

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année : 2019

N° 2019-107

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Spécialité Dermatologie et Vénérologie

par

Solène TREMOUREUX

Née le 01/08/1991 à Croix

Présentée et soutenue publiquement le 05/07/2019

Profil clinico-biologique et phylotype de *Cutibacterium acnes* : à propos de 15 cas d'acné fulminans

Présidente et directrice de thèse : Madame le Professeur Brigitte DRENO

COMPOSITION DU JURY

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

Membres du jury :

Madame Le Professeur Brigitte DRENO

Monsieur Le Professeur David BOUTOILLE

Monsieur Le Docteur Stéphane CORVEC

Monsieur Le Docteur Amir KHAMMARI

REMERCIEMENTS

A Madame le Professeur Brigitte DRENO,

Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse et êtes à l'origine de son sujet. Je vous remercie d'avoir su me guider dans ce travail comme dans celui de mon mémoire, de votre soutien et disponibilité. Je vous remercie également pour le savoir que vous m'avez transmis dans cette belle spécialité qu'est la dermatologie au cours de ces quatre années d'internat, notamment grâce à votre expertise dans les domaines de l'onco-dermatologie et de l'acné. Recevez ici toute ma reconnaissance et l'expression de mon plus profond respect.

A Monsieur le Professeur David BOUTOILLE,

Vous avez accepté de juger ce travail et me faites l'honneur de participer au jury de cette thèse. Veuillez trouver ici l'expression de mes respectueux remerciements.

A Monsieur le Docteur Stéphane CORVEC,

Vous me faites l'honneur de siéger à mon jury de thèse. Je vous remercie de votre implication dans la réalisation de ce travail et de vos conseils qui m'ont été d'une grande aide.

A Monsieur le Docteur Amir KHAMMARI,

Vous me faites l'honneur de participer à mon jury de thèse. Vos remarques et suggestions ont participé à l'amélioration de ce manuscrit. Soyez assuré de ma profonde gratitude.

A tous les médecins du service de dermatologie de Nantes, pour votre présence, votre soutien, votre enseignement enthousiaste, humain et votre bienveillance. Merci pour tout ce que vous m'avez appris au long de mes années d'internat.

A Marie-Ange, pour ton aide précieuse dans ce travail de thèse.

A la team 2014, Diane et Sarah, pour votre aide inestimable dans les modalités pratiques pour rendre cette thèse depuis l'autre bout de la France, et surtout pour cette grande amitié tissée depuis nos premiers pas d'internes, qui perdurera sans aucun doute de très nombreuses années !

A tous mes co-internes de dermato, passés et actuels, qui vont me manquer Charlotte, Barbara, Édouard, Marion, Cécile F., Louise, Justine, Maxence, Anouk, Clémence, Cécile J., Perrine, Camille S., Camille B., Eve, Fanny, Romain, Clément ... merci pour cette bonne ambiance au quotidien, ces soirées et tous ces moments passés ensemble !

A mes co-externes Lillois, Charlotte, Justine, Régis, mes sous-colleurs favoris Justine et Ben, et tous les autres, pour ces belles années d'externat et tous ces souvenirs impérissables.

A Constance et Adeline, les best témoins, merci pour votre soutien et votre amitié depuis plus de 10 ans.

A toute ma famille, en particulier Stef, Théo, Ron, Malo et mes grand-parents, pour votre présence bienveillante, votre soutien et votre amour.

A mon mari, Maxime, merci pour ton soutien inébranlable, ta présence quotidienne à mes côtés malgré ces longues années de distance désormais derrière nous, ainsi que pour cette belle famille que nous sommes en train de construire.

Et pour terminer, à mes parents, qui m'ont tout appris et apporté au quotidien tout au long de ma vie amour, générosité, bienveillance. Merci de m'avoir supportée en P1, soutenue toutes ces années et enfin de m'avoir permis de devenir la femme que je suis aujourd'hui ! Merci.

LISTE DES ABBREVIATIONS

AF : Acné Fulminans

AF-SS: acne fulminans with systemic symptoms

AF-WOSS: acne fulminans without systemic symptoms

AINS : Anti inflammatoire non stéroïdien

CRP : C-Reactive Protéine

ECLA : Échelle de Cotation des Lésions d'Acné

GEA : Global Acne Evaluation

HLA : Human Leucocyte Antigen

IIAF-SS: isotretinoïn-induced acne fulminans with systemic symptoms

IIAF-WOSS: isotretinoïn-induced acne fulminans without systemic symptoms

IL-1: Interleukin-1

IL-17 : Interleukin-17

PAPA: Pyogenic Arthritis, Pyoderma gangrenosum and Acne

PAPASH: Pyogenic Arthritis, Pyoderma gangrenosum, Acne, and Hidranitis Suppurative

PASH: Pyoderma gangrenosum, Acne, and Hidranitis Suppurative

MLST : Multi Locus Sequence Typing

SAPHO: Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis, and Osteitis

SLST : Single Locus Sequence Typing

Table des matières

<i>PARTIE 1 : INTRODUCTION</i>	7
Contexte et terminologie actuelle	7
Épidémiologie	8
Présentation clinique et paraclinique	8
Pathologies associées	10
Physiopathologie	11
<i>Cutibacterium acnes</i>	12
Traitement	13
Corticothérapie et Isotrétinoïne	14
Antibiotiques	14
Biothérapies	15
Thérapies alternatives	15
Traitement local	15
Traitement préventif	16
Objectifs	16
<i>PARTIE 2 : ARTICLE ORIGINAL *</i>	17
<i>PARTIE 3 : CONCLUSION</i>	42
<i>PARTIE 4 : REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</i>	44

