitro. De par l'hyper kératinisation qu'elle entraîne, elle favoriserait la formation du microcomédon. In vivo, l'IL-1 $\alpha$  est libérée par les kératinocytes activés et les sébocytes. La production d'IL-1 $\alpha$  par les kératinocytes peut être renforcée par un grattage répété des lésions ou une irritation liée aux traitements [57].

**★ Influence des intégrines :**

Les intégrines kératinocytaires sont des molécules de jonction entre les kératinocytes qui assurent leur cohésion. Elles jouent un rôle important dans la prolifération et la différenciation kératinocytaire. Des modifications de leur régulation pourraient être à l'origine d'une desquamation anormale des cornéocytes favorisant ainsi la formation du microcomédon. Des anomalies de l'expression de certaines intégrines telle que les intégrines  $\alpha$ 2 et  $\alpha$ 3 ont été observées au niveau des follicules pilo-sébacés et des comédons de patients acnéiques [58][59].

★ Influence de la composition du sébum :

La composition du sébum elle-même favorise le développement des lésions d'acné. Le sébum est constitué de squalène, de triglycérides et de cires. Au cours de l'hyper séborrhée, la composition du sébum est modifiée. L'augmentation du volume de sébum entraîne une dilution de l'acide linoléique qui se trouve alors à une concentration plus faible, ce qui pourrait entraîner des troubles de la différenciation kératinocytaire favorisant ainsi la formation du microcomédon. Enfin, le sébum des patients acnéiques est riche en squalène et en cires, substances connues pour être comédogènes et irritantes. En effet, les peroxydes de squalène, résultant de la photo-oxydation du squalène, induisent une libération de cytokines pro-inflammatoires par les kératinocytes [59].

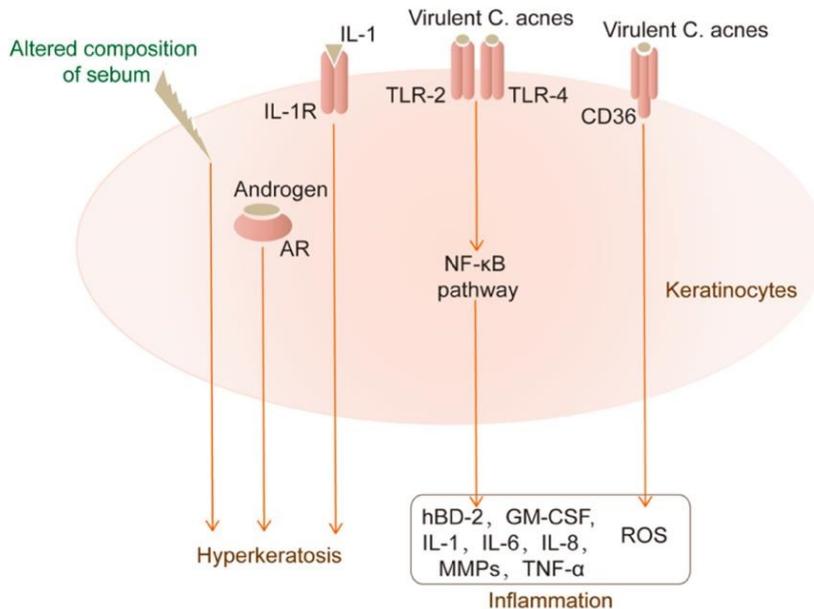


Figure 14. Les principaux processus pathologiques associés au kératinocytes infundibulaires impliqués dans l'acné [54].

**c. Le microbiome cutané et la Colonisation bactérienne :**

Il a été démontré que dans un microbiome cutané équilibré, le staphylococcus epidermidis contrôle la prolifération de C.acnes via la libération d'acide succinique, qui inhibe les Toll like récepteurs (TLR) de la surface des kératinocytes. Le microbiome cutané est potentiellement influencé par des facteurs externes (facteurs mécaniques, cosmétiques comédogènes, dermonettoyants agressifs, médicaments, alimentation) et internes (facteurs hormonaux ou génétiques) [60].

Toute modification de la composition naturelle du microbiome peut entraîner une dysbiose, via une colonisation accrue de l'unité pilo-sébacée et de la surface cutanée par C. acnes, activant l'immunité innée via l'expression de récepteurs activés par la protéase (PAR), le facteur de nécrose tumorale- $\alpha$ , et la production d'interféron- $\gamma$  et d'interleukines [IL-8] [61]. Dans l'acné, la dysbiose peut être accompagnée d'un changement qualitatif et quantitatif du sébum, entraînant par conséquent une aggravation de l'inflammation.

**d. Inflammation : [Figure 15]**

Quant à l'inflammation, elle joue un rôle important dans l'apparition et le développement de l'acné vulgaire. L'IGF-1 et le C. acnes sont les facteurs les plus importants pour induire une réponse inflammatoire dans l'acné. Par ailleurs, les androgènes peuvent avoir des effets similaires, car les androgènes peuvent augmenter le taux d'IGF-1 dans le sang. Après la stimulation de l'IGF-1, les sébocytes libèrent des cytokines et des MMP et recrutent des cellules inflammatoires dans l'unité pilo-sébacée [62].

Le Cutibacterium acnes est identifiée par TLR-2 exprimée sur des cellules de lignée monocyte / macrophage, qui induisent une activité du promoteur IL-20 p40 et la production d'IL-12 et d'IL-8. Le C. acnes régule également l'expression des gènes

caspase-1 et NLRP3 tout en induisant l'activation des monocytes-macrophages NLRP3-inflammasome en fonction de l'activité phagocytotique, entraînant la production abondante d'IL-1 $\beta$ . Le C. acnes a également un effet mitotique sur les lymphocytes T. Les lymphocytes impliqués dans la réponse immunitaire adaptative induite par le C. acnes sont les cellules T CD4 +, en particulier les cellules T helper (Th) 1 et Th17. Le C. acnes déclenche la sécrétion d'IL-1 $\beta$ , IL-6 et la transformation du facteur de croissance  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) dans les cellules mononuclées du sang périphérique induisant une différenciation naïve des cellules T CD4 + CD45RA T en cellules Th17. Ce processus est potentiellement réalisé d'une manière dépendante du complexe majeur d'histocompatibilité II (MHC II). En plus des médiateurs inflammatoires, les neutrophiles interviennent également dans l'inflammation [63].

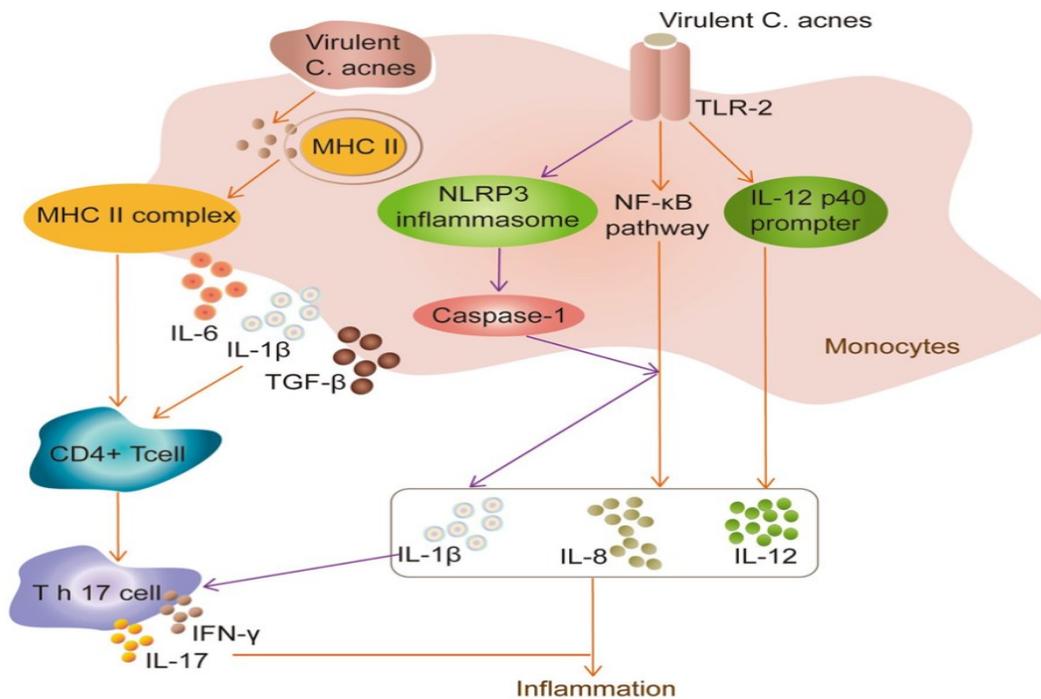


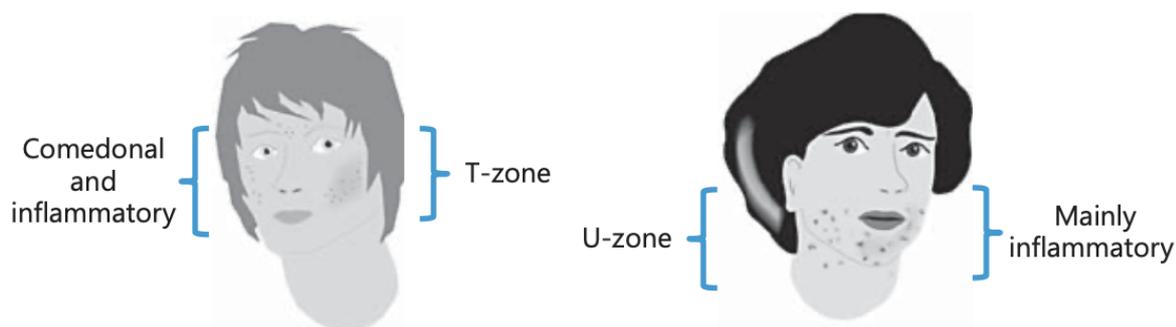
Figure 15. Cascade de phénomènes inflammatoires dans l'acné [62]

### 3.2. Présentation clinique de l'acné hormonale :

Un nombre important de patients souffrent d'acné après l'adolescence, avec trois sous-types distincts de la maladie : l'acné persistante (une continuation de la maladie de l'adolescence à l'âge adulte) ; et l'acné récurrente, avec régression après l'adolescence et récidive à l'âge adulte ; et l'acné d'apparition tardive, qui se manifeste pour la première fois bien après la puberté (généralement entre le début et le milieu de la vingtaine) [64].

#### ❖ **Caractéristiques spécifiques de l'acné de la femme adulte :**

Les caractéristiques cliniques de l'acné de la femme adulte diffèrent de celles de l'acné de l'adolescente [64] ; les principales différences morphologiques sont répertoriées dans la figure 16.



	Adolescent acne (male and female)	Adult female acne
Location	Involves forehead, nose and ears (T-zone)	Typically involves chin, jawline and neck (U-zone)
Morphological condition	Numerous comedonal and inflammatory lesions	Mostly inflammatory lesions; comedonal lesions often minimal or not clinically visible

**Figure 16. Différences morphologiques entre l'acné de l'adolescente et de la femme adulte [64].**

### **a. Forme clinique et sévérité (Figures 17 et 18):**

Traditionnellement, deux types cliniques ont été décrits : la « forme inflammatoire » est constituée de papules, de pustules et de nodules qui ont tendance à laisser des cicatrices , et la « forme rétentionnelle », dont les lésions sont représentées par des points noirs et des microkystes non inflammatoires, tandis que l'hyperséborrhée est toujours présente chez environ 70 % des femmes adultes .

Cependant, des présentations mixtes avec des lésions inflammatoires et non inflammatoires impliquant plusieurs zones du visage sont fréquentes [64][65].

L'acné chez les femmes adultes est généralement d'intensité légère à modérée. L'acné sévère reste la forme la moins fréquente [64].

Une variante comédonienne se présente sous la forme de multiples macrocomédons, avec une poussée de lésions inflammatoires sensibles pré-menstruelles. Cette variante avec prédominance de comédons et de macrocomédons dans les régions frontales et latérales du visage est généralement observée chez les patients de plus de 40 ans et chez les fumeuses [66]. Une autre variante décrite est la présence de multiples comédons fermés visibles à l'étirement de la peau, ainsi que des pores dilatés dans les régions nasales et malaires [66].



*Figure 17. Multiples papules et pustules inflammatoires avec une hyperseborrhée intéressant la zone U*

**b. Le siège (Figure 18):**

Les lésions sont principalement localisées sur la partie inférieure du visage, selon un schéma de répartition en "masque chirurgical", à savoir la région mandibulaire, le menton et la région péri-buccale, mais elles peuvent également s'étendre à la région cervicale antérieure [65][67].

L'acné du tronc est moins fréquente chez cette population [68].



*Figure 18. Lésions inflammatoires et rétentionnelles touchant la région sous mandibulaire*

**c. Autres particularités**

Les poussées avant les menstruations semblent être plus fréquentes chez les femmes âgées et sont observées chez environ la moitié des patients adultes souffrant d'acné [69]. Ces poussées sont dues à une augmentation de la teneur en eau de la paroi folliculaire au cours de la dernière semaine du cycle menstruel et peuvent être plus marquées chez les patientes utilisant des contraceptifs oraux dérivés de la progestérone androgènes (première et deuxième génération) que chez les patientes utilisant des formulations plus récentes [70].

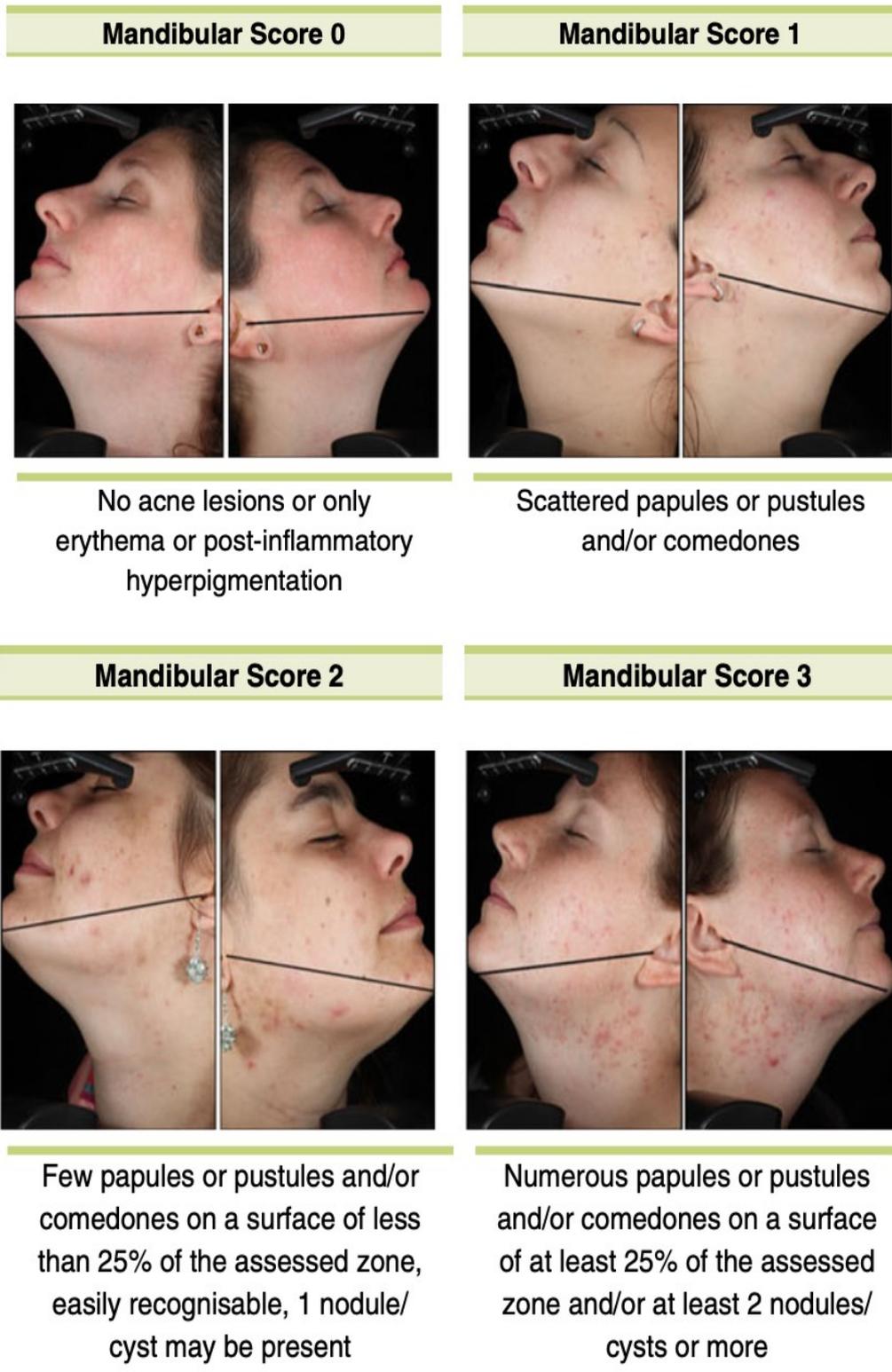
Ces lésions ont tendance à produire un érythème persistant post-inflammatoire, une pigmentation et des cicatrices, et sont résistantes au traitement [71].

L'impact psychologique de l'acné est largement sous-estimé et peut être plus important chez la femme que chez l'adolescente en raison d'une évolution plus persistante, malgré une présentation généralement moins sévère. L'acné a été associée à une dépression importante et à des pensées suicidaires, à un dysfonctionnement social (y compris des préoccupations concernant les interactions sociales et les apparitions publiques) et à des possibilités d'emploi réduites [72].

### ❖ Scores d'évaluation de la sévérité d'acné :

Plusieurs paramètres sont à prendre en compte pour évaluer la sévérité d'une acné : le type de l'acné, le nombre de lésions, la présence ou non de nodules, signes d'une évolutivité importante de l'acné avec une destruction dermique étendue et risque de cicatrices, le retentissement sur la qualité de vie et l'efficacité ou l'échec des traitements antérieurs en prenant en considération l'observance.

Le score d'évaluation de l'acné AFAST (adult female acne scoring tool) a été récemment décrit, basé sur l'échelle globale de sévérité de l'acné (GEA), permet d'évaluer plus précisément l'acné faciale et l'acné mandibulaire [73].



*Figure 19. AFAST : Mandibular Score [73]*

0	<b>Clear, almost clear</b>	Residual pigmentation and erythema
1	<b>Almost clear, almost no lesions</b>	A few scattered open or closed comedones and very few papules
2	<b>Mild</b>	Easily recognizable: less than half of the face is involved. A few open or closed comedones and a few papules and pustules
3	<b>Moderate</b>	More than half of the face is involved. Numerous papules and pustules, numerous open or closed comedones. One nodule may be present
4	<b>Severe</b>	Entire face is involved, numerous papules and pustules, open or closed comedones and rare nodules
5	<b>Very severe</b>	Highly inflammatory acne covering the face, nodules are present

*Figure 20. Score Global Acne Evaluation (GEA) [73]*

Nous avons évalué la sévérité de l'acné dans notre étude par le score Global Acne Evaluation (GEA) , vu que la majorité de nos patientes avaient des lésions d'acné hors la région mandibulaire.

### 3.3. Évaluation pré-traitement :

Une évaluation hormonale doit être effectuée chez les femmes qui présentent des signes ou des symptômes d'hyperandrogénie, de virilisation, d'irrégularité menstruelle, d'infertilité, d'acné résistante aux traitements conventionnels, d'aggravation soudaine du tableau et de récurrence rapide après la fin du traitement par isotrétinoïne orale [74][75].

Il est important d'étudier les antécédents d'utilisation de contraceptifs – y compris le type et la durée d'utilisation – car l'apparition ou l'aggravation de l'acné chez la femme adulte est très fréquente après la suspension de la contraception. Chez les femmes sensibles aux androgènes, l'utilisation d'un dispositif intra-utérin avec

progestatif peut entraîner l'apparition ou l'aggravation de l'acné, en particulier la première année d'utilisation [75].

Le dosage des hormones sériques doit être effectué dans la phase folliculaire du cycle menstruel, avec un dosage de DHEAS, de testostérone libre et totale, de FSH, de LH, de prolactine et de 17-hydroxy-progestérone [75]. Les femmes doivent interrompre l'utilisation de contraceptifs oraux et l'hormonothérapie pendant quatre à six semaines avant l'évaluation en laboratoire [74].

En cas de suspicion de SOPK, une échographie pelvienne ou transvaginale doit être demandée et les patientes doivent être invitées à subir l'examen entre le 25<sup>e</sup> jour du cycle en cours et le 3<sup>e</sup>me du prochain cycle [76].

### **3.4. Thérapies hormonales contre l'acné**

L'utilisation des traitements hormonaux de l'acné chez la femme a une logique physiologique. Il existe également une justification clinique pour l'utilisation de l'hormonothérapie chez certaines femmes souffrant d'acné. Les échecs thérapeutiques avec les thérapies standard sont fréquents chez les femmes. Des échecs aux antibiotiques systémiques sont rapportés chez 79 à 81% des femmes [77] et les échecs avec l'isotrétinoïne vont de 15 à 30 %. Dans un sous-ensemble de femmes adultes, l'acné est un problème chronique pouvant durer jusqu'à 20 ans [78][79].

#### **a. Mécanisme d'action**

Les médicaments utilisés dans le traitement hormonal de l'acné agissent en :

- ✓ Bloquant des récepteurs aux androgènes (acétate de cyprotérone, spironolactone, flutamide).
- ✓ Bloquant l'activité ovarienne de la production d'androgènes ( contraceptifs oraux).

- ✓ Inhibant l'activité surrénalienne de la production d'androgènes (corticostéroïdes).
- ✓ inhibant de la 5 $\alpha$ -réductase.

### **b. Exemples :**

#### ▪ **Acétate de cyprotérone**

L'acétate de cyprotérone (CPA) est un puissant bloqueur des récepteurs aux androgènes et également un inhibiteur de l'ovulation. Il a une action progestative, il est donc généralement associé à l'éthinylestradiol pour la contraception. Il peut être utilisé isolément à des doses de 25 à 100 mg par jour, à partir du 5<sup>e</sup> au 14<sup>e</sup> jour du cycle menstruel, cependant la préférence va aux faibles doses associées à l'éthinylestradiol (35 $\mu$ g). L'utilisation de cette association entraînera une lente amélioration de l'acné de la femme adulte : un taux d'amélioration d'environ 30 % après trois mois d'utilisation, avec d'excellents taux de réponse (90 %) après 12 mois d'utilisation, et une amélioration de pratiquement 100 % à au bout de 36 mois d'utilisation [77][78].

#### ▪ **Spironolactone**

La spironolactone est un antagoniste de l'aldostérone et est utilisée comme diurétique épargneur de potassium, agissant également comme un bloqueur des récepteurs aux androgènes [79].

Il a un effet inhibiteur sur l'enzyme 5- $\alpha$ -réductase et sur la 17-bêta hydroxystéroïde déshydrogénase (17 $\beta$ -HSD). Sa dose varie de 50 à 150 mg par jour, et l'amélioration est notable dès le 3<sup>e</sup> mois. Il a un taux d'absorption orale de 40 à 70 % par métabolisme hépatique. Il doit être débuté à faibles doses et augmentations progressives à intervalles de 15 à 30 jours [77].

▪ **Metformine**

La metformine n'est pas un anti-androgène, mais un agent sensibilisant à l'insuline qui augmente la sensibilité des tissus à l'action de l'insuline. Elle réduit la gluconéogenèse hépatique et augmente la sensibilité musculaire à l'insuline, abaissant la concentration d'insuline sérique et donc réduisant la production d'androgènes par les cellules de la thèque.

Elle diminue la concentration de cholestérol total, de HDL et de triglycérides, et augmente la concentration de HDL. Ce médicament affecte apparemment directement la stéroïdogénèse ovarienne en réduisant la production d'androgènes. La dose recommandée est de 500 mg ou 850 mg trois fois par jour [80].

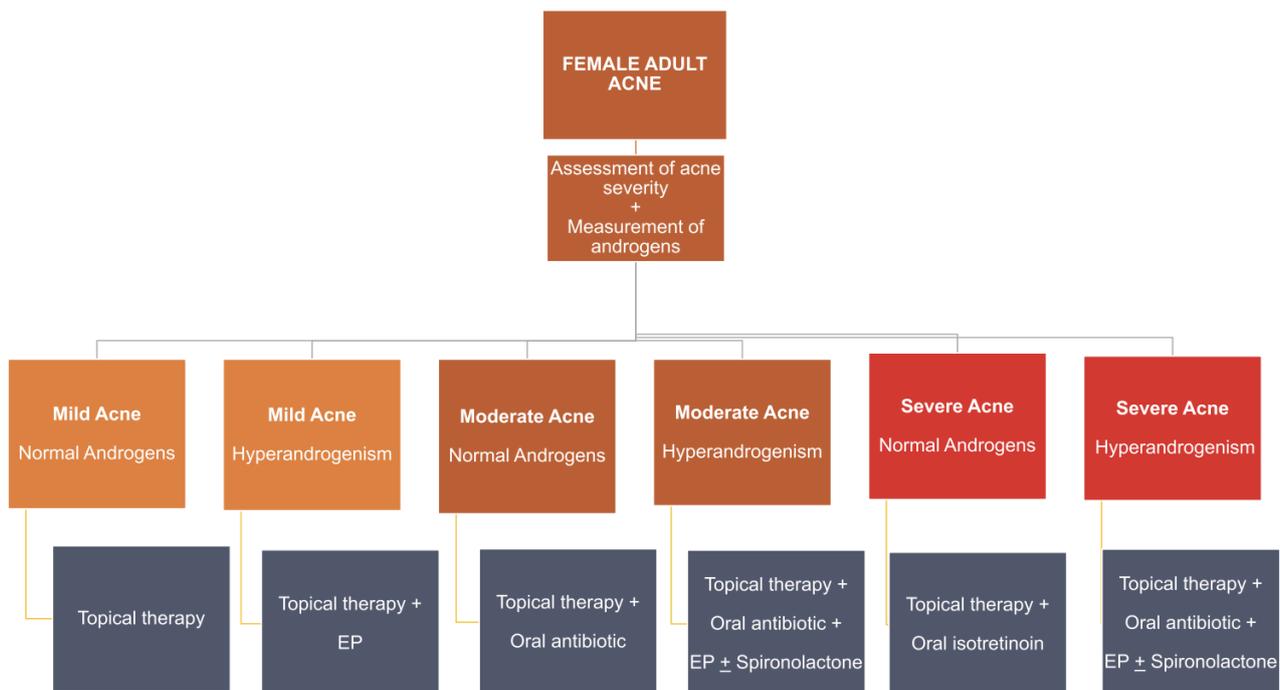
▪ **Contraceptifs oraux :**

Les contraceptifs oraux (CO) sont normalement des composés à deux composants : des œstrogènes (généralement de l'éthinylestradiol ) et un progestatif. [80][81]

Il existe actuellement quatre CO approuvés par la FDA pour le traitement de l'acné : éthinylestradiol/ norgestimate, éthinylestradiol/acétate de noréthine/ fumarate ferreux, éthinylestradiol/ drospirénone et éthinylestradiol/ drospirénone/ lévoméfolate. On parle de pilule de 1ère ; 2ème ; 3ème ou de 4ème génération en fonction du type de progestatif contenu dans la pilule. Les pilules de 3ème et de 4ème génération, bien que dans leur ensemble soient moins dosées que les anciennes pilules, gardent la même efficacité contraceptive, avec moins d'effets secondaires [81].

Ces pilules diminuent la production d'androgènes au niveau ovarien et augmentent également les niveaux de SHBG, qui se lie à la testostérone circulante libre et la rendent indisponible pour se lier au récepteur des androgènes et l'activer. De plus, ils réduisent l'activité de la 5 $\alpha$ -réductase et bloquent le récepteur aux androgènes [47].

Un algorithme a été élaboré récemment, résumant les principales lignes directrices de première intention du traitement de l'acné chez la femme adulte en fonction des taux d'androgènes [47]:



**Figure 21. Algorithme de traitement de première intention de l'acné de la femme adulte en fonction des taux sanguins d'androgènes [47]. (EP = estroprogestatifs combinés oraux.).**

## MATÉRIELS ET MÉTHODES

## 1. Type de l'étude :

Il s'agit d'une étude retro-prospective, descriptive pour évaluer le profil clinico-biologique de l'acné hormonale chez la femme.

## 2. Durée de l'étude :

L'étude s'est étalée sur une durée de 38 mois allant de Janvier 2020 à Mars 2023.

## 3. Lieu de l'étude :

Un recueil de données des patientes suivies en consultation spécialisée d'acné au service de Dermatologie du CHU Hassan II de Fès.

## 4. Population étudiée :

Nous avons inclus dans notre étude 84 patientes , divisées en deux groupes en fonction de l'âge d'apparition de l'acné : "acné persistante"(débutant à l'adolescence et se poursuivant à l'âge adulte) et "acné tardive" (apparaissant pour la 1ere fois au-delà de 25 ans).

### a- Critères d'inclusion :

Nous avons inclu dans notre étude toutes les patientes adultes suivies pour acné ayant des signes d'hyperandrogénie clinique et biologique , dont l'âge était supérieur à 25 ans.

### b- Critères d'exclusion :

Il est exclu de notre étude toute patiente suivi pour acné moins de 25 ans et ou ne présentant pas des signes d'hyperandrogenie.

## 5. Paramètres étudiés :

Pour chaque dossier nous avons étudié :

**a- Données démographiques :**

L'identité, l'âge, la profession, l'origine géographique, la situation familiale, la couverture sociale.

**b- Antécédents personnels :**

HTA, diabète, obésité, troubles de cycles, prise médicamenteuse (contraception).

**c- Antécédents gynéco-obstétricaux :**

Age de la ménarche, le cycle menstruel.

**d- Antécédents familiaux :**

Acné, Hirsutisme, syndrome des ovaires polymicrokystiques (SOPK).

**e- Données cliniques:**

- ↗ Hyperseborrhée.
- ↗ L'hirsutisme : Score de Ferriman et Gallwey (SFG).
- ↗ Alopécie androgéno-génétique : Classification Ludwig.
- ↗ Acné : son mode de début (tardif ou persistant) , le type des lésions , sa sévérité (Score GEA) (*vu que la majorité de nos patientes avaient des lésions d'acné hors la région mandibulaire*) et les différents types de cicatrices.

**f- Données biologiques et imagerie :**

- ↗ Bilan hormonal : Testostérone Totale et libre, 17-OHP, DHEA, DHEAS,  $\Delta 4$  androstènedione, Hormone folliculo-stimulante (FSH), LH, Prolactine.
- ↗ Echographie pelvienne .
- ↗ TDM Abdominale, IRM Pelvienne.

**g- Modalités thérapeutiques :**

Type de traitement : local , hormonal , systémique ou physique.

Durée d'évolution.

## 6. Recueil des données :

A travers la plateforme Google forms sous forme de questionnaire rempli en ligne par les médecins au fil des consultations qui a été transcrit sur un dossier Excel. L'étude statistique descriptive et analytique à l'aide de test exact de Fisher dans le logiciel [SPSS 20.0, IBM Corp, Armonk, NY] en collaboration avec le service d'épidémiologie du CHU Hassan II de Fès.

## RÉSULTATS

Un total de 84 patientes admises en consultation pour une acné hormonale ayant des signes d'hyperandrogénie clinique et/ou biologique étaient incluses dans cette étude, dont 71 avaient une acné persistante et 13 une acné tardive.

❖ **Étude descriptive :**

### **1. Répartition selon l'âge :**

L'âge moyen des patientes examinées était de 27,85 ans avec un écart type de 5.37, et des extrêmes allant entre 25 et 39 ans.

### **2. Répartition selon les variables socio-démographiques :**

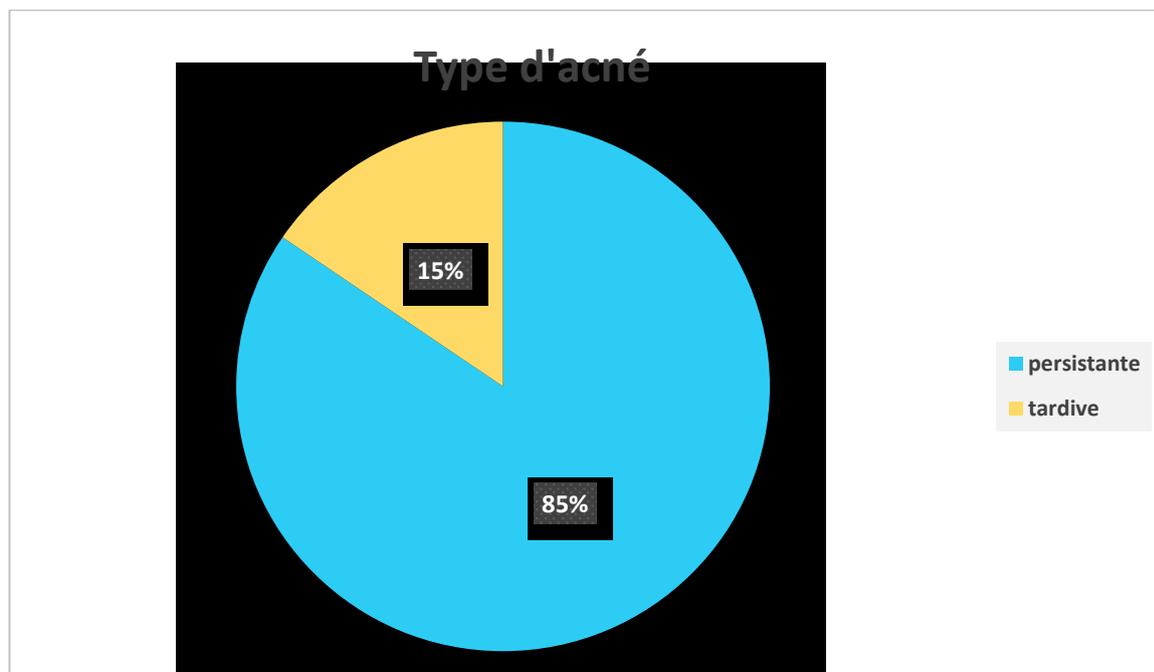
La majorité de nos cas étaient étudiantes (58,3%) avec un niveau socio-économique (NSE) moyen (72%), niveau d'étude surtout universitaire (67%) , 60 étaient célibataires (71,4%) et provenant surtout d'un milieu urbain (81%).