PARTIE 1 : INTRODUCTION

Contexte et terminologie actuelle

L'acné fulminans (AF) est une variante d'acné inflammatoire très sévère extrêmement rare. Cette entité a été décrite initialement en 1959 par Burns et Colville (1), qui ont rapporté le cas d'une acné conglobata avec septicémie chez un adolescent de 16 ans. Puis, en 1971, Kelly et Burns (2) ont décrit 2 patients avec un syndrome nommé « acné conglobata aigüe fébrile ulcéralive avec polyarthralgies ». Ce syndrome incluait l'apparition aigüe de lésions ulcérées d'acné conglobata sans lésion rétentionnelle, associées à de la fièvre, des polyarthralgies, l'échec d'un traitement usuel par antibiothérapie ainsi qu'une réponse favorable à la corticothérapie. En 1975, Plewig et Kligman (3) ont finalement nommé cette pathologie "acné fulminans" décrivant l'apparition brutale de la pathologie.

Récemment, le spectre de l'AF s'est étendu avec la description d'une forme purement cutanée, dénuée de symptôme systémique et de syndrome inflammatoire, initialement dénommée « pseudo acné-fulminans » ou « acné fulminans sine fulminans » (4).

En 2017, une nouvelle terminologie a été proposée par Greywal et al. (5) (table 1), déclinant l'AF en 4 catégories :

- AF avec atteinte systémique (*AF with systemic symptoms, AF-SS*)
- AF sans atteinte systémique (*AF without systemic symptoms, AF-WOSS*)
- AF déclenchée par l'Isotrétinoïne avec atteinte systémique (*Isotretinoin-induced AF with systemic symptoms, IIAF-SS*)
- AF déclenchée par l'Isotrétinoïne sans atteinte systémique (*Isotretinoin-induced AF without systemic symptoms, IIAF-WOSS*).

Cette classification permet de catégoriser l'AF en fonction, d'une part de la présence ou non de signes systémiques, et d'autre part de son induction ou non par l'Isotrétinoïne. En effet, l'AF peut être déclenchée par l'Isotrétinoïne chez des patients atteints d'acné sévère, en particulier quand le traitement est initié à fortes doses. Cette forme n'a alors généralement pas d'atteinte systémique mais les lésions sont souvent sévères.

Terminologie	Définition
AF avec signes systémiques	- Poussée aiguë d'acné inflammatoire avec érosions +/- croûtes, ulcérations, nodules hémorragiques, accompagnée de signes systémiques (fièvre, malaise, arthralgies, érythème noueux et hyperleucocytose) - Anomalies biologiques pouvant inclure : anémie, hyperleucocytose, élévation de la vitesse de sédimentation et C-reactive protein - Anomalies radiologiques : lésions osseuses ostéolytiques (classiquement au niveau du sternum, des clavicules, des articulations sacro-iliaques et/ou des hanches)
AF sans signe systémique	- Poussée aiguë d'acné inflammatoire avec érosions +/- croûtes, ulcérations, nodules hémorragiques, sans signe systémique
AF avec signes systémiques induite par l'Isotrétinoïne	- Forme d'AF induite par l'Isotrétinoïne avec signes systémiques (exceptionnellement induite par la testostérone, les stéroïdes anabolisants ; forme moins fréquente que l'AF induite sans signe systémique)
AF sans signe systémique induite par l'Isotrétinoïne	- Forme d'AF induite par l'Isotrétinoïne sans signe systémique (exceptionnellement induite par la testostérone, les stéroïdes anabolisants ; forme la plus fréquente d'AF)

Table 1. Terminologie de l'AF et définition, traduite selon Greywal et al. (5)

Épidémiologie

Bien que l'acné soit une pathologie ubiquitaire, l'AF en revanche est rarement reportée, avec environ 200 cas documentés dans la littérature (6–11). L'incidence des publications a diminué progressivement depuis sa première description jusque dans les années 2010, pouvant traduire une plus faible occurrence des formes sévères avec signes systémiques. Certains ont émis l'hypothèse que le diagnostic était fait de façon plus précoce, empêchant l'évolution vers une réelle forme fulminante (7). En revanche, IIAF-WOSS apparaît avec une fréquence en augmentation, en lien avec une utilisation plus fréquente de l'Isotrétinoïne.

Présentation clinique et paraclinique

Classiquement, l'AF se présente chez l'adolescent de sexe masculin, de 13 à 22 ans, plus communément chez les caucasiens (5–7,10). Son incidence semble moindre chez les descendants d'Asie de l'Est, tel que les Japonais, qui ont des formes plus modérées (7).

L'AF se manifeste, la plupart du temps chez des patients présentant une acné légère à modérée, par l'apparition brutale de lésions cutanées très inflammatoires, pustuleuses, ulcérées, croûteuses, nodulaires, parfois hémorragiques. Les lésions sont extrêmement douloureuses. L'atteinte déborde en général le territoire touché par l'acné préexistante et concerne le visage, la face antérieure du thorax, les épaules, le dos. L'évolution se fait avec des lésions suppuratives laissant des ulcérations à base de débris nécrotiques. Les comédons ouverts et fermés sont inconstants (7).