**Tableau 3. Répartition selon les variables socio-démographiques**

	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage</b>
<b>Profession :</b>		
Étudiante	49	58,3 %
Femme au foyer	21	25 %
Active	14	16,7 %
<b>Statut :</b>		
Célibataire	60	71,4 %
Mariée	24	28,6 %
<b>Provenance :</b>		
Urbaine	68	81%
Rurale	16	19%
<b>Niveau socio-économique :</b>		
Bas	13	15,5%
Moyen	61	72,6%
Élevé	10	11,9%
<b>Niveau d'études :</b>		
Primaire	8	9,5%
Secondaire	34	40,5%
Universitaire	37	44%

### 3. Type d'acné :

Parmi 84 patientes , 71 ont présenté une acné persistante soit 84,5% , et 13 ont présenté une acné tardive soit 15,5%.



*Figure 22. : Répartition en fonction du type d'acné*

#### **4. L'âge de début d'acné :**

L'âge moyen de début d'acné chez nos patientes était de 17,15 avec des extrêmes allant entre 11 et 30 ans.

Le groupe d'acné persistante (AP) avait une moyenne d'âge de 15,85, avec des extrêmes entre 11 et 23ans.

Le groupe d'acné tardive (AT) avait une moyenne d'âge de début de 26, avec des extrêmes entre 25 et 30 ans.

#### **5. La durée d'évolution :**

La durée d'évolution moyenne était de 79.1 mois avec des extrêmes allant entre 6 et 170 mois, avec une moyenne de 38,8 mois chez le groupe AT contre 68,2 mois chez le groupe AP.

#### **6. Antécédents familiaux d'acné :**

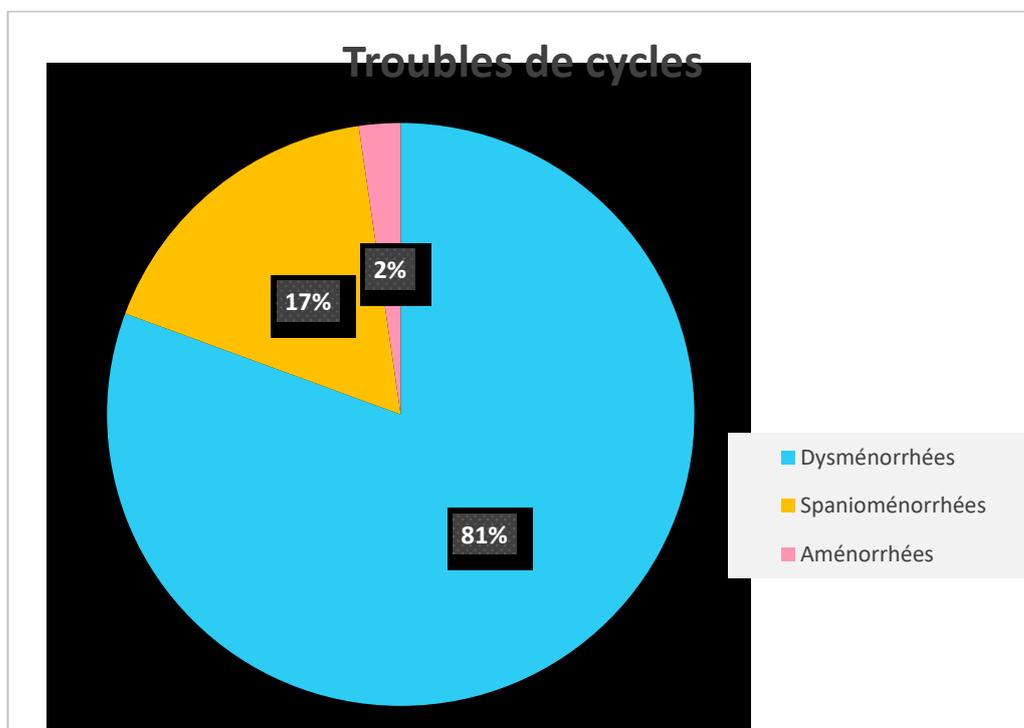
32 patientes avaient la notion des antécédents familiaux d'acné soit 38,1% .  
Le groupe d'acné persistante avait des antécédents familiaux chez 27 patients ( 84,4%), tandis que seulement 5 patientes du groupe d'AT (15,6%) avaient une notion d'acné familiale.

## 7. ATCD personnels :

### ▪ Cycles menstruels :

72 de nos patientes soit 85,7% ont rapporté la notion des cycles irréguliers , dont 73,8% étaient seulement du groupe d'AP, contre 11,9% du groupe d'AT.

Les troubles de cycle rapportés étaient : des dysménorrhées chez 71 femmes (84,5%) , dont 62 patientes (87,3%) du groupe d'AP, des spanioménorrhées chez 15 patientes (17,9%) dont 11 parmi elles étaient du groupe d'AP et des aménorrhées chez 2 patientes ( 2,4%) exclusivement du groupe d'AP.



*Figure 23. Répartition en fonction des troubles de cycle*

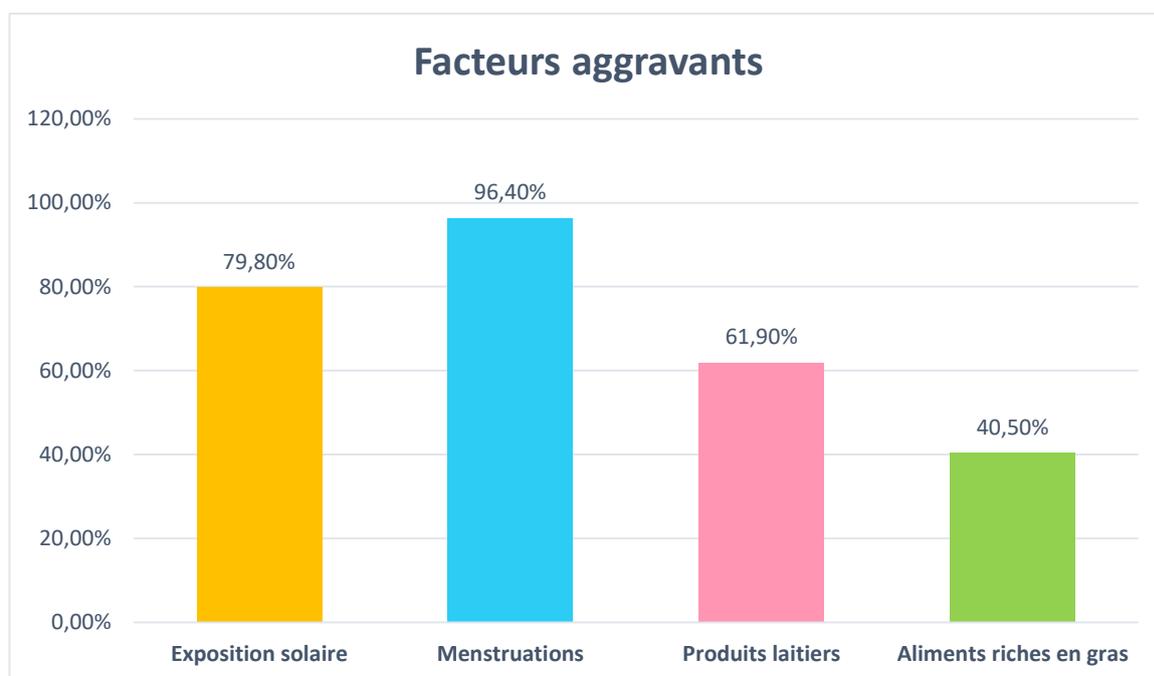
### ▪ Facteurs aggravants :

La notion d'aggravation d'acné avec l'exposition solaire était fréquente chez 55 patientes du groupe d'AP soit 82,1%.

La totalité du groupe AT avaient la notion d'aggravation de son acné avec les menstruations, tandis que 84% du groupe AP avaient cette notion.

L'aggravation avec l'alimentation soit à base de produits laitiers ou riche en aliments gras était plus fréquente chez le groupe d'AP soit 48 patientes.

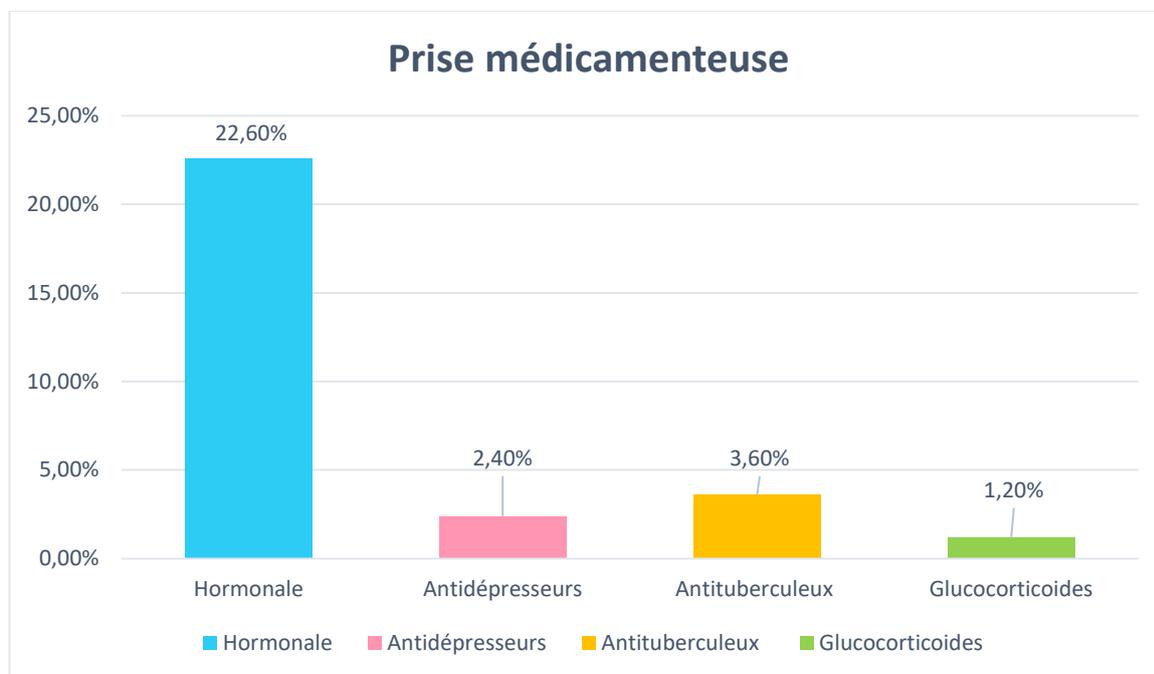
Aucune de nos patientes n'a rapporté un ATCD de tabagisme actif des deux groupes.



*Figure 24. Répartition en fonction des facteurs aggravants*

### ▪ Prise médicamenteuse

Le traitement hormonal à base d'acétate de cyprotérone+ éthinylestradiol micronisé était le traitement le plus prescrit chez notre groupe de patiente avec une fréquence de 22,6%.



*Figure 25. Répartition en fonction de la prise médicamenteuse*

## 1. Répartition en fonction de la clinique :

- Phototype :

61% de nos patientes soit 51 avaient un phototype foncé IV.

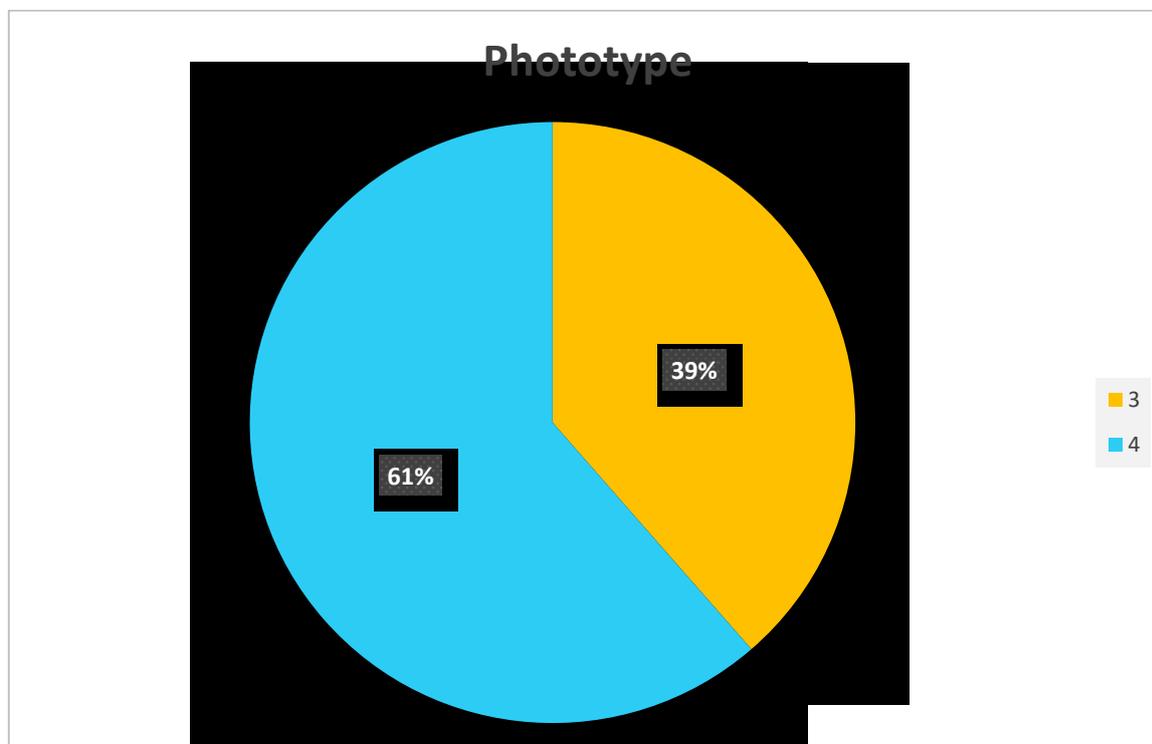


Figure 26. Répartition en fonction du phototype.

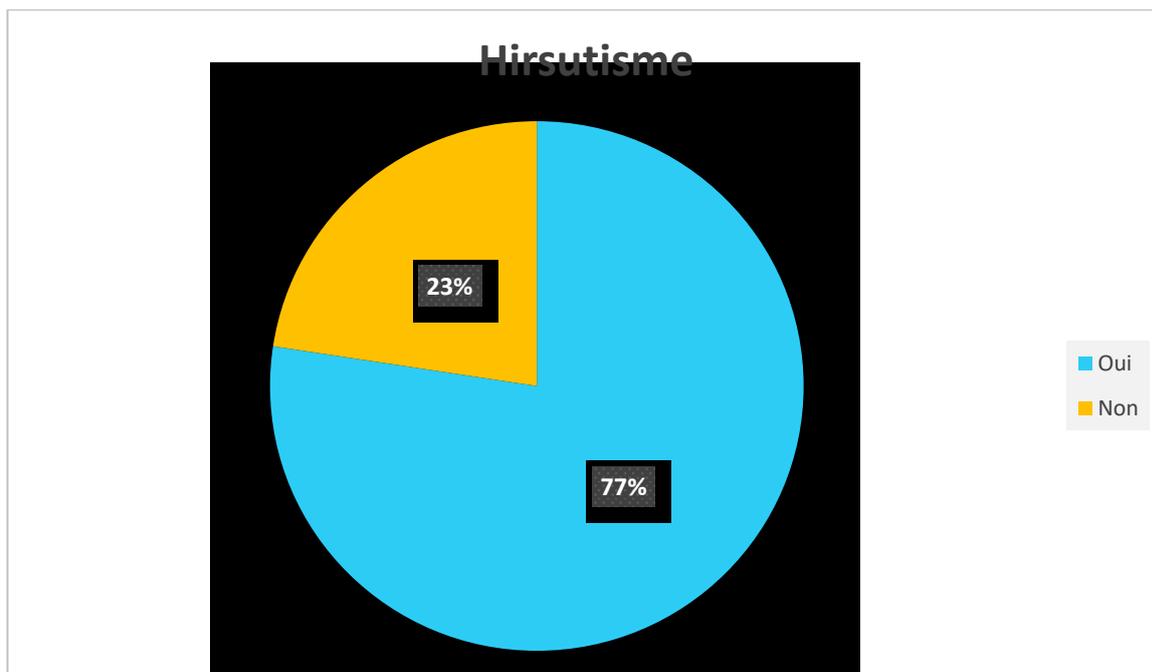
- Signes d'hyper androgénie clinique :

### 1. Hyperséborrhée :

L'hyperséborrhée a été notée chez toutes nos patientes.

## 2. Hirsutisme :

65 patientes ont présenté une hyperpilosité soit 77,4% , dont 56 patientes étaient du groupe d'AP (86,2%) , avec un stade minime chez 40,5% des patientes soit 34 (le groupe d'AP était dominant avec un pourcentage de 91,2%) , le stade modéré a été noté chez 25% de notre échantillon, avec prédominance du groupe d'AP (85,7%) .



*Figure 27. Répartition en fonction de l'hirsutisme*

### 1. Alopécie androgéno-génétique :

L'AAG était un facteur d'hyperandrogénie clinique objectivé chez 14 patientes au total soit 16,7%, dont 85% avaient le stade 1 et 15% avaient le stade 2.

L'AAG était moins fréquente chez notre groupe AP (12 patientes), contre seulement 2 patientes étaient du groupe AT.

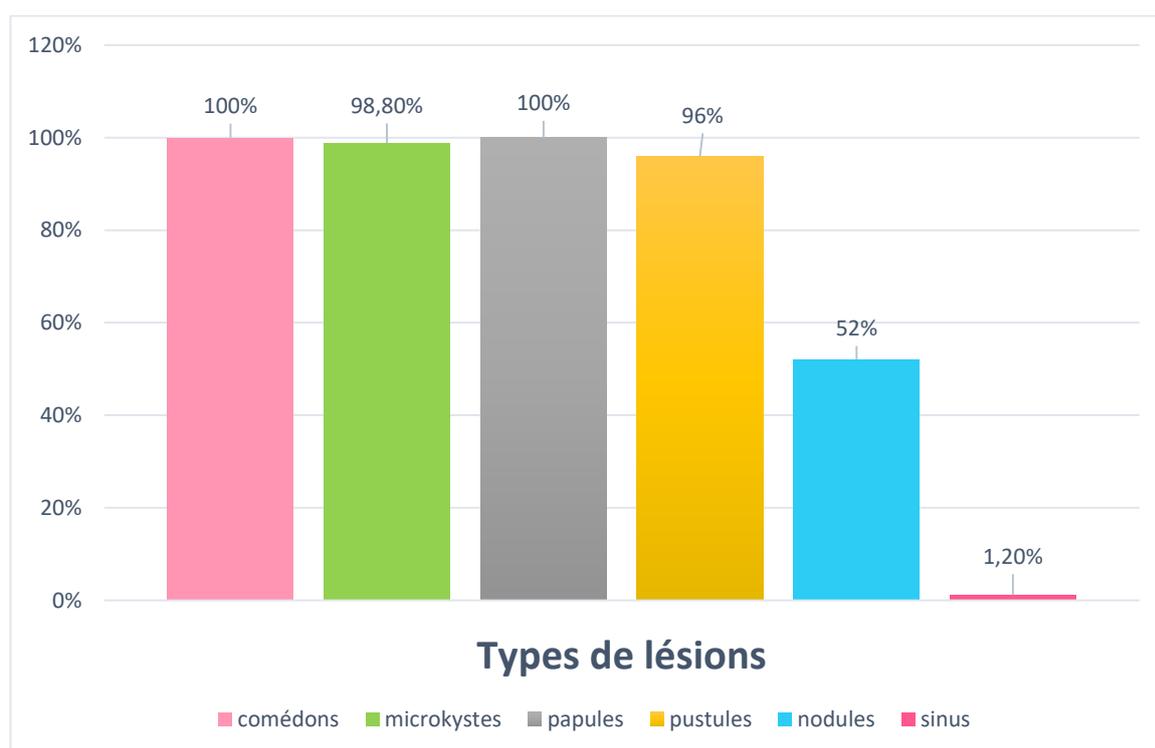
## 2. Type de lésions d'acné :

Les lésions rétentionnelles type comédons étaient présentes chez toutes nos patientes, tandis que 83,3% du groupe AP avaient les microkystes contre 15,5% des patientes étaient du groupe AT.

Les papules étaient objectivées chez tout notre échantillon comme la lésion inflammatoire la plus fréquente, suivie des pustules chez 96% de nos patientes, soit 83% étaient du groupe AP.

Les nodules étaient objectives que chez 9,5% du groupe AT contre 42% du groupe AP.

Les sinus étaient exclusivement retrouvés chez une seule patiente du groupe AP soit (1,2%).



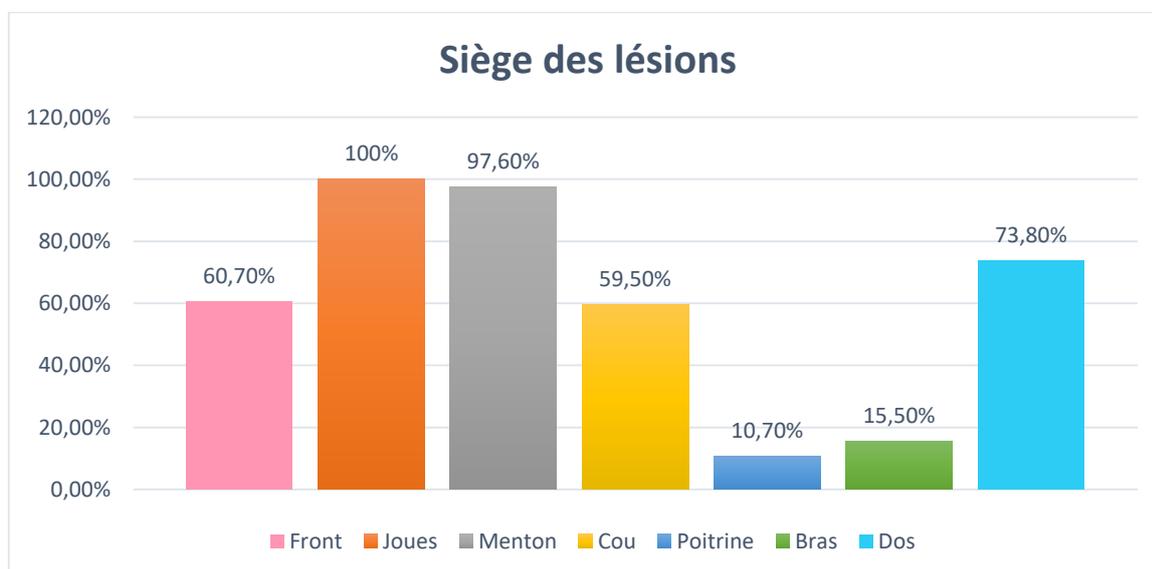
*Figure 28. Répartition en fonction de type des lésions.*

### 3. Siège des lésions :

Les joues étaient le siège exclusivement fréquent des lésions d'acné chez toutes nos patientes, suivi du menton chez 97,6% : soit 100% du groupe AT contre 82% du groupe AP .

Le dos était assez fréquent chez le groupe AP soit 65,5% contre 8,3% du groupe AT.

Le front et le cou étaient au 4eme rang, contre quelques lésions ont été objectivées au niveau des bras et de la poitrine.



*Figure 29. Répartition en fonction du siège des lésions*

#### 4. Sévérité de l'acné :

L'acné de sévérité moyenne (Stade 3) a été fréquemment rapportée chez 71% des patientes, soit 60% étaient du groupe AP contre 11% étaient du groupe AT.

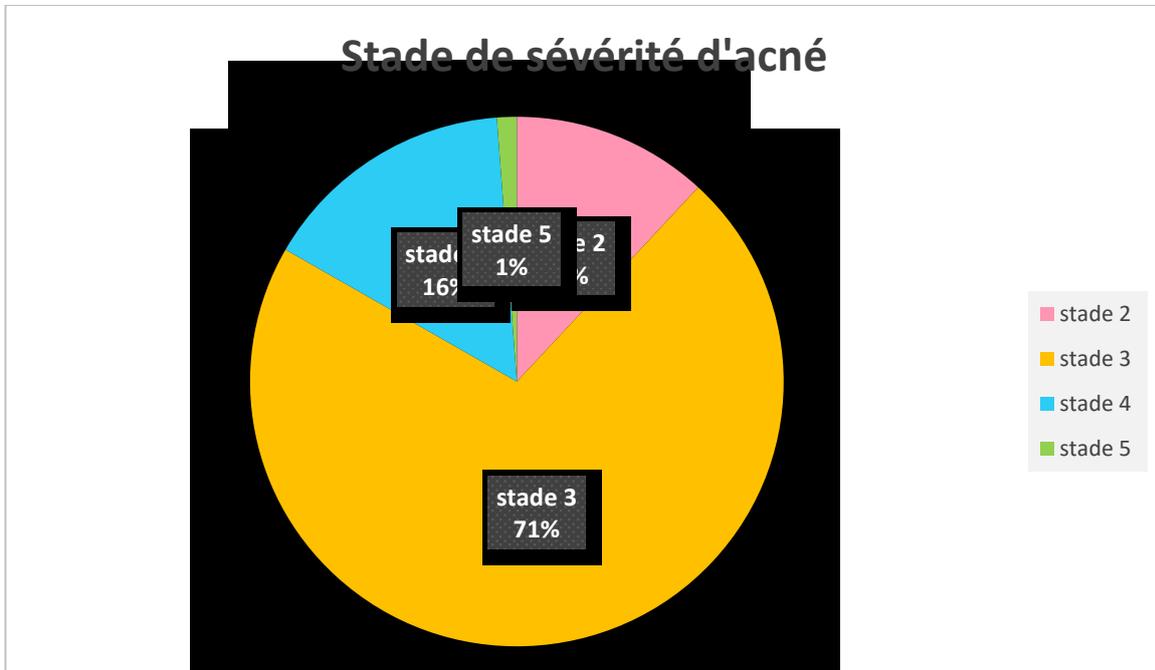
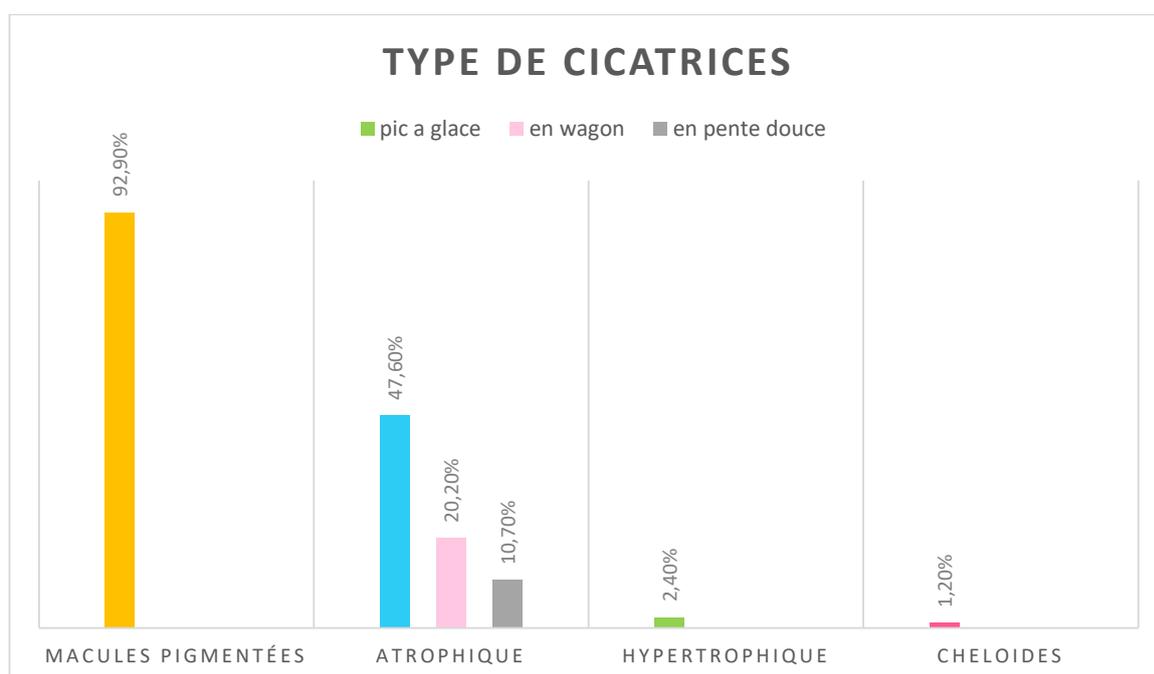


Figure 30. Répartition en fonction de la sévérité

## 5. Types de cicatrices :

92,9% des patientes avaient des macules pigmentées comme cicatrices, dont 79,8% étaient du groupe AP.

Les cicatrices atrophiques étaient moins fréquentes que les macules pigmentées, avec une fréquence de 47,6% pour les pic à glace, 20,2% étaient en wagon et seulement 10,7% étaient en pente douce.



*Figure 31. Répartition en fonction du type de cicatrices*

### ▪ Signes d'hyper androgénie biologique :

82,1 % ont réalisé le bilan hormonal soit 69 patientes (Tableau 4)

#### 1. SDHEA :

La SDHEA était élevée chez 19% des patientes, soit 15,5% étaient du groupe AP, contre 3,6% étaient du groupe AT.

Elle était à la limite supérieure chez 14 patientes, dont 12 étaient du groupe AP.

**2. DHEA :**

La DHEA n'était élevée que chez 2 patientes.

Elle était à la limite supérieure chez 2 patientes, exclusivement du groupe AP.

**3. 17-Hydroxy progestérone :**

La **17-Hydroxy progestérone** était normale chez 24 patientes dont 20 étaient du groupe AP.

Elle était à la limite supérieure chez 15 patientes dont 2 étaient du groupe AT, tandis qu'elle était élevée chez 25% des patientes soit 22,6% étaient du groupe AP.

**4. D4 épiandrosténédione :**

La D4 épiandrosténédione était normale chez 13 patientes dont 11 étaient du groupe AP.

Elle était à la limite supérieure chez 3 patientes dont 2 étaient du groupe AP, tandis qu'elle était élevée chez 6% des patientes exclusivement du groupe AP.

**5. Testostérone totale :**

La testostérone totale était normale chez 27 patientes dont 21 étaient du groupe AP.

Elle était à la limite supérieure chez 10 patientes exclusivement du groupe AP, tandis qu'elle était élevée chez 26% des patientes dont 19% étaient du groupe AP.

**6. Testostérone libre :**

La testostérone libre était à la limite supérieure chez 2 patientes exclusivement du groupe AP, tandis qu'elle était élevée chez 3 patientes dont 2,6% étaient du groupe AP.

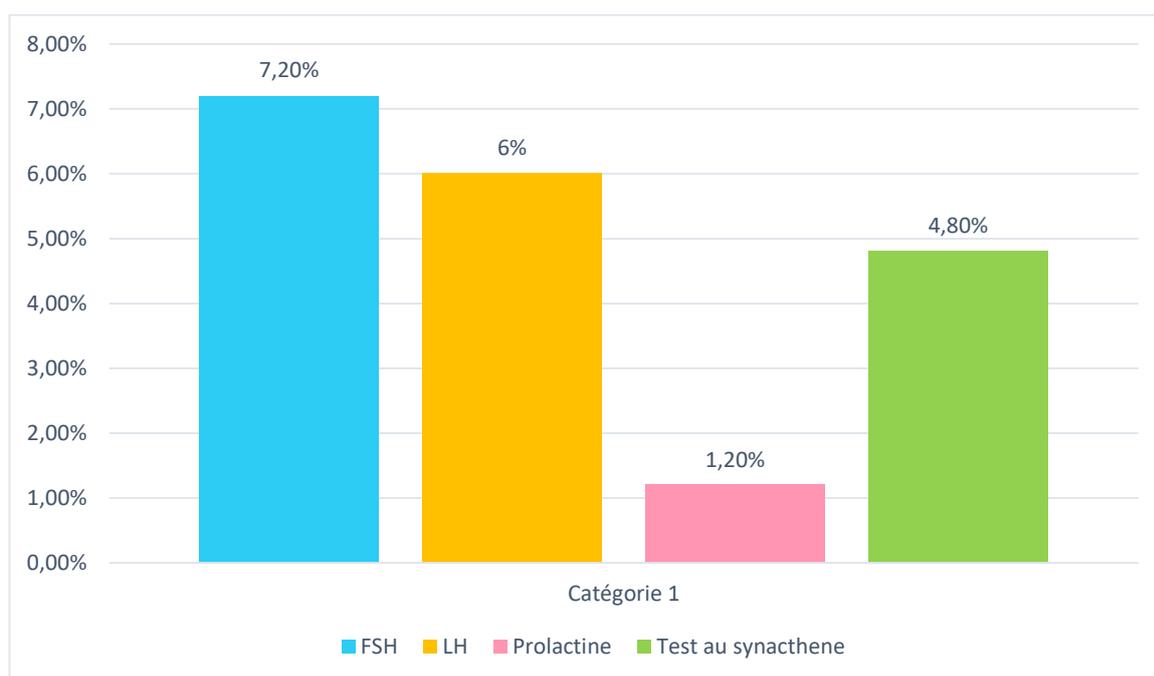
**Tableau 4. Tableau comparatif des différentes hormones entre les deux groupes AP et AT.**

	Acné persistante n=71 (85%)			Acné tardive n=13 (15%)		
	normale	Limite supérieure	élevée	normale	Limite supérieure	élevée
<b>SDHEA</b>	14 (16,7%)	12 (14,3%)	<b>13 (15,5 %)</b>	4 (4,8%)	2 (2,4 %)	<b>3 (3,6 %)</b>
<b>DHEA</b>	6 (7,1 %)	2 (2,4 %)	<b>1 (1,2 %)</b>	1 (1,2 %)	0 ( %)	<b>1 (1,2 %)</b>
<b>17OHP</b>	20 (23,8%)	13 (15,5 %)	<b>19 (22,9 %)</b>	4 (4,8 %)	2 (2,4 %)	<b>2 (2,4%)</b>
<b>D4ep</b>	11 (13,3%)	2 (2,4 %)	<b>2(2,4 %)</b>	2 (2,4 %)	1 (1,2 %)	<b>1 (1,2 %)</b>
<b>TT</b>	21 (25 %)	10 (11,9 %)	<b>16 (19 %)</b>	6 (7,1%)	0 ( %)	<b>1 (1,2 %)</b>
<b>TL</b>	3 (3,6 %)	1 (1,2 %)	<b>2 (2,4 %)</b>	0 ( %)	1 (1,2 %)	<b>1 (1,2 %)</b>

### 7. Les autres hormones :

Les autres hormones ont été demandés chez 7 patientes, dont 7,2% avaient une FSH élevée soit 4,8% du groupe AP. 1,2% du groupe AT parmi 6% des patientes avaient une LH élevée .