Un cortège de symptômes peut accompagner l'atteinte cutanée : fièvre, asthénie, amaigrissement, myalgies diffuses, arthralgies voire arthrites des grosses articulations. Plus rarement, d'autres symptômes peuvent être associés : érythème noueux et hépatosplénomégalie (12). Une atteinte osseuse, sous la forme d'une ostéomyélite aseptique peut être présente, notamment au niveau du sternum ainsi que des clavicules (13).

L'évolution tend à être prolongée pendant plusieurs mois, avec une guérison très lente, toujours au prix de cicatrices atrophiques ou hypertrophiques.

L'utilisation de stéroïdes anabolisants et un taux de testostérone élevé sont des facteurs de risque connus d'AF (14–16). Des antibiotiques (tétracycline, érythromycine et pristinamycine) ont occasionnellement été mentionnés comme facteur déclenchant chez certains patients (10,11,17). Dans les cas d'AF induite par l'Isotrétinoïne, les facteurs de risque connus sont : des doses d'Isotrétinoïne à l'initiation plus importantes et la présence de macrocomédons (4). L'AF a également été reportée en association avec des syndrome de Marfan, syndrome de Klinefelter, syndrome de Kallman, ainsi qu'hyperplasie congénitale des surrénales (18–20).

Sur le plan biologique, des anomalies peuvent être observées, inconstantes, telles que : hyperleucocytose, polynucléose neutrophile, élévation de la C-Reactive Protéine (CRP), thrombocytose, anémie normochrome normocytaire, augmentation des enzymes hépatiques. Une réaction leucémoïde avec taux de leucocytes jusqu'à 30 000/mm³ peut être observée (21). Deux patients ont été rapportés présentant 0.5–1.5% de myéloblastes, promyélocytes et myélocytes (22). Le facteur rhumatoïde et les anticorps anti-nucléaires sont habituellement négatifs. Les anticorps antistreptococciques et anti-staphylolysines sont habituellement

normaux. Des complexes immuns circulants ont été retrouvés chez des patients présentant une AF associée à un érythème noueux (17,18).

Les cultures bactériologiques sanguines, de liquides articulaires et prélèvement osseux sont habituellement négatifs, bien qu'un patient présentant une AF a été décrit avec une culture de prélèvement osseux identifiant *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*) (24).

Histologiquement, la phase initiale d'une pustule montre un infiltrat neutrophilique intense avec quelques histiocytes, avec destruction des parois folliculaires et glandes sébacées (7). L'épiderme devient nécrotique secondairement aux vaisseaux thrombotiques hyalinisés, avec saignement profus. A ce stade, la nécrose cutanée est entourée d'un infiltrat mixte granulomateux et lymphocytaire. A un stade plus tardif, on observe un épiderme acantholytique régénéré, le derme contient un infiltrat cellulaire mixte dense, une hyperplasie vasculaire et nombreuses cellules fibroblastiques étoilées. En contraste avec l'acné conglobata, les larges kystes non inflammés et comédons poly-poreux sont absents.

Pathologies associées

L'AF peut être associée à des syndromes auto-inflammatoires, tels que les syndromes SAPHO, PAPA, PASH et PAPASH, pathologies partageant les atteintes articulaires et acné sévère.

Le syndrome SAPHO (*synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis*) a été décrit initialement en 1987 et a été principalement associé avec une hyperostose du thorax antérieur, des anomalies cutanées telles que pustulose palmo-plantaire, psoriasis, hidradénite suppurée, acné conglobata et acné fulminans. Dans une large série de cas, seuls 18% des patients présentaient une acné (25).

Le syndrome PAPA (*pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne*) est une pathologie autosomique dominante qui se présente dans l'enfance par une atteinte pauc-articulaire périphérique se résolvant habituellement à la puberté lorsque l'acné sévère apparaît (26).

Le syndrome PASH (*Pyoderma gangrenosum, Acne, and Hidranitis Suppurative*) inclue pyoderma gangrenosum, acné et hidradénite suppurée. En complément aux symptômes précédents, le syndrome PAPASH (*Pyogenic Arthritis, Pyoderma gangrenosum, Acne, and Hidranitis Suppurative*) est également associé à une arthrite pyogène.

Physiopathologie

L'acné est une dermatose inflammatoire chronique commune, qui affecte approximativement 85% de la population (27). Son étiologie est multifactorielle, avec trois facteurs majeurs jouant un rôle clé : une influence hormonale aux androgènes avec hyperséborrhée, des anomalies de la prolifération et de la différenciation kératinocytaire au niveau du canal infundibulaire et une colonisation cutanée par *C. acnes* (28,29). Ces dernières années, deux nouveaux facteurs ont été mis en évidence dans le développement de l'acné : l'activation anormale de l'immunité innée qui induit la libération de différents médiateurs de l'inflammation au niveau du follicule et du derme adjacent, ainsi que le déséquilibre du microbiote cutané, qui conduit à la production de signaux pro-inflammatoires capables d'alerter les effecteurs immunitaires cutanés (29,30).

Dans l'acné fulminans cependant, cinquante ans après sa description, la séquence d'évènements menant à cette forme d'acné inflammatoire explosive reste encore obscure. Plusieurs théories ont été formulées, évoquant notamment une étiologie auto-immune, auto-inflammatoire ou encore génétique.

Une théorie ferait intervenir une réaction immunologique exagérée à l'encontre du *C. acnes* sur un terrain génétiquement prédisposé (31). Le contact massif du système immunologique avec les antigènes de *C. acnes* et/ou les substances chimio-attractantes sécrétées par *C. acnes* pourrait survenir après une fragilité des canaux épithéliaux pilosébacés induite par l'Isotrétinoïne (7). Une autre théorie implique un changement d'activité des neutrophiles génétiquement déterminé, avec une hyperréactivité aux chimio-attractants en lien avec une diminution de la phagocytose de *C. acnes* (7). La destruction de *C. acnes* donnerait lieu à la libération d'un ou plusieurs médiateurs, induisant une chimiotaxie des neutrophiles, pouvant être responsable de poussées précoces observées sous traitement par Isotrétinoïne, cette réaction pouvant être exagérée dans les poussées sévères. D'autre part, l'Isotrétinoïne

induit fréquemment une poussée inflammatoire en début de traitement. Dans la phase initiale, le traitement peut en effet exacerber, par le biais d'un amorçage pro-inflammatoire des neutrophiles, certains processus inflammatoires de l'acné médiés par les neutrophiles (32). Par conséquent, il est possible que l'étendue de l'inflammation induite par l'Isotrétinoïne, ou la réponse du patient à celle-ci, puisse expliquer le développement de l'AF induite par l'Isotrétinoïne. De plus, de nombreuses cytokines sont présentes dans les sébocytes. L'apoptose aiguë d'un grand nombre de sébocytes lors d'un traitement par Isotrétinoïne entraîne probablement la libération de cytokines dans le derme, ce qui entraîne une intensification de l'inflammation (5).

Un taux de testostérone élevé peut jouer un rôle important dans la physiopathologie de l'AF. Plusieurs cas d'AF ont été décrits chez des patients traités par testostérone ou dans le cadre de la prise de stéroïdes anabolisants (14,15,19). Les taux de testostérone s'élèvent de manière physiologique pendant la puberté. De fortes doses d'androgènes ou de stéroïdes anabolisants augmentent le taux de testostérone libre dans le sang mais également dans la peau, et pourraient activer les récepteurs androgéniques cutanés. L'AF a notamment été décrite chez des jumeaux traités par testostérone dans le cadre d'un syndrome de Kallman, sous-tendant l'implication d'un facteur génétique (19). Une large étude réalisée sur des jumeaux, monozygotes ou dizygotes, a montré que 81% des variations de l'acné était attribuables aux facteurs génétiques cumulatifs (33). Dans l'AF spécifiquement, plusieurs cas ont été rapportés chez des jumeaux (19,34,35), et fratries avec phénotype HLA identique, en faveur de facteurs génétiques et héréditaires.

Cutibacterium acnes

Un acteur majeur et incontournable dans l'acné est la bactérie *C. acnes* (anciennement *Propionibacterium acnes*). C'est une bactérie gram positive, habituellement trouvée dans le follicule pilo-sébacé. *C. acnes* utilise principalement les lipides comme source d'énergie et son métabolisme produit de l'acide propionique (36). Cette bactérie a été décrite à la fois comme une bactérie commensale cutanée jouant un rôle dans la balance du microbiote cutané, et comme une bactérie pathogène opportuniste. Son implication a été rapportée dans des dermatoses telles que l'acné ou les folliculites mais aussi dans des infections articulaires sur prothèses, cancers de prostate et sarcoïdose (37–39).

C. acnes est actuellement divisée en 6 principaux phylotypes : IA₁, IA₂, IB, IC, II et III (40,41). Le phylotype prédominant dans l'acné vulgaire est IA₁ (40,42). Plusieurs études récentes suggèrent que des sous-types spécifiques de *C. acnes* pourraient jouer un rôle clé dans la sévérité de l'acné inflammatoire (43–45). Notamment, le phylotype III a montré une activité pro-inflammatoire *in vitro* (46). Récemment il a été montré que l'acné inflammatoire sévère (nodulaire) était associée à une perte de diversité de *C. acnes*, avec une prédominance élevée du phylotype IA₁ (47).

Traitement

En raison de la rareté de l'affection, aucun essai thérapeutique contrôlé randomisé n'a permis d'évaluer le traitement dans l'AF. Cependant, il existe plusieurs séries rétrospectives et analyses de cas isolés permettant d'évaluer l'efficacité du traitement par corticothérapie systémique en combinaison avec l'Isotrétinoïne (4,6,9–11,48,49). A partir de toutes les données disponibles dans la littérature, Greywal *et al.* (5), un panel d'experts dans l'AF, ont établi en 2017 des recommandations basées sur les preuves (fig. 1).