Que 4,8% des patientes avaient réalisé un test au synacthene soit 4 patientes et qui était négatif.



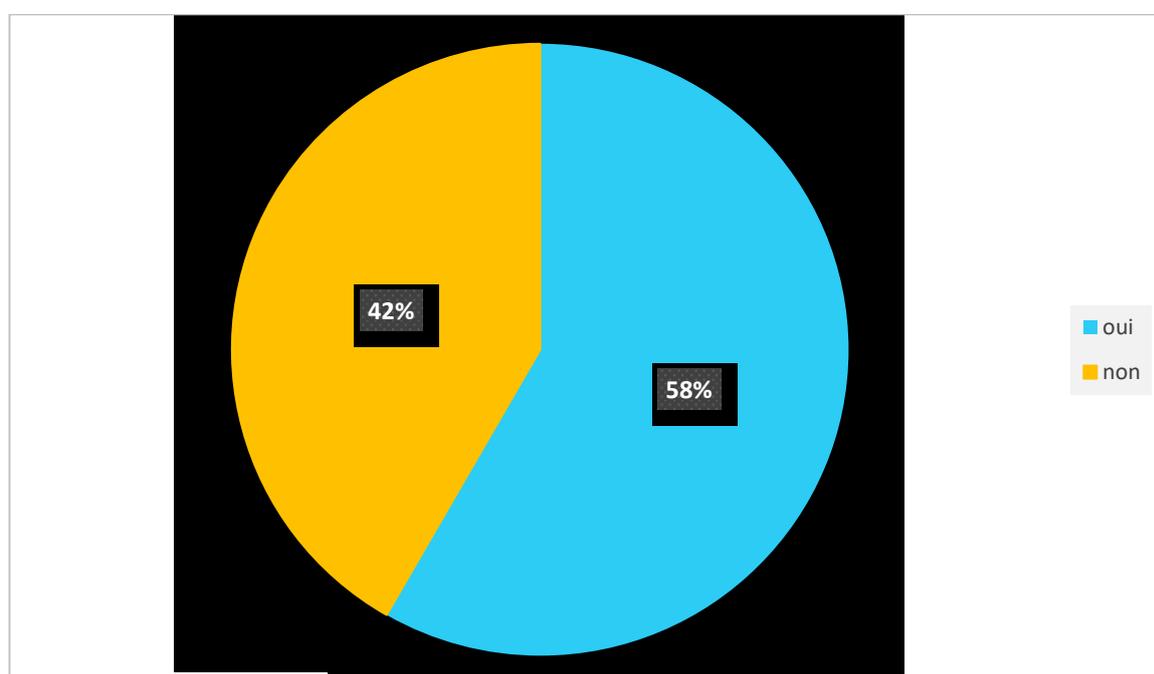
*Figure 32. Répartition en fonction des hormones*

### 8. Échographie pelvienne :

74 patients ont réalisé une échographie pelvienne soit 88,1%

Les OPK ont été objectivé chez 58,3% des patientes soit 49 , dont 44 étaient du groupe AP contre 5 étaient du groupe AT.

Le SOPK a été objectivé chez 66% des patientes soit 55, dont 48 étaient du groupe AP contre 7 étaient du groupe AT.

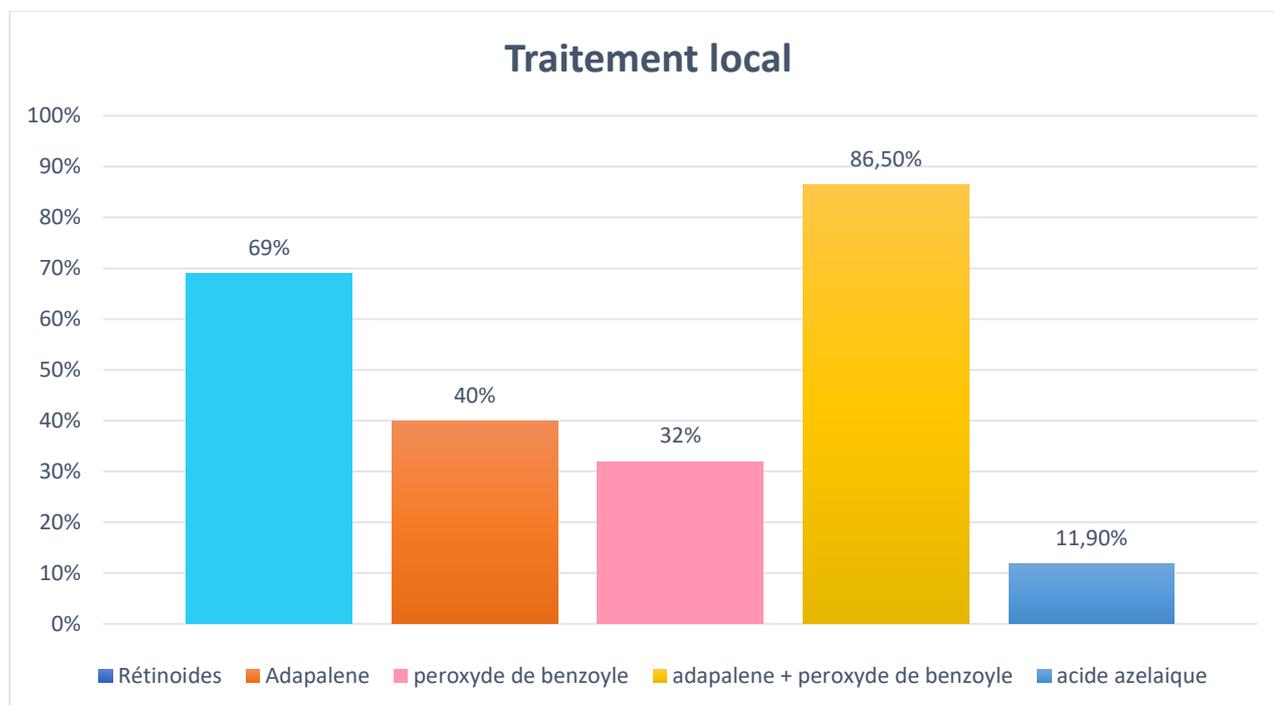


*Figure 33. Répartition en fonction des OPK*

### ▪ Traitements :

#### a. Locaux :

La majorité de nos patientes ont été mises sous adapalene + peroxyde de benzoyle soit 86,5% (73 patientes) soit 11 patientes du groupe AT et 62 du groupe AP.

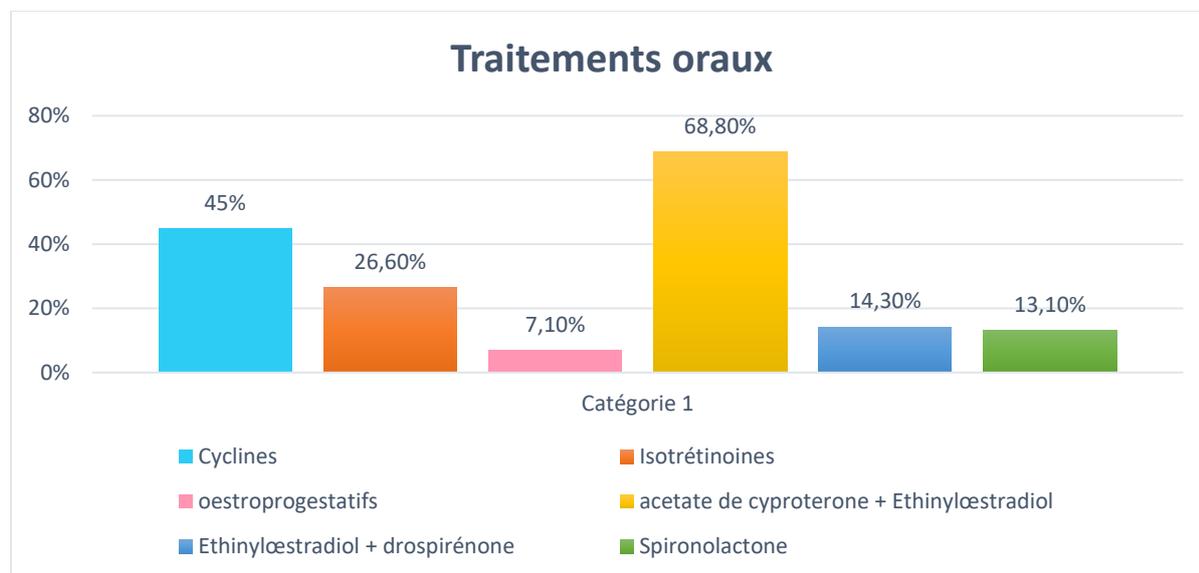


*Figure 34. Répartition en fonction du traitement local*

### b. Traitements Oraux :

68,8% des patientes ont été mises sous Acétate de cyprotérone soit 41 patientes, dont 37 étaient du groupe AP contre 4 patientes du groupe AT.

17 patientes exclusivement du groupe AP ont été mises sous spironolactone .



*Figure 35. Répartition en fonction du traitement oral*

Nous présentons ci-dessous quelques photos pour illustrer nos résultats :



*Figure 36. Acné inflammatoire au niveau du visage et des bras avec des cicatrices atrophiques au niveau des joues*



*Figure 37. multiples cicatrices atrophiques : en wagon, en pic à glace et en pente douce intéressant les joues*



*Figure 38. Acné mixte sévère touchant le visage le cou et le dos chez une patiente*



*Figure 39. une AAG stade 2 de Ludwig chez une patiente suivie pour acné hormonale*

## DISCUSSION

## **A. Données épidémiologiques :**

### **1. Age de présentation et âge de début d'acné :**

Bien que l'acné soit traditionnellement considérée comme un trouble de l'adolescence, la prévalence des patients adultes souffrant d'acné est en augmentation [6].

Dans notre étude, l'âge moyen des patientes était de 27,85 ans, ce qui était similaire aux études de George et al. [81] et Khunger et al. [6] avec une moyenne de 29,45 ans.

Cet âge est d'une grande importance sociale et psychologique pour les femmes adultes et devient encore plus important pour les femmes qui travaillent. Ceci est similaire aux études de Khunger et al.[6] et Dreno et al. [82] où 79,4 % et 53,2 % des patients étaient âgés de 26 à 30 ans. Cependant, Di Landro et al., [83] ont constaté que la majorité (56,9 %) des patients appartenaient à la tranche d'âge des 30 à 39 ans.

Dans notre étude, le groupe AT avait une moyenne d'âge de début d'acné de 26 ans, ce qui était similaire à l'étude de Sardana et al [84], où ils ont noté une moyenne de 29,97 ans chez le groupe AT contre 20 ans chez le groupe AP.

### **2. ATCDs familiaux :**

Dans une étude épidémiologique prospective française, l'hérédité a été examinée et reconnue comme un facteur pronostique important de l'acné. Cette étude a confirmé que la présence d'antécédents familiaux d'acné entraîne une apparition plus précoce de la maladie, un nombre plus élevé de lésions rétentionnelles, ainsi que des formes résistantes au traitement. De plus, chez les patients ayant des antécédents familiaux d'acné, le risque de rechute après un traitement oral avec de l'isotrétinoïne est nettement plus important [87].

Des antécédents familiaux d'acné étaient présents dans 38,1% de nos cas. Ce qui était dans la fourchette des cas rapportés dans la littérature entre 10% à 56,8%. [84][82]

Sardana et al [84], avaient rapporté que le groupe AP avait plus des antécédents familiaux d'acné (51,92%) , contre 27,94% chez le groupe d'acné tardive. Ce qui était similaire dans notre étude.

### **3. Facteurs aggravants :**

#### **▲ L'exposition solaire :**

82 % de nos patientes ont rapporté une aggravation lors de l'exposition au soleil. Ce qui était moins rapporté par Khunger et al. [6] et George et al.[81], où ils ont constaté une aggravation à l'exposition au soleil chez respectivement 33,2 % et 26,4 % des patientes. Cela peut être expliquer par la localisation géographique exposant notre pays au soleil.

#### **▲ Le cycle menstruel :**

Dans notre étude, 86% des patientes ont rapporté des cycles menstruels irréguliers. Cependant, dans une étude indienne, des irrégularités menstruelles ont été notées chez 25,8% des patientes [85].

Sardana et al, [84] ont rapporté que le groupe AP avait des irrégularités du cycle plus fréquemment rapportées que chez le groupe AT soit 40,38% et 14,71% respectivement, ce qui était similaire à notre étude.

96 % des patientes ont signalé une poussée d'acné prémenstruelle dans notre étude, ce qui était proche des résultats rapportés dans 30 à 78 % des cas de la littérature [90][91].

^ Le tabac :

Toutes nos patientes étaient non fumeuses. Cependant , des études ont pu montrer que le tabac est un facteur responsable de l'apparition de l'acné non inflammatoire chez la femme adulte, avec une différence significative entre les fumeuses et les non-fumeuses. Cela peut être expliqué par la sensibilité accrue de la glande sébacée à l'acétylcholine qui est stimulée par la nicotine. L'acétylcholine entraîne une hyperkératinisation et une hyperproduction du sébum.

^ Le type d'acné :

Nous avons trouvé que l'acné persistante (84.5 %) était plus fréquente que l'acné tardive (15,5 %), ce qui est en accord avec les autres études. [6] [85][86]

Cependant, Sardane et. Al.,[8] ont constaté que l'acné tardive (56,6 %) était plus fréquente que l'acné persistante (43,3 %), en étant la seule étude qui a comparé les principales caractéristiques clinico-biochimiques entre les deux groupes d'acné AP et AT chez la femme adulte,

Cette disparité entre les deux groupes peut être attribuée à plusieurs facteurs notamment : le taux et la durée d'exposition au tabac, l'alimentation, leur niveau d'activité physique et mode de vie , le stress , les prédispositions génétiques et les facteurs ethniques ...

## **B. Hyperandrogénie clinique :**

### **1. Acné :**

Les caractéristiques cliniques de l'acné de la femme adulte diffèrent de celles de l'acné de l'adolescente [62]; Les papules étaient le type de lésion le plus courant dans notre échantillon. Ceci rejoint d'autres études, où les papules étaient également la lésion élémentaire fréquemment rapportée [90]. Sardana et al, [84] ont noté que les

papules étaient plus fréquentes chez le groupe AT soit 75%, tandis que tous nos patients ont présentés des papules sans différence significative entre AP et AT.

Les joues suivies de la région mandibulaire étaient le site le plus souvent touché dans notre étude. De même, les joues ou la région mandibulaire plus précisément étaient le site le plus souvent affecté dans d'autres études [6][67][83].

Nous avons pu noter d'autres localisations assez fréquente comme le tronc et le front chez 8,3 % des patients. Une étude prospective portant sur 374 patientes a conclu que 89,8 % des femmes présentaient des lésions acnéiques touchant plusieurs zones du visage, telles que le front, les joues, la mandibule et les tempes , et seul un petit sous-ensemble de patientes (11,2 %) présentait des lésions limitées à la région mandibulaire [93].

L'implication marquée du tronc dans l'acné persistante est une caractéristique notable objectivée par Sardana et al, suggérant une évolution prolongée de la maladie [84]. Nos résultats étaient similaires à leur étude. Étant donné que l'atteinte du tronc pur n'est pas esthétiquement pénible, il est possible que moins de patientes recherchent un traitement uniquement pour l'acné du tronc [91].

Dans notre échantillon, les macules pigmentées étaient le type de cicatrisation le plus retrouvé chez 92,9% des patientes. Khunger et al. [65] et Tanghetti et al. [67] ont signalé eux aussi des cicatrices pigmentées chez 76,4 % et 63 % des patientes, respectivement. L'hyperpigmentation est plus fréquente chez les femmes à peau foncée ou de phototype IV, tel que notre étude [94][95].

Les formes récurrentes et persistantes d'acné chez la femme adulte sont fréquemment associées significativement à une inflammation, à une pigmentation post-inflammatoire et à une fréquence élevée de cicatrisation, affectant négativement la qualité de vie [15].

La majorité de nos patientes soit 71 % avaient une acné modérée, suivie d'une acné sévère et légère, ce qui était en accord avec les résultats de Kaminsky et al : dans leur étude cas-témoin multicentrique, la plupart des cas présentaient une acné modérée (50,2 %) suivie d'une acné légère (42 %) et sévère (7,8 %) [85]. Cependant, Capitanio et al. [95] ont retrouvé une acné légère chez 85% des patients. Cette variation de sévérité peut être due à la différence dans les échelles d'évaluation de la sévérité d'acné utilisées et en partie à la différence dans la population étudiée ainsi que la zone géographique [84].