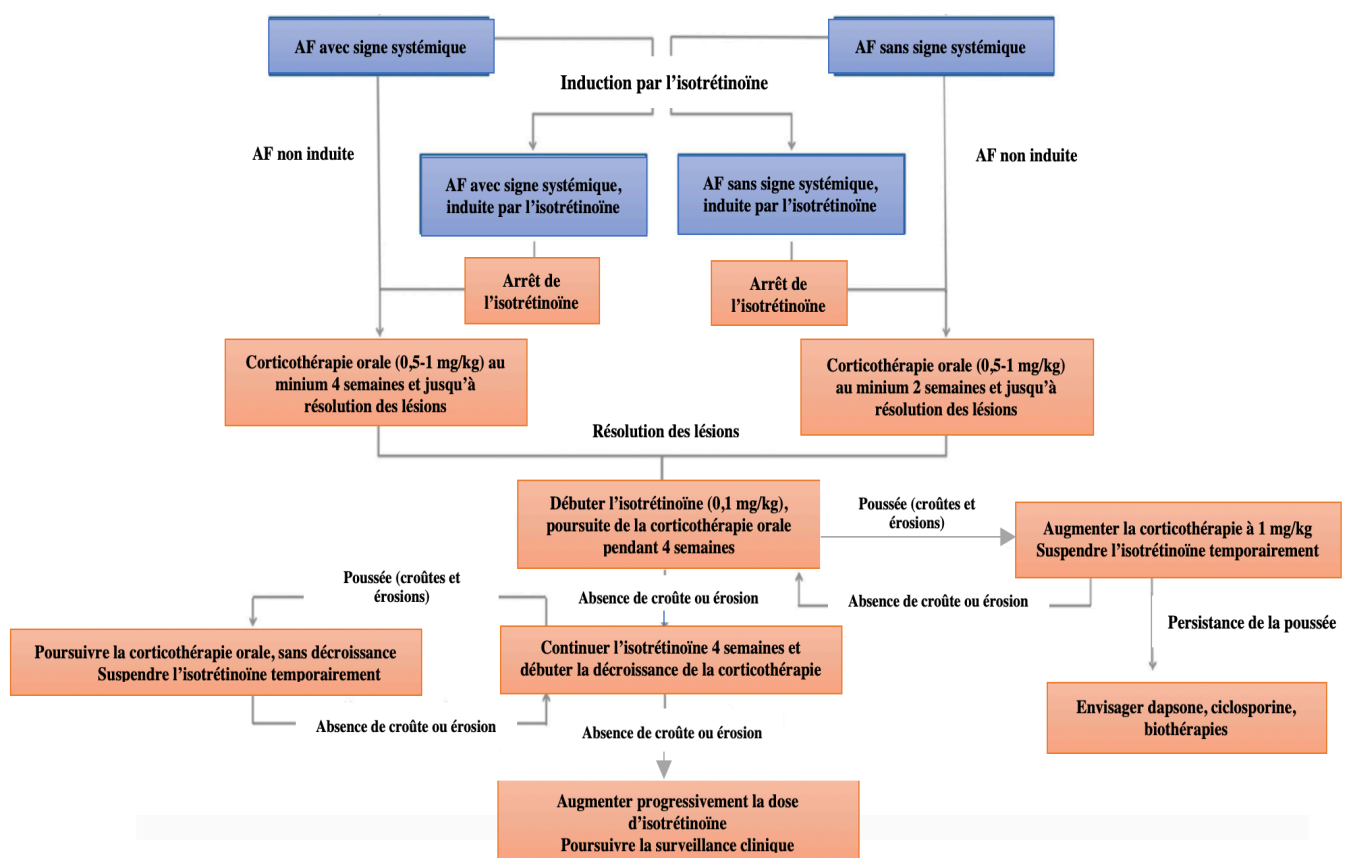


Figure 1. Recommandations thérapeutiques actuelles, traduites d'après Greywal *et al.* (5)

La corticothérapie générale représente la pierre angulaire du traitement de l'AF, efficace sur le contrôle des lésions cutanées, la réduction de la fièvre et également sur les symptômes musculo-squelettiques. Son introduction est recommandée dès l'apparition de l'AF pour contrôler rapidement la sévérité de l'inflammation. Les posologies quotidiennes utilisées vont de 0,5 à 1 mg/kg de prednisone.

Dans le cas d'une AF induite par l'Isotrétinoïne, l'Isotrétinoïne est suspendue initialement puis reprise à la dose de 0,1 mg/kg/jour en association à la corticothérapie orale après 2 ou 4 semaines, en fonction de la présence ou non de signes systémiques.

Le traitement d'attaque par corticothérapie dure 4 à 6 semaines et est suivi d'une diminution progressive de posologie sur plusieurs mois, permettant de réduire le risque de rechute. La rechute apparaît habituellement 2 à 8 semaines après le traitement d'attaque, quand la posologie de la corticothérapie est diminuée ou arrêtée. En cas de rechute, la ré-ascension de posologie est en général efficace.

La dose cumulée d'Isotrétinoïne est classiquement de 120-150 mg/kg, à l'exception de cas réfractaires qui peuvent nécessiter un traitement prolongé avec des doses cumulées plus importantes.

Antibiotiques

Les tétracyclines ne sont pas recommandées en première intention. L'analyse de la littérature ne permet pas d'établir s'il existe une réponse thérapeutique supplémentaire lorsque cette dernière est utilisée en combinaison avec des corticostéroïdes systémiques par rapport aux corticostéroïdes systémiques seuls ou corticostéroïdes associés à l'Isotrétinoïne (6,10). Si les tétracyclines sont introduites, dans les cas où le patient est intolérant à l'Isotrétinoïne ou aux corticostéroïdes oraux, la posologie maximale de tétracycline doit être prescrite (doxycycline 100 mg deux fois par jour, minocycline 100 mg deux fois par jour, tétracycline 500 mg à 1 g deux fois tous les jours).