### **2. Autres signes d'hyperandrogénie :**

Des signes d'hyperandrogénie clinique comme l'hirsutisme, l'alopécie androgénétique, les troubles de cycles et l'hyperséborrhée peuvent exister même en l'absence d'androgènes sériques élevés, en raison d'une hypersensibilité variable des organes cibles. La  $5\alpha$  réductase cutanée convertit la TT en DHT qui est ensuite métabolisé en  $3\alpha$  androstènediol glucuronide qui est un marqueur de substitution de l'excès d'androgènes périphériques [96].

L'hyperséborrhée était présente chez la totalité de notre échantillon. Sardana et al. [84] et Bansal et al. [94] ont signalé une hyperséborrhée chez 50 % des patients, ce qui rejoint nos résultats.

Khunger et al. [6] et Kaminsky et al. [86] ont signalé un hirsutisme chez respectivement 5,7 % et 2 % des patientes. Sardana et al ont rapporté que leur groupe AP avait plus d'hirsutisme soit 57,9% contre 26% chez leur groupe AT. Nos résultats rapportaient la même prédominance chez le groupe AT.

L'alopécie androgène-génétique rapportée par Sardana et al [84], était similaire chez les deux groupes AP et AT, soit 57% 55% respectivement, contrairement à nos résultats, le groupe AT présentait le plus une AAG.

### **C. Hyperandrogénie biochimique :**

La justification des investigations biochimiques était de trouver la source probable de cet excès d'androgènes, à savoir l'ovaire ou la glande surrénale. La testostérone sérique et la DHEAS sont couramment mesurées, qui reflètent respectivement les sources ovariennes et surrénales [97].

Une étude récente d'Uysal et al a révélé que l'AH clinique est courante dans l'acné chez la femme adulte ( 72%) [98], ce qui était similaire à nos résultats (71,67%).

Sardana et al,[84] ont rapporté une hyperandrogénie biologique chez seulement 18,33% des femmes. Ce résultat contraste avec des études antérieures qui ont indiqué des taux hormonaux élevés chez une grande proportion de patientes adultes, comme Maneschi et al (70% [99]), Vexiau et al (86% [100]), Darley et al (76% [101]) ainsi que Slayden et al (55% [35]).

La variation des valeurs rapportées entre les études peut être expliquée par des variations dans la conception des études, le jour du test, les valeurs normatives, la valeur seuil de pointe et la sensibilité des kits utilisés pour tester les niveaux hormonaux [93].

La différence entre la proportion des patients présentant une hyperandrogénie clinique et une hyperandrogénie biochimique peut s'expliquer par le rôle significatif de l'hypersensibilité des organes terminaux [84][93].

Sardana et al, ont noté que les androgènes ovariens et surrénaux étaient significativement augmentés dans l'acné persistante [84]. Une analyse en sous-groupe des patients a révélé une augmentation du rapport LH: FSH, TT et 17OHP étaient fréquemment observées dans le groupe AP. La DHEAS a été significativement augmentée chez les patientes AP et suggère le rôle de la surrénale dans l'apparition

précoce de l'acné [102] . Nos résultats rejoignent ceux de la littérature, avec une prédominance des taux augmentés des hormones chez le groupe AP.

Le syndrome des ovaires polykystiques était plus élevé dans le groupe AP (57%), ce qui était significativement rapporté par Sardana et al [84]. Étant donné que les patientes atteintes de SOPK ont simultanément augmenté les taux de testostérone T et de DHEAS [24], cela pourrait être la cause principale de valeurs élevées chez les patientes souffrant d'acné persistante. Ainsi, ils ont comparé la prévalence du SOPK chez les femmes adultes atteintes d'acné présentant des caractéristiques d'excès d'androgènes dans le but de déterminer si d'autres causes endocrinologiques en dehors du SOPK jouent un rôle dans l'acné de la femme adulte . L'hyperréactivité des glandes surrénales est à la fois un facteur de risque et une constatation fréquente chez les patientes atteintes de SOPK, [103][104] et la concentration sérique de DHEAS est modérément élevée chez plus de la moitié des femmes atteintes de SOPK, [24].

Le niveau de DHEAS est également augmenté en cas de déficit en 21-hydroxylase [105], mais dans leur étude, Sardane et al ont objectivé un nombre significatif de patientes présentant des taux accrus de 17-OHP n'avaient pas de SOPK. Ce qui indique que les androgènes surrénaliens peuvent être une source d'hyperandrogénémie même en l'absence de l'hyperplasie congénitale de la surrénale dans l'acné chez la femme adulte [84].

Cela peut suggérer que ce groupe de patientes méritent une évaluation plus approfondie , notamment par le test de synacthene , le dosage des autres hormones ovariennes et surrénaliennes, et un suivi endocrinologique régulier, afin de dépister la source de cette hyperandrogénie.

## Limites de l'étude

La taille de l'échantillon nous a limité, ce qui a rendu la comparaison des 2 sous-groupes difficile tout en réduisant la puissance statistique et la capacité à généraliser les résultats.

La durée de l'étude nous a empêché de collecter d'élargir notre échantillon, notamment de détecter des changements chroniques des paramètres biologiques à long terme.

Des patientes ont été perdues de vue lors du suivi.

De plus, certaines hormones et tests biologiques, comme le test de synacthène et le rapport FSH/LH, n'ont pas été étudiés vu qu'ils nécessitent ainsi une collaboration avec d'autres disciplines, afin d'obtenir des preuves solides plus précises.

Il serait bénéfique d'entreprendre d'autres recherches avec des échantillons plus conséquents pour obtenir des résultats plus concluants.

## CONCLUSION

L'acné chez la femme adulte est un phénomène distinct et couramment observé en dermatologie, se différenciant nettement de l'acné chez l'adolescente, pouvant être associée à des caractéristiques hyperandrogéniques. Cette différence est remarquée non seulement dans sa manifestation clinique et ses origines, mais aussi dans sa tendance à persister et résister, parfois jusqu'à l'âge post-ménopausique.

Notre analyse révèle que l'acné persistante affiche des caractéristiques hyperandrogéniques marquées, avec des anomalies sous-jacentes des glandes surrénales et ovariennes, notamment le SOPK.

Il apparaît donc, que devant une acné persistante, il faut penser à rechercher une origine ovarienne pour déterminer la meilleure conduite thérapeutique, qui doit être instaurée le plus tôt possible afin d'éviter et contrôler les rechutes.

## ANNEXES

## Fiche d'exploitation

### ***ACNE HORMONALE***

**Buts :**

- ✓ Décrire et comparer le profil clinique et hormonal entre l'acné persistante et tardive.

**Identité du malade :**

- IP : .....
- N° Tel : .....
- Nom et prénom : .....
- Age : .....
- Profession : active  femme au foyer  étudiante
- Statut : célibataire  mariée
- Provenance : Rurale  Urbaine
- Niveau socio-économique : Bas  Moyen  Élevé
- Niveau scolaire : Aucun  Primaire  Secondaire  Universitaire

**Interrogatoire :**

- Age des ménarches : .....
- Age de début de l'acné : .....
- Acné : tardive  persistante
- Durée d'évolution : .....
- Cycle : Régulier  Irrégulier   
Aménorrhée  Spanioménorrhée  Dysménorrhée
- ATCD familiaux d'acné : Oui  Non
- ATCD toxiques : Tabagisme  Cannabisme  Alcoolisme
- ATCD Médicaux : Oui  Non  le(s)quel(s) : .....

## Acné hormonale : Profil clinico-biologique chez la femme adulte

---

- ATCD Chirurgicaux : Oui  Non  le(s)quel(s) : .....
- ATCD psychiatrique : Oui  Non
- Notion d'aggravation par exposition solaire : Oui  Non
- Notion d'aggravation par les menstruations : Oui  Non
- Habitudes alimentaires aggravantes :
  - ❖ Produits laitiers : Oui  Non  Si oui : Ecrémé  Entier
  - ❖ Alimentation riche en gras : Oui  Non
  - ❖ Aliments à index glycémique élevé : Oui  Non

**NB :** Aliments à index glycémique élevé : Pain blanc, le riz blanc, la pomme de terre, le glucose, les dattes, les confiseries, gâteaux et viennoiseries, la pastèque, potiron, carottes cuites, sodas et jus de fruits industriels, les barres chocolatées...

- Notion de prise médicamenteuse : Oui  Non 
  - Si oui : Durée ..... Dose.....
  - Hormonal : Oui  Non ,
  - Antidiabétique : Oui  Non
  - Glucocorticoïdes : Oui  Non
  - Anti tuberculeux : Oui  Non
  - Antidépresseurs : Oui  Non
- Notion de prise des WHEY PROTEINES « Suppléments contenant des protéines de lactosérum » : Oui  Non
- Application de produits cosmétiques : Oui  Non  Si oui, lequel.....
  - Clinique :
    - ✓ Poids : .....kgs
    - ✓ Taille: .....cm

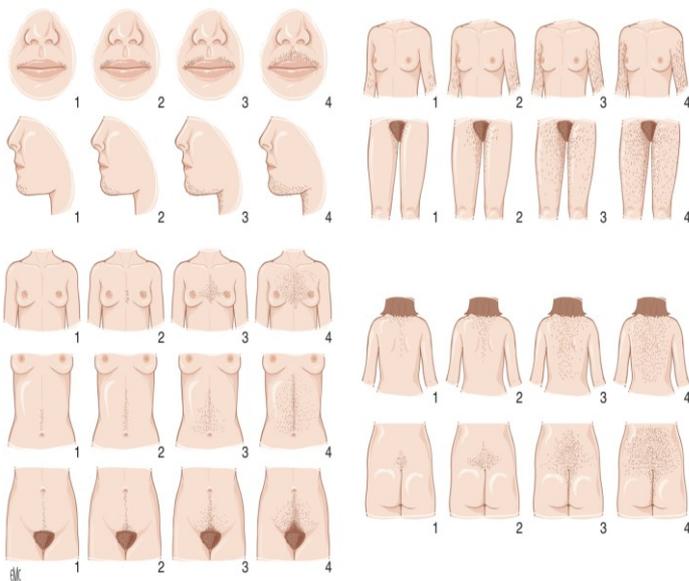
## Acné hormonale : Profil clinico-biologique chez la femme adulte

✓ IMC: .....

✓ Phototype: I  II  III  IV  V

✓ Hyperséborrhée : Oui  Non

✓ Hirsutisme: Oui  Non  , Si oui : stade : .....



limite supérieure de la normale à 7.  
**8 à 12** : hirsutisme modeste  
**13 à 18** : hirsutisme modéré  
**score > 19** : hirsutisme sévère.

Alopécie androgénogénétique : Oui  Non



Stade1



Stade2



Stade3

Classification Ludwig

Stade :

Pas d'AAG :

1:

2:

3:

✓ Type de lésion d'acné :

❖ Rétentionnelles : Comédons

Microkystes

❖ Inflammatoires : Papules

Pustules

Nodules et kystes inflammatoires

Sinus

✓ Cicatrices : Oui  Non

Type : atrophique : Oui  Non

En pic a glace ( en V ): Oui  Non

En wagon ( en U ) : Oui  Non

En pente douce : Oui  Non

Chéloïde : Oui  Non

Hypertrophique : Oui  Non

Macules pigmentées : Oui  Non

✓ Topographie : joue  front  menton  Cou  poitrine  Dos

Bras

⇒ Stade de sévérité de l'acné : Stade 1  Stade 2  Stade 3  Stade 4

Stade 5

Global Acne Evaluation (GEA)

0	Pas de lésion	Une pigmentation résiduelle et un érythème peuvent être présents
1	Pratiquement pas de lésion	Rares comédons ouverts ou fermés dispersés et rares papules
2	Légère	Facilement identifiable; moins de la moitié du visage est atteinte Quelques comédons ouverts ou fermés, et quelques papulo-pustules
3	Moyenne	Plus de la moitié de la surface du visage est atteinte Nombreuses papulopustules Nombreux comédons ouverts ou fermés. Un nodule peut être présent
4	Sévère	Tout le visage est atteint, couvert de nombreuses papulo-pustules, comédons ouverts ou fermés et rares nodules
5	Très sévère	Acné très inflammatoire recouvrant le visage avec des nodules



### Bilan :

✓ **Bilan hormonal** : Fait  Non fait  ,

✓ **Si non , pourquoi ? :**

- Cout :
- Non disponible :
- Autres :

✓ **Si oui : lequel :**

- SDHEA  ( .....)
- DHEA  ( .....)
- 17 hydroxy progestérone  ( .....)
- D4 épiandrosténédione  ( .....)
- Testostérone T  ( .....)
- Testostérone L  ( .....)
- FSH  ( .....)

- LH  ( .....)
- Prolactine  ( .....)
- ✓ **Bilan lipidique** : Fait  Non fait
- Si oui, cholestérol T  TG  HDL  LDL
- ✓ **Glycémie à jeun** :  ( .....)
- ✓ **Échographie pelvienne** : Oui  Non
- Nombre de kystes : .....
- Taille des kystes en mm : .....
- Volume des ovaires en ml : .....
- ✓ **SOPK** : Oui  Non
- ✓ **Test au synacthène** : fait Oui  Non
- ✓ **TDM abdominale** : faite Oui  Non  Résultats : .....
- ✓ **IRM pelvienne** : faite Oui  Non  Résultats : .....
- Traitement** :
- ✓ **Traitement local** : Oui  Non
- Rétinoïdes topiques
- Peroxyde de benzoyle
- Adapalène
- Adapalène + peroxyde de benzoyle
- AHA :
- Acide azélaïque
- Durée : 3 mois  6 mois  1 an
- ✓ **Traitement général** : Oui  Non
- Cyclines
- Isotrétinoïne

Oestroprogestatif

Acétate de cyprotérone ( DIANE, ANDRCURE )

Ethinylœstradiol ( JASMINE )

Spirolactone ( ALDACTONE )

Glucocorticoïdes

Metformine

Autres traitement :.....

○ Durée : 3 mois  6 mois  1 an

✓ Traitement physique : Oui  Non

Lumière bleue

Laser

Peeling

✓ Durée : 3 mois  6 mois  1 an

○ Effets secondaires du traitement : .....

○ Evolution après 3 mois : .....

○ Evolution après 6 mois : .....

## RÉSUMÉS

## Résumé

### Introduction :

L'acné féminine est une pathologie fréquente, qui survient le plus souvent chez les adolescents, et qui peut persister ou survenir à l'âge adulte. C'est une maladie multifactorielle dont les androgènes jouent un rôle crucial.

### Objectif de l'étude :

Décrire les profils cliniques et hormonaux des deux sous-types d'acné : persistante et tardive chez la femme adulte.

### Matériel et méthodes :

Il s'agit d'une étude descriptive rétro-prospective avec un recueil de données des patientes adultes acnéiques ayant des signes d'hyperandrogénie clinique et biologique, dont l'âge était supérieur à 25 ans, suivies en consultation spécialisée au service de Dermatologie du CHU Hassan II de Fès, de Janvier 2020 à Mars 2023.

Les patientes ont été divisées en deux groupes en fonction de l'âge d'apparition de l'acné : "acné persistante"(débutant à l'adolescence et se poursuivant à l'âge adulte) et "acné tardive" (apparaissant pour la 1ere fois au-delà de 25 ans). Un historique personnel détaillé a été recueilli, y compris les troubles de cycles, les antécédents d'un traitement hormonal reçu,

Un système global de classification de l'acné a été utilisé pour évaluer la gravité de l'acné.

On a inclu les patientes ayant une hyper androgénie clinique ( ayant une hyper séborrhée, l'hirsutisme, l'alopécie androgénique et des menstruations irrégulières), une hyper androgénie biochimique ( par élévation de l'une des 3 hormones : la testostérone T, les sulfates de déhydroépiandrostérone SDHEA et 17 hydroxy progestérone 17OHP). L'hirsutisme a été diagnostiqué par un score de Ferriman

Gallwey modifié de  $\geq 8$ . En outre, une échographie trans abdominale a été demandée chez toutes les patientes. Le SOPK a été diagnostiqué selon les critères de Rotterdam. La saisie des données recueillies sur des fiches d'exploitation était réalisée à l'aide du logiciel Excel, suivi de l'analyse descriptive et analytique à l'aide de test exact de Fisher dans le logiciel [SPSS 20.0, IBM Corp, Armonk, NY].

### Résultats :

Nous avons colligé 84 patientes, suivies pour une acné ayant des signes d'hyperandrogénie clinique ou biologique, dont 71 avaient une acné persistante et 13 une acné tardive.

L'âge moyen était de 26,85 ans. Des signes d'hyperandrogénie clinique étaient présents chez 72 femmes adultes soit 95%. Des antécédents de cycles menstruels irréguliers, d'hyperséborrhée, d'hirsutisme et d'alopécie androgénétique ont été retrouvés respectivement chez 64 (76 %), 71 (84 %), 48 (57%) et 4 (4%) des patientes. Le front était le siège le plus dominant chez les deux groupes (81 %). Le bilan hormonal a été réalisé chez 69 patientes, objectivant une augmentation de la Testostérone seulement chez 48 % du groupe d'acné persistante (AP), le 17-hydroxyprogestérone 17OHP a été élevé chez 47% du groupe AP contre 25% du groupe d'acné tardive (AT), par ailleurs, les sulfates de déhydroépiandrostérone SDHEA étaient élevés chez 32% du groupe AP contre 24% du groupe AT. L'échographie pelvienne a été réalisée chez 74 patientes objectivant un syndrome d'ovaire polykystique SOPK chez 49 patientes, dont 35 étaient du groupe AP. 46 de nos patientes ont été mises sous un traitement hormonal, dont 39 étaient sous Acétate de cyprotérone et 19 étaient sous Ethinylœstradiol+ Drospirénone, tandis que 17 ont été mise sous spironolactone.

### Discussion :

L'incidence de l'acné a augmenté chez les femmes au cours des dix dernières années, elle touche actuellement 20 à 30% des femmes adultes. La physiopathologie chez cette tranche d'âge se distingue de celle de l'adolescence par deux facteurs : hormonal et inflammatoire. Le facteur hormonal est caractérisé par des troubles hormonaux associés à des conséquences cliniques et biologiques. L'hyperandrogénie (HA) clinique a été définie par la présence d'une acné, d'une hyperséborrhée, d'un hirsutisme, d'une alopecie androgénétique et des cycles menstruels irréguliers. Alors que l'HA biochimique est caractérisée par des taux élevés de l'une des hormones: Testostérone ( $\geq 1,89$  nmol / l), DHEAS ( $> 2,75$   $\mu$ g / ml) et 17-hydroxyprogestérone 17OHP ( $< 1,3$  ng/ml). Nous avons pu révéler que l'HA clinique est courante chez la femme adulte à raison de 71,67%, ce qui était similaire aux résultats de l'étude d'Uysal et coll. Cependant, nous avons constaté que l'acné persistante est distinctement différente de l'acné tardive et qu'elle présente de profondes caractéristiques hyperandrogéniques notamment une augmentation des trois hormones : la Testostérone , la SDHEA et le 17OHP, tandis que chez le groupe d'acné tardive, une élévation que des SDHEA et 17OHP a été objective , par contre le taux de testostérone était normal ou à la limite supérieure, suggérant ainsi d'autres causes endocrinologiques en dehors du SOPK, nécessitant des investigations approfondies. Le syndrome des ovaires polykystiques était plus élevé dans le groupe acné persistant (56%) ce qui rejoint les résultats de Kabiri et al, méritant une thérapie à base des antiandrogènes.

**Conclusion :**

L'acné de la femme adulte peut être associée à des caractéristiques hyperandrogéniques. Nos données suggèrent que l'acné persistante est distinctement différente de l'acné tardive et qu'elle présente de profondes caractéristiques hyperandrogéniques. Devant une acné persistante, il faut penser à rechercher une origine ovarienne pour déterminer la meilleure conduite thérapeutique, qui doit être instaurée le plus tôt possible afin d'éviter et contrôler les rechutes.

## Abstract

### Introduction:

Adult female acne is a common condition that often occurs in adolescents and can persist or appear in adulthood. It is a multifactorial disease in which androgens play a pivotal role.

### Objective of the study:

To describe the clinical and hormonal profiles of the two sub-types of acne in adult women: persistent and late-onset.

### Materials and methods:

This is a retro-prospective descriptive study with data collection from adult acne patients showing signs of clinical and biological hyperandrogenism, aged over 25, seen in specialized consultations at the Dermatology Department of CHU Hassan II in Fès, from January 2020 to March 2023. Patients were divided into two groups based on the age of acne onset: "persistent acne" (starting in adolescence and continuing into adulthood) and "late-onset acne" (first appearing after the age of 25). A detailed personal history was collected, including menstrual irregularities and any prior hormonal treatments. A comprehensive acne classification system was employed to assess acne severity. Patients with clinical hyperandrogenism (exhibiting excessive sebum, hirsutism, androgenic alopecia, and irregular periods) and biochemical hyperandrogenism (with elevated levels of one of the three hormones: testosterone T, dehydroepiandrosterone sulfate DHEA-S, and 17-hydroxyprogesterone 17OHP) were included. Hirsutism was diagnosed with a modified Ferriman Gallwey score of  $\geq 8$ . Additionally, all patients underwent a transabdominal ultrasound. PCOS was diagnosed according to the Rotterdam criteria. Data collection sheets were processed

using Excel software, followed by descriptive and analytical analysis using Fisher's exact test in the software [SPSS 20.0, IBM Corp, Armonk, NY].

### **Results:**

We collected data from 84 patients, followed up for acne with signs of clinical or biological hyperandrogenism, of which 71 had persistent acne and 13 had late-onset acne. The average age was 26.85 years. Clinical hyperandrogenism was present in 72 adult women, accounting for 95%. A history of irregular menstrual cycles, excessive sebum, hirsutism, and androgenic alopecia were found in 64 (76%), 71 (84%), 48 (57%), and 4 (4%) of patients, respectively. The forehead was the dominant location in both groups (81%). Hormonal assessment was done in 69 patients, with elevated testosterone only in 48% of the persistent acne group, 17-hydroxyprogesterone 17OHP was high in 47% of the persistent acne group vs. 25% of the late-onset group, and dehydroepiandrosterone sulfate DHEA-S levels were high in 32% of the persistent acne group vs. 24% of the late-onset group. Pelvic ultrasound was done in 74 patients, revealing polycystic ovary syndrome PCOS in 49 patients, 35 of which were from the persistent acne group. 46 of our patients underwent hormonal treatment, with 39 on Cyproterone Acetate and 19 on Ethinyl Estradiol+Drospirenone, while 17 were on spironolactone.

### **Discussion:**

The incidence of acne has increased in women over the past ten years, currently affecting 20 to 30% of adult women. The pathophysiology in this age group differs from that of adolescents by two factors: hormonal and inflammatory. The hormonal factor is characterized by hormonal disorders associated with clinical and biological consequences. Clinical hyperandrogenism (HA) was defined by the presence of acne, excessive sebum, hirsutism, androgenic alopecia, and irregular menstrual cycles.

Whereas biochemical HA is characterized by elevated levels of one of the hormones: Testosterone ( $\geq 1.89$  nmol/l), DHEA-S ( $> 2.75$   $\mu\text{g/ml}$ ), and 17-hydroxyprogesterone 17OHP ( $< 1.3$  ng/ml). We found that clinical HA is common in adult women at a rate of 71.67%, which was similar to Uysal et al.'s study findings. However, we observed that persistent acne is distinctly different from late-onset acne, showing marked hyperandrogenic characteristics, especially an increase in the three hormones: Testosterone, DHEA-S, and 17OHP, while in the late-onset acne group, only DHEA-S and 17OHP were elevated, but testosterone levels were normal or on the higher limit, suggesting other endocrinological causes apart from PCOS, requiring in-depth investigations. Polycystic ovary syndrome was more prevalent in the persistent acne group (56%), which aligns with the results of Kabiri et al., warranting antiandrogen-based therapy.

### **Conclusion:**

Adult female acne can be associated with hyperandrogenic characteristics. Our data suggest that persistent acne is distinctly different from late-onset acne, exhibiting pronounced hyperandrogenic features. In cases of persistent acne, an ovarian origin should be considered to determine the best therapeutic approach, which should be initiated as early as possible to prevent and manage relapses.

## خلاصة

مقدمة:

حب الشباب عند النساء البالغات هو حالة شائعة تحدث غالبًا عند المراهقات ويمكن أن تستمر أو تظهر في

مرحلة البلوغ. إنه مرض متعدد العوامل تلعب فيه الأندروجينات دورًا محوريًا.

الهدف من الدراسة:

وصف الملامح السريرية والهرمونية لنوعين فرعيين من حب الشباب عند النساء البالغات:

مستمر ومتأخر الظهر.

المواد والأساليب:

هذه دراسة وصفية استباقية مع جمع البيانات من مرضى حب الشباب البالغين الذين يظهرون علامات فرط الأندروجين السريري والبيولوجي، الذين تزيد أعمارهم عن 25 عامًا ، والتي شوهدت في الاستشارات المتخصصة في قسم الأمراض الجلدية في مستشفى CHU الحسن الثاني في فاس ، من يناير 2020 إلى مارس 2023. المريضات تم تقسيمها إلى مجموعتين بناءً على عمر ظهور حب الشباب: "حب الشباب المستمر" (يبدأ في مرحلة المراهقة ويستمر حتى مرحلة البلوغ) و "ظهور حب الشباب المتأخر" (يظهر لأول مرة بعد سن 25). تم جمع تاريخ شخصي مفصل، بما في ذلك عدم انتظام الدورة الشهرية وأي علاجات هرمونية سابقة. تم استخدام نظام تصنيف شامل لحب الشباب لتقييم شدة حب الشباب. تم تضمين المريضات الذين يعانون من فرط الأندروجين السريري (يُظهر الزهم المفرط ، والشعرانية ، والثعلبية الأندروجينية ، وفترات غير منتظمة) وفرط الأندروجين الكيميائي الحيوي (مع مستويات مرتفعة من أحد الهرمونات الثلاثة: هرمون التستوستيرون T ، و dehydroepiandrosterone sulfate DHEA-S ، و hydroxyprogesterone 17OHP-17). تم تشخيص الشعرانية بدرجة 8 معدلة من قبل فيريمان غالوي. بالإضافة إلى ذلك ، خضعت جميع المريضات لفحص الموجات فوق الصوتية عبر البطن. تم تشخيص متلازمة تكيس المبايض وفقًا لمعايير روتردام. تمت معالجة أوراق جمع البيانات باستخدام برنامج Excel ، متبوعًا بتحليل الوصفي والتحليلي باستخدام اختبار Fisher الدقيق في البرنامج [SPSS 20.0 ، IBM Corp ، NY، Armonk].

نتائج:

جمعنا بيانات من 84 مريضة، تمت متابعتهم بحثًا عن حب الشباب بعلامات فرط الأندروجين السريري أو البيولوجي ، من بينهن 71 مصابة بحب الشباب المستمر و 13 مصابة بحب الشباب المتأخر. كان متوسط العمر 26.85 سنة. كان فرط الأندروجين السريري موجودًا عند 72 امرأة بالغة ، وهو ما يمثل 95٪. تم العثور على تاريخ من دورات الحيض غير المنتظمة ، والزهم المفرط ، والشعرانية ، والثعلبة الأندروجينية في 64 (76٪) ، 71 (84٪) ، 48 (57٪) ، 4 (4٪) من المريضات على التوالي. كانت الجبهة هي الموقع المهيمن في كلا المجموعتين (81٪). تم إجراء تقييم هرموني عند 69 مريضة ، مع ارتفاع هرمون التستوستيرون عند 48٪ فقط من مجموعة حب الشباب المستمرة ، وكان 17-هيدروكسي بروجسترون OHP17 مرتفعًا عند 47٪ من مجموعة حب الشباب المستمرة مقابل 25٪ من المجموعة المتأخرة الظهور ، وكبريتات ديهيدرو إيبي أندروستيرون DHEA كانت مستويات S-S مرتفعة عند 32٪ من مجموعة حب الشباب المستمرة مقابل 24٪ من مجموعة الظهور المتأخر. تم إجراء الموجات فوق الصوتية للحوض على 74 مريضة ، وكشف عن متلازمة تكيس المبايض عند 49 مريضة ، 35 منهن من مجموعة حب الشباب المستمر. خضعت 46 من مريضاتنا للعلاج الهرموني ، مع 39 منهن تناولوا سيبروتيرون أسيتات و 19 على إيثينيل استراديول + دروسبيرينون ، بينما تناولت 17 منهن سيبرونولاكتون.

مناقشة:

زاد معدل الإصابة بحب الشباب لدى النساء خلال السنوات العشر الماضية ، ويؤثر حاليًا على 20 إلى 30٪ من النساء البالغات. تختلف الفيزيولوجيا المرضية في هذه الفئة العمرية عن تلك الخاصة بالمراهقين بعاملين: هرموني والتهابي. يتميز العامل الهرموني بالاضطرابات الهرمونية المرتبطة بالعواقب السريرية والبيولوجية. تم تعريف فرط الأندروجين السريري (HA) من خلال وجود حب الشباب ، والزهم المفرط ، والشعرانية ، والثعلبة الأندروجينية ، وعدم انتظام الدورة الشهرية. بينما يتميز HA الكيميائي الحيوي بمستويات مرتفعة من أحد الهرمونات: التستوستيرون ( $\leq 1.89$  نانومول / لتر) ، DHEA-S ( $< 2.75$  ميكروغرام / مل) ، و 17 هيدروكسي بروجسترون OHP17 ( $> 1.3$  نانوغرام / مل). وجدنا أن HA السريري شائع عند النساء البالغات بمعدل 71.67٪ ، وهو ما كان مشابهًا لنتائج دراسة Uysal et al. ومع ذلك ، لاحظنا أن حب الشباب المستمر يختلف اختلافًا واضحًا عن ظهور حب الشباب المتأخر، حيث يظهر خصائص مفرطة الذكورة بشكل ملحوظ ، وخاصة زيادة في الهرمونات الثلاثة: التستوستيرون ، DHEA-S ، و OHP 17 ، بينما في مجموعة حب الشباب المتأخرة ، فقط DHEA-S كان S و OHP17 مرتفعين ، لكن مستويات هرمون

التستوستيرون كانت طبيعية أو كانت أعلى من الحد ، مما يشير إلى أسباب أخرى متعلقة بالغدد الصماء بصرف النظر عن متلازمة تكيس المبايض ، مما يتطلب تحقيقات متعمقة. كانت متلازمة المبيض المتعدد الكيسات أكثر انتشارًا في مجموعة حب الشباب المستمرة (56%) ، وهو ما يتوافق مع نتائج Kabiri et al. ، مما يستدعي علاجًا يعتمد على مضادات الأندروجين.  
خاتمة:

يمكن أن يرتبط حب الشباب عند الإناث البالغات بخصائص مفرطة الذكورة. تشير بياناتنا إلى أن حب الشباب المستمر يختلف اختلافًا واضحًا عن ظهور حب الشباب المتأخر ، حيث يُظهر سمات مفرطة الذكورة. في حالات استمرار حب الشباب ، ينبغي النظر في أصل المبيض لتحديد أفضل نهج علاجي ، والذي يجب أن يبدأ في أقرب وقت ممكن لمنع وإدارة الانتكاسات.

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. Chen, H.; Zhang, T.; Yin, X.; Man, J.; Yang, X.; Lu, M. Magnitude and temporal trend of acne vulgaris burden in 204 countries and territories from 1990 to 2019: An analysis from the Global Burden of Disease Study 2019. *Br. J. Dermatol.* 2022, 186, 673–683.
2. Lynn, D.; Umari, T.; Dellavalle, R.; Dunnick, C. The epidemiology of acne vulgaris in late adolescence. *Adolesc. Health Med. Ther.* 2016, 7, 13–25.
3. Preneau, S.; Dreno, B. Female acne—A different subtype of teenager acne? *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2012, 26, 277–282.
4. Seirafi H, Farnaghi F, Vasheghani-Farahani A, et al. Assessment of androgens in women with adult-onset acne. *Int J Dermatol.* 2007;46(11):1188–1191.
5. Preneau S, Dreno B. Female acne - a different subtype of teenager acne? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26: 277- 282.
6. Khunger N, Kumar C. A clinico-epidemiological study of adult acne: is it different from adolescent acne? *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2012;78(3):335–341.
7. Zouboulis CC. Acne as a chronic systemic disease. *Clin Dermatol.* 2014 May-Jun;32(3):389–96. doi: 10.1016/j.clindermatol.2013.11.005. Epub 2013 Nov 23. PMID: 24767186.
8. Rocha MA, Bagatin E. Adult-onset acne: prevalence, impact, and management challenges. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2018 Feb 1;11:59–69. doi: 10.2147/CCID.S137794. PMID: 29440921; PMCID: PMC5798558.
9. Histologie et histophysiologie de la peau et de ses annexes *Ann Dermatol Venereol* 2005;132:855–48
10. CRICKX B. Comprendre La Peau: Histologie et Histophysiologie de La Peau et de Ses Annexes.; 2015. <http://www.histo-moleculaire.com>.

11. Clayton RW, Langan EA, Ansell DM, de Vos IJHM, Göbel K, Schneider MR, Picardo M, Lim X, van Steensel MAM, Paus R. Neuroendocrinology and neurobiology of sebaceous glands. *Biol Rev Camb Philos Soc.* 2020 Jun;95(3):592–624. doi: 10.1111/brv.12579. Epub 2020 Jan 22. PMID: 31970855.
12. Piérard-Franchimont C, Piérard GE, Embryologique R. *Physiologie de La Sécrétion Sébacée Glande Sébacée.*; 1999.
13. Tan JKL, Stein Gold LF, Alexis AF, Harper JC. Current concepts in acne pathogenesis: Pathways to inflammation. *Semin Cutan Med Surg.* 2018;37(3 S):S60–S62. doi:10.12788/J.SDER.2018.024
14. Dréno B. Pathophysiology of acne. *Presse Medicale.* 2005;34(7):537– 539. doi:10.1016/S0755–4982(05)83968–5
15. Hommel L, Geiger JM, Harms M, Saurat JH. Sebum excretion rate in subjects treated with oral all-trans-retinoic acid. *Dermatology.* 1996;193(2):127–130. doi:10.1159/000246227
16. Hansted, Reymann. Cyproterone acetate in the treatment of acne vulgaris in adult females. *Dermatology.* 1982;164(2):117–126. doi:10.1159/000250077
17. Mango D, Ricci S, Manna P, Miggiano GAD, Serra GB. Clinical and hormonal effects of ethinylestradiol combined with gestodene and desogestrel in young women with acne vulgaris. *Contraception.* 1996;53(3):163–170. doi:10.1016/0010–7824(96)00005–4
18. Poinas A, Lemoigne M, le Naour S, et al. FASCE, the benefit of spironolactone for treating acne in women: study protocol for a randomized double-blind trial. *Trials.* 2020;21(1):571. doi:10.1186/s13063–020–04432–w.
19. Escobar-Morreale HF, Carmina E, Dewailly D, Gambineri A, Kelestimur F, Moghetti P et al. Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a

consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update* 2012;18:146–70.