Il n'existe aucune donnée permettant de déterminer si l'utilisation d'antibiotiques par voie orale avant, ou en chevauchement avec l'initiation de l'Isotrétinoïne minimise l'AF induite

par l'Isotrétinoïne. Des effets indésirables sont possibles après l'utilisation concomitante d'Isotrétinoïne et de tétracyclines incluant un risque accru d'hypertension intracrânienne idiopathique.

Biothérapies

Aucune donnée spécifique concernant l'utilisation des biothérapies n'est disponible pour l'AF. Dans les cas d'AF ne répondant pas aux thérapies conventionnelles, elles peuvent être considérées comme option thérapeutique (5). Dans quelques cas d'acné conglobata résistante à l'Isotrétinoïne, l'étanercept et l'infliximab ont été utilisés avec succès (50,51). Les antiTNF α , l'anakinra (antagoniste du récepteur de l'IL-1) et le canakinumab (un anticorps monoclonal dirigé contre l'IL-1 β) ont rapporté une efficacité dans le traitement de l'acné des syndromes PAPA et PAPASH (52–55).

Thérapies alternatives

Plusieurs approches thérapeutiques ont été rapportées. Les immunosuppresseurs et anti-inflammatoires, tels que la ciclosporine et la dapsone ont été utilisés avec succès dans un petit nombre de cas (56–59).

L'azathioprine a été utilisée avec succès après plusieurs mois en association avec une corticothérapie orale chez un jeune patient de 16 ans qui a développé en quelques jours une AF sévère (60).

Les AINS sont parfois utilisés dans la phase aiguë pour les manifestations articulaires et musculaires (10), surtout si les corticoïdes ne sont pas utilisables.

Le méthotrexate a permis le contrôle des symptômes osseux et articulaires qui persistaient sous AINS dans une observation d'acné fulminans (61).

Traitement local

Les corticostéroïdes topiques de forte puissance une à deux fois par jour pendant 7 à 10 jours peuvent être utilisés à la phase initiale, ainsi qu'en alternative aux corticostéroïdes

systemiques en cas de mauvaise tolérance ou refus du patient, afin d' accélérer l'épidermisation des lésions de type granulome pyogénique et des lésions ulcérées (7,12).

Le traitement local des comédons, microkystes et des sinus inflammatoires est conseillé (62).

Le laser CO2 pulsé a donné, dans un cas, de bons résultats pour des lésions avec tissu de granulation hyperplasique et érosions hémorragiques. Une rémission complète a été obtenue après 2 séances (63).

Traitement préventif

Pour prévenir l'apparition d'une AF sous Isotrétinoïne dans l'acné inflammatoire sévère, le choix d'une faible dose d'Isotrétinoïne (0,1 mg/kg/j) lors de l'introduction du traitement, ainsi que l'association avec de la prednisone à la dose de 0,5 à 1 mg/kg/jour pendant 2 à 4 semaines pourrait être envisagée, avec augmentation progressive de l'Isotrétinoïne sur une durée de 3 à 5 mois selon la tolérance (5). Mais se pose alors question de la durée du traitement pour obtenir une dose cumulée suffisante.

Le traitement préalable des lésions rétentionnelles est souhaitable pour prévenir l'aggravation sous Isotrétinoïne (64).

Objectifs

Les objectifs de cette étude observationnelle rétrospective étaient :

- D'une part, de déterminer s'il existe une différence de phylotype dans l'AF comparé à l'acné à partir des isolats retrouvés au niveau du visage et du dos de patients atteints d'AF, en réalisant le typage moléculaire des souches selon les trois niveaux actuellement connu (phylotype, complexe clonal et type SLST)
- D'autre part, de décrire le profil clinico-biologique des patients atteints d'AF
- Enfin, de décrire les différentes approches thérapeutiques utilisées et leur efficacité.

Acne fulminans and *Cutibacterium acnes* phylotypes

S. Bocquet-Trémoureux¹, S. Corvec^{2,3}, A. Khammari², M-A Dagnelie², A. Boisrobert¹, and B. Dreno²

Affiliations:

¹. Department of Dermatology, CHU Nantes, France

². CIC 1413, CRCINA Inserm U 1232, University Nantes, Nantes, France

³. Department of Bacteriology, CHU Nantes, CRCINA Inserm U1232, University Nantes, Nantes, France

Corresponding author:

Professor Brigitte Dreno

CHU Nantes - Place Alexis Ricordeau

44093 Cedex 01 - FRANCE

Tel.: +33 2 40 08 31 18

Fax: +33 2 40 08 31 17

E-mail: brigitte.dreno@atlanmed.fr

Number of words: 3000

Number of figures: 3

Number of tables: 5

Number of references: 30

Funding source: Authors have no funding source to declare.

Conflict of interest: Authors have no conflict of interest to disclose.

(*) Ce travail a été soumis au *Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology (JEADV)* en mai 2019.

Résumé de l'article en Français

Introduction

L'acné fulminans (AF) est une forme rare et sévère d'acné inflammatoire. Sa physiopathologie n'est encore que très partiellement connue, de même que la meilleure stratégie thérapeutique.