20. Peigné, Maëli; Villers-Capelle, Anne; Robin, Geoffroy; Dewailly, Didier (2013). Hyperandrogénie féminine. *La Presse Médicale*, 42(11), 1487–1499. doi:10.1016/j.lpm.2013.07.016
21. Azziz R, Carmina E & Sawaya ME. Idiopathic hirsutism. *Endocrine Reviews* 2000; 21(4): 347–362.
22. Yildiz BO. Diagnosis of hyperandrogenism: clinical criteria. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2006 Jun;20(2):167–76. doi: 10.1016/j.beem.2006.02.004. PMID: 16772149.
23. Carmina E, Koyama T, Chang L et al. Does ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome? *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1992; 167(6): 1807–1812.
24. Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES et al. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004; 89(2): 453–462.
25. Carmina E, Rosato F, Janni A et al. Relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006; 91(1): 2–6.
26. Wendelin DS, Pope DN & Mallory SB. Hypertrichosis. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2003; 48(2): 161–179 [quiz 180–1].
27. Trueb RM. Causes and management of hypertrichosis. *American Journal of Clinical Dermatology* 2002; 3(9): 617–627.
28. Ferriman D & Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1961; 21: 1440–1447.

29. Kuhn BH. Male pattern alopecia and/or androgenic hirsutism in females. 3. Definition and etiology. *Journal of the American Medical Women's Association* 1972; 27(7): 357-364.
30. Sawaya ME. Clinical updates in hair. *Dermatologic Clinics* 1997; 15(1): 37-43.
31. Girman CJ, Hartmaier S, Roberts Jetal. Patient perceived importance of negative effects of androgenetic alopecia in women. *Journal of Women's Health and Gender-Based Medicine* 1999; 8(8): 1091-1095.
32. Ludwig E. Classification of the types of androgenetic alopecia (common baldness) occurring in the female sex. *The British Journal of Dermatology* 1977; 97(3): 247-254.
33. Pochi PE, Shalita AR, Strauss JS et al. Report of the consensus conference on acne classification, Washington, D.C., March 24 and 25, 1990. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1991; 24(3): 495-500.
34. Borgia F, Cannavo S, Guarneri F et al. Correlation between endocrinological parameters and acne severity in adult women. *Acta Dermato-Venereologica* 2004; 84(3): 201-204.
35. Slayden SM, Moran C, Sams Jr. W Metal. Hyperandrogenemia in patients presenting with acne. *Fertility and Sterility* 2001; 75(5): 889-892.
36. Stanczyk FZ. Diagnosis of hyperandrogenism: biochemical criteria. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2006 Jun;20(2):177-91.
37. Carmina E & Lobo RA. Hirsutism, alopecia and acne. In Becker KL (ed.) *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism*, 3rd edn. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2001, pp. 991-995.

38. Buster JE & Casson PR. DHEA: Biology and its therapeutic intervention. In Lobo RA, Kelsey J & Marcus R (eds.) Menopause: Biology and Pathobiology. San Diego: Academic Press, 2000, pp. 625-630.
39. Burger, HG. Androgen production in women. Fertil Steril 2002; 77 (supp 4) :S3-5
40. Orentreich N, Brind JL, Rizer RL, Vogelmann JH. Age changes and sex differences in serum dehydroepiandrosterone sulfate concentrations throughout adulthood. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81:1173-1178.
41. Longcope C. Adrenal and gonadal androgen secretion in normal females. J Clin Endocrinol Metab 1986; 15:213-227.
42. Klee GG, Heser DW. Techniques to measure testosterone in the elderly. Mayo Clin Proceed 2000; 75; S19-25.
43. J.C. Meunier / Immuno-analyse & Biologie spécialisée 20 (2005) 96-102.
44. Plymate S. Regulation of serum sex hormone binding globulin levels in PCOS. In : Azziz R, Nestler JE, Dewailly D eds. Androgen excess disorders in women. Philadelphia : Raven Press-Lippincott, 1997 :497-505.
45. Housman E, Reynolds RV. Polycystic ovary syndrome: a review for dermatologists: Part I. Diagnosis and manifestations. J Am Acad Dermatol. 2014 Nov;71(5):847.e1-847.e10; quiz 857-8. Sawaya ME, Price VH. Different levels of 5alpha-reductase type I and II, aromatase, and androgen receptor in hair follicles of women and men with androgenetic alopecia. J Invest Dermatol. 1997;109:296-300.
46. Moradi Tuchayi S, Makrantonaki E, Ganceviciene R, Dessinioti C, Feldman SR, Zouboulis CC. Acne vulgaris. Nat Rev Dis Primers. 2015 Sep 17;1:15029

47. Carmina E, Dreno B, Lucky WA, Agak WG, Dokras A, Kim JJ, Lobo RA, Ramezani Tehrani F, Dumesic D. Female Adult Acne and Androgen Excess: A Report From the Multidisciplinary Androgen Excess and PCOS Committee. *J Endocr Soc.* 2022 Feb 6;6(3):bvac003. doi: 10.1210/jendso/bvac003. Erratum in: *J Endocr Soc.* 2023 Jan 24;7(3):bvad006. PMID: 35155970; PMCID: PMC8826298.
48. Sawaya ME, Price VH. Different levels of 5alpha-reductase type I and II, aromatase, and androgen receptor in hair follicles of women and men with androgenetic alopecia. *J Invest Dermatol.* 1997;109:296-300.
49. Del Rosso JO, Kircik LH, Stein Gold L, Thiboutot D. Androgens, androgen receptors, and the skin: from the laboratory to the clinic with emphasis on clinical and therapeutic implications. *J Drugs Dermatol.* 2020;19:30-35.
50. Thiboutot D, Gilliland K, Light J, Lookingbill D. Androgen metabolism in sebaceous glands from subjects with and without acne. *Arch Dermatol.* 1999;135:1041-1045.
51. Dréno B. Physiopathologie de l'acné [Pathophysiology of acne]. *Presse Med.* 2005 Apr 9;34(7):537-9. French. doi: 10.1016/s0755-4982(05)83968-5. PMID: 15903012.
52. Carmina E. Cutaneous manifestations of polycystic ovary syndrome. *Curr Opin Endocrinol Metab Res.* 2020;12:49-52.
53. Zouboulis CC, Eady A, Philpott M, Goldsmith LA, Orfanos C, Cunliffe WC, et al. (2005) What is the pathogenesis of acne? *Exp Dermatol* 14:143-52
54. Zouboulis CC. Endocrinology and immunology of acne: Two sides of the same coin. *Exp Dermatol.* 2020;29(9):840-859. doi:10.1111/EXD.14172

55. Knaggs HE, Hughes BR, Morris C, Wood EJ, Holland DB, Cunliffe WJ (1994) Immunohistochemical study of desmosomes in acne vulgaris. *Br J Dermatol* 130:731-7.
56. Gingras S, Turgeon C, Brochu N, Soucy P, Labrie F, Simard J (2003) Characterization and modulation of sex steroid metabolizing activity in normal human keratinocytes in primary culture and HaCaT cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 87:167-79.
57. Thiboutot D (2004) Regulation of human sebaceous glands. *J Invest Dermatol* 123:1-12.
58. Kurokawa I, Danby FW, Ju Q, Wang X, Xiang LF, Xia L, et al. (2009) New developments in our understanding of acne pathogenesis and treatment. *Exp Dermatol* 18:821-32.
59. Jeremy AH, Holland DB, Roberts SG, Thomson KF, Cunliffe WJ (2003) Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. *J Invest Dermatol* 121:20-7.
60. Tian-Xin Cong<sup>1</sup> · Dan Hao<sup>1</sup> · Xiang Wen<sup>1</sup> · Xiao-Hua Li<sup>1</sup> · Gu He<sup>2</sup> · Xian Jiang (2019). From pathogenesis of acne vulgaris to anti-acne agents. Springer. *Archives of Dermatological Research*
61. Holzmann R, Shakery K. Postadolescent acne in females. *Skin Pharmacol Physiol*. 2014;27 Suppl 1:3-8. doi: 10.1159/000354887. Epub 2013 Nov 13. PMID: 24280643.
62. Skroza N, Tolino E, Mambrin A, Zuber S, Balduzzi V, Marchesiello A, Bernardini N, Proietti I and Potenza C: Adult acne versus adolescent acne. *J Clin Aesthet Dermatol* 11: 21-25, 2018.

63. Dreno B. Treatment of adult female acne: a new challenge. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29 (Suppl 5): 14-9.
64. Khunger N, Mehrotra K. Menopausal Acne – Challenges And Solutions. *Int J Womens Health*. 2019 Oct 29;11:555-567. doi: 10.2147/IJWH.S174292. PMID: 31754313; PMCID: PMC6825478.
65. Nast A, Dreno B, Bettoli V et al. European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne-update 2016. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30: 1261-8.
66. Tanghetti EA, Kawata AK, Daniels SR et al. Understanding the burden of adult female acne. *J Clin Aesthet Dermatol* 2014; 7(2): 22-30.
67. Stoll S, Shalita AR, Webster GF et al. The effect of the menstrual cycle on acne. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45(6): 957-60.
68. Salvaggio HL, Zaenglein AL. Examining the use of oral contraceptives in the management of acne. *Int J Womens Health* 2010; 2: 69-76.
69. Callender VD, Alexis AF, Daniels SR et al. Racial differences in clinical characteristics, perceptions and behaviors, and psychosocial impact of adult female acne. *J Clin Aesthet Dermatol* 2014; 7(7): 19-31.
70. Auffret N, Claudel JP, Leccia MT, Poli F, Farhi D, Dréno B. AFAST – Adult Female Acne Scoring Tool: an easy-to-use tool for scoring acne in adult females. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016 May;30(5):824-8.
71. Falcone D, Richters RJ, Uzunbajakava NE et al. Sensitive skin and the influence of female hormone fluctuations: results from a cross-sectional digital survey in the Dutch population. *Eur J Dermatol* 2017; 27(1): 42-8.
72. Zeichner J. Evaluating and treating the adult female patient with acne. *J Drugs Dermatol*. 2013; 12(12):1418-27.

73. Beatriz M; Ivonise F, Acne in adult women: a review for the daily clinical practice. DOI: <https://doi.org/10.5935/scd1984-8773.2015731680>
74. Balem EMF, Dardes RCM, Carneiro ALB, Haidar MA. The effectiveness of the levonorgestrel-releasing intrauterine system for hormone replacement therapy in the peri and postmenopausal women. *Femina*. 2010;38(3): 141-146.
75. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2004;81(1):19-25.
76. Thiboutot D, Chen W. Update and future of hormonal therapy in acne. *Dermatology*. 2003;20(1):57-67.
77. Azarchi S, Bienenfeld A, Lo Sicco K, Marchbein S, Shapiro J, Nagler AR. Androgens in women: Hormone-modulating therapies for skin disease. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Jun;80(6):1509-1521. doi: 10.1016/j.jaad.2018.08.061. Epub 2018 Oct 10. PMID: 30312645.
78. Preneau S, Dessinioti C, Nguyen JM, Katsambas A, Dréno B. Predictive markers of response to isotretinoin in female acne. *Eur J Dermatol*. 2013; 23(4):478-86.
79. Johnson NP. Metformin use in women with polycystic ovary syndrome. *Ann Transl Med*. 2014; 2(6):56.
80. Brynhildsen J. Combined hormonal contraceptives: prescribing patterns, compliance, and benefits versus risks. *Ther Adv Drug Set*. 2014; 5(5): 201-13.
81. George RM, Sridharan R. Factors aggravating or precipitating acne in Indian adults: a hospital-based study of 110 cases. *Indian J Dermatol*. 2018;63(4):328-331.

82. Dréno B, Thiboutot D, Layton AM, et al. Large-scale international study enhances understanding of an emerging acne population: adult females. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(6):1096-1106.
83. di Landro A, Cazzaniga S, Cusano F, et al. Adult female acne and associated risk factors: results of a multicenter case-control study in Italy. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(6):1134-1141.
84. Sardana K, Bansal P, Sharma LK, Garga UC, Vats G. A study comparing the clinical and hormonal profile of late onset and persistent acne in adult females. *Int J Dermatol*. 2020;59(4):428-433.
85. Chlebus E, Chlebus M. Factors affecting the course and severity of adult acne. Observational cohort study. *J Dermatol Treat*. 2017;28(8):737-744.
86. Kaminsky A, Florez-White M, Bagatin E, Arias MI, Iberian Latin American acne studies group (GILEA-Grupo Ibero-Latinoamericano de Estudio del acne). Large prospective study on adult acne in Latin America and the Iberian Peninsula: risk factors, demographics, and clinical characteristics. *Int J Dermatol*. 2019; 58(11):1277-1282.
87. Böhm M, Wolff I, Scholzen TE, et al.  $\alpha$ -Melanocyte-stimulating Hormone Protects from Ultraviolet Radiation-induced Apoptosis and DNA Damage. *Journal of Biological Chemistry*. 2005;280(7):5795- 5802. doi:10.1074/jbc.M406334200
88. Sardana K, Sharma RC, Sarkar R. Seasonal variation in acne vulgaris-myth or reality. *J Dermatol* 2002; 29: 484-488.
89. Suh DH, Kwon TE, Youn JI. Changes of comedonal cytokines and sebum secretion after UV irradiation in acne patients. *Eur J Dermatol* 2002; 12: 139-144.

90. Poli F, Dreno B, Verschoore M. An epidemiological study of acne in female adults: results of a survey conducted in France. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2001;15(6):541–545.
91. Marks R. Acne and its management beyond the age of 35 years. *Am J Clin Dermatol.* 2004;5(6):459–462.
92. Bagatin E, Freitas THPD, Rivitti-Machado MC, Ribeiro BM, Nunes S, Rocha MADD. Adult female acne: a guide to clinical practice. *An Bras Dermatol.* 2019;94(1):62–75.
93. Branisteanu DE, Toader MP, Porumb EA, Serban IL, Pinzariu AC, Branisteanu CI, Vicovan A, Dimitriu A, Fartusnic IA, Boda D, Branisteanu DC, Brihan I, Nicolescu AC. Adult female acne: Clinical and therapeutic particularities (Review). *Exp Ther Med.* 2022 Feb;23(2):151. doi: 10.3892/etm.2021.11074. Epub 2021 Dec 16. PMID: 35069832; PMCID: PMC8753972.
94. Bansal P, Sardana K, Sharma L, Garga UC, Vats G. A prospective study examining isolated acne and acne with hyperandrogenic signs in adult females. *J Dermatol Treat.* 2021;32(7):752–755.
95. Capitanio B, Sinagra JL, Bordignon V, Cordiali Fei P, Picardo M, Zouboulis CC. Underestimated clinical features of postadolescent acne. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63(5):782–788.
96. Cunha MG, Martins CP, M Filho CDA, et al. Acne in adult women and the markers of peripheral 3 alpha-diol G activity. *J Cosmet Dermatol.* 2016;15(4):330–334.
97. Lobo RA, Paul WL, Goebelsmann U. Dehydroepiandrosterone sulfate as an indicator of adrenal androgen function. *Obstet Gynecol* 1981; 57: 69–73.
98. Uysal G, Sahin Y, Unluhizarci K, et al. Is acne a sign of androgen excess disorder or not? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017; 211: 21–25.

99. Maneschi F, Noto G, Pandolfo MC, et al. Androgenic evaluation of women with late-onset or persistent acne. *Minerva Ginecol* 1989; 41: 99-103.
100. 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: 279-283.
101. Darley CR, Kirby JD, Besser GM, et al. Circulating testosterone, sex hormone binding globulin and prolactin in women with late onset or persistent acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1982; 106: 517-522.
102. Sahmay S, Aydin Y, Oncul M, et al. Diagnosis of polycystic ovary syndrome: AMH in combination with clinical symptoms. *J Assist Reprod Genet* 2014; 31: 213-220.
103. Yildiz BO, Azziz R. The adrenal and polycystic ovary syndrome. *Rev Endocr Metab Disord* 2007; 8: 331-342.
104. Carmina E, Dewailly D, Escobar-Morreale HF, et al. Non-classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency revisited: an update with a special focus on adolescent and adult women. *Hum Reprod Update* 2017; 23: 580-599.
105. Carmina E. Ovarian and adrenal hyperandrogenism. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1092: 130-137.