Objectifs

Notre objectif principal est, de déterminer d'une part, s'il existe une différence de phylotype de *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*) dans l'AF comparé à l'acné, et d'autre part de décrire le profil clinico-biologique des patients atteints d'AF. L'objectif secondaire est d'évaluer l'efficacité des différentes thérapeutiques.

Méthodes

Nous avons mené une étude observationnelle en incluant l'ensemble des patients suivis pour une AF dans le service de dermatologie CHU Nantes de 2008 à 2018. Des prélèvements bactériologiques étaient réalisés chez chaque patient permettant d'analyser la distribution des phylotypes de *C. acnes*. L'évaluation de la réponse thérapeutique était réalisée à l'aide des échelles ECLA et GEA.

Résultats

Quinze patients ont été inclus (dont 12 hommes, 80%) d'un âge médian de 15 ans. 86,7% avaient des antécédents familiaux d'acné. Neuf patients (60%) avaient une AF induite par l'isotrétinoïne. Un seul patient (6,7%) présentait des signes systémiques. La culture bactériologique était positive pour *C. acnes* chez la majorité des patients (80%). Le phylotype prédominant était IA₁ (60%). Seuls 33,3% de nos patients étaient en rémission après une première ligne thérapeutique par corticothérapie systémique, seule ou en association. Sept patients ont été traités par biothérapie, dont 5 par secukinumab avec succès.

Conclusion

L'AF est une pathologie très rare essentiellement masculine avec un terrain familial fréquent. Nos résultats suggèrent que l'AF n'est pas liée à un phylotype spécifique de *C. acnes* mais soulèvent l'hypothèse que le mécanisme impliqué serait davantage en lien avec une anomalie de l'activation de l'immunité innée cutanée. Des stratégies préventives, l'impact des traitements combinés ainsi qu'une évaluation de la place des biothérapies dans le traitement de l'AF restent à déterminer.

Mots clés : Acné fulminans, Isotrétinoïne, *Cutibacterium acnes*

Abstract

Background

Acne fulminans (AF) is a rare and severe form of inflammatory acne. It is characterized by a sudden worsening of acne with appearance of ulcero-necrotic lesions, which can be associated with systemic signs. Its pathophysiology and the best therapeutic strategy are only partially known.

Objective

Our main objectives were to describe the clinical and biological profile of AF patients and to determine whether there was a difference in *C. acnes* phylotype in AF compared to acne vulgaris. The secondary objective was to assess the efficacy of different therapies.

Methods

A retrospective observational study was conducted in all patients followed for AF in our department between 2008 and 2018. Bacteriological samples were taken from each patient to analyze *C. acnes* phylotype distribution. The therapeutic response was assessed using the ECLA and GEA scales.

Results

Fifteen patients with a median age of 15 years were included (12 men, 80%). A family history of acne was found in 86.7% of patients. Nine patients (60%) had isotretinoin-induced AF. Only one patient (6.7%) showed systemic signs. The bacteriological culture was positive for *C. acnes* in 80% of patients. The predominant phylotype was IA₁ in 60% of patients, corresponding to the predominant phylotype in acne vulgaris. Only 33.3% of patients were in remission after a first-line treatment with systemic corticosteroids, alone or in combination. Seven patients were treated with biotherapy, including 5 successfully with secukinumab.

Conclusion

AF is not associated to a specific phylotype of *C. acnes*, raising the hypothesis that acute inflammation associated with AF may be more related to an abnormal cutaneous innate immunity activation. The use of preventive strategies, the impact of combined treatments and an assessment of the role of biotherapies, especially anti-IL-17, in AF treatment remain to be more investigated.

Key words : Acne fulminans, Isotrétinoïne, *Cutibacterium acnes*

INTRODUCTION

Acne fulminans (AF) is an extremely rare variant of severe inflammatory acne, the pathophysiology and treatment of which have not yet been fully determined. Classically, AF occurs in adolescents aged 13 to 22, more than 75% of whom are male, and is more common in Caucasians (1–4). Acne fulminans can be associated with systemic signs (4): fever, asthenia, weight loss, diffuse myalgia, arthralgia or even arthritis of the large joints. More rarely, other symptoms may be associated, including weight loss, erythema nodosum, hepatosplenomegaly (5) or even aseptic osteomyelitis (6). Biologically, inconstant abnormalities may be observed such as hyperleukocytosis, neutrophil polynucleosis, increased C-reactive protein (CRP), thrombocytosis and increased liver enzymes.

AF may be induced by isotretinoin prescribed in patients with severe acne. In this form, there is usually no systemic involvement but the lesions are often severe (4).

Although acne vulgaris is a ubiquitous disease, AF is rarely reported, with about 200 cases documented in the literature (1–3,7–9). The incidence of publications has gradually decreased between its first description and the 2010s, which may reflect a lower occurrence of severe forms with systemic signs or suggest an absence of progression in the knowledge of the pathophysiology of this disease and its treatment.

Indeed, AF pathophysiology remains unknown. The bacterium *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*), plays a major and unavoidable role in acne. A theory for AF development would involve an exaggerated immunological reaction against *C. acnes*, in particular at the innate immunity on a genetically predisposed background (3). Several recent studies have suggested that specific subtypes of *C. acnes* could play a key role in the severity of inflammatory acne (10–12). A recent study has shown a greater proinflammatory activity in acne with phylotype III (10). However, no study has specifically focused on *C. acnes* isolates in AF.

The primary objectives of this study were to describe the clinical and biological profile of AF patients followed in our department and to determine whether there is a difference in *C. acnes* phylotype and lineage between AF and acne vulgaris strains using molecular typing according to the three currently known levels (phylotype, clonal complex and single locus sequence typing [SLST]). The secondary objective was to assess the efficacy of different therapies.

MATERIALS AND METHODS

Patients and collected data

In this retrospective study, all patients treated for AF in our Dermatology department between 2008 and 2018 were included.

The following epidemiological data were recorded: age, body mass index, age at acne onset, acne type according to the evolution (persistent or late onset acne), presence of prepubertal lesions, family history of acne, factors triggering acne, presence of a hormonal disease associated with acne (obesity, alopecia, hyperpilosity, irregular menstruation, amenorrhea), sport practice (competition level or not and 3 or more times per week), smoking status, use of cosmetics and previous systemic acne treatments.

Acne severity was assessed at each consultation using the ECLA scale (13), combined with a global assessment using the GEA grading (14). Seborrhea intensity was determined using a semi-quantitative grading (0 = no seborrhea, 1 = mild, 2 = moderate and 3 = severe).

Bacteriological samples

Bacteriological swab samples were collected from papules, pustules and nodules on the face and/or trunk and provided to the Bacteriology department in less than 30 minutes. Each sample was cultured anaerobically at 37°C for 7-10 days. The Bacteriological samples were collected as standard care investigations.

Microbiological analysis

All isolates were identified by matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry with a VitekMS® mass spectrometer (MALDI-TOF MS) (bioMérieux SA, Marcy-l'Etoile, France). All strains were identified with an accuracy >99.9%.

Molecular techniques

DNA extraction and phylotype determination

Total DNA from *C. acnes* isolates was extracted using the InstaGene Matrix method (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, USA) according to the manufacturer's instructions. After centrifugation, the supernatant was used as a DNA template for phylotype multiplex PCR analysis as previously described (15).

Multi- and single locus sequence typing and sequencing protocol

MLST is a method to determine to which clonal complex a *C. acnes* strain belongs. It was carried out on all isolates as described by Kilian et al. (20). This typing is based on partial sequencing of nine housekeeping genes comprising a total of 4,287 nucleotides and is available at <http://pacnes.mlst.net/>.

SLST is a molecular typing method based on the analysis of a single locus of *C. acnes* genome. The portion of amplified DNA allows identifying *C. acnes* SLST type. SLST was carried out on all isolates, as described by Scholz et al (19). Reference sequences for alignment and trimming may be found in the web-interface typing tool available at <http://medbac.dk/slst/pacnes>.

Study endpoints

Regarding therapeutic assessment, a complete remission (CR) was defined as the absence of nodule (Ip = 0), a maximum score of 1 in each other ECLA subcategory and a GEA score of 0-1 for the face. A partial remission (PR) was defined as an improvement greater than 50% in the ECLA score and a GEA score of 1 or 2.

RESULTS

Patients

A total of 15 patients were followed for AF between 2008 and 2018 and were included. Patient characteristics are summarized in Table 1. Twelve patients (80%) were male. Patient median age was 15 years. All patients had pre-existing acne vulgaris for a median time of 1.5 years (0-4 years) before AF onset. No patient was overweight or obese. Among the factors of poor prognosis identified in the literature, six patients (40%) had prepubertal acne and 13 patients (86.7%) had a family history of acne (father, mother or siblings), including 2 patients whose father had AF. No patient reported taking anabolic steroids. Fourteen patients (93.3%) had received at least one previous systemic treatment line, including 11 patients (73.3%) with systemic antibiotics with a median number of 1.2 treatments. The median follow-up duration at the time of analysis was 38 months (range: 2-75 months).

Clinical presentation

The clinical presentation on the day of the consultation assessment is reported in Table 2. Nine patients (60%) had isotretinoin-induced AF without systemic signs (IIAF-WOSS). Among the other 6 patients, 5 (33.3%) had non-isotretinoin-induced AF without associated systemic signs (AF-WOSS), and only 1 (6.7%) had AF with systemic signs (AF-SS), including fever and arthralgia. It should be noted that one patient experienced AF 9 months after receiving injectable testosterone treatment for Kallman syndrome.

The median ECLA score was 16,5 (range: 7-25). All patients had facial involvement, but only 11 (73.3%) had associated trunk involvement.

Among patients with IIAF (isotretinoin-induced AF), the median duration of treatment prior to AF was 30 days (7-117 days). The median initial dose of isotretinoin was 0.3 mg/kg/day (range: 0.16-0.5 mg/kg/day).

Biological assessment

The results of the biological analysis performed in some patients at the first visit are summarized in Table 3. Seven patients had hyperleukocytosis with a median level of 11.93 g/L

(range: 10.42-17.39 g/L). Increased CRP was noted in 5 out of the 7 patients with a median level of 15.35 mg/L (range: 12.2-35.9 mg/L). Two out of the five patients showed increased liver enzymes. Total testosterone was increased in one out of seven men and delta 4 androstenedione in one woman with clinical signs of hyperandrogenism. 25-OH-vitamin D deficiency was observed in 5 out of 7 patients. No patient showed a decrease in IgF1 or in zinc levels.

Cultivable skin microbia

The bacteriological culture was positive for all patients included (100%), and *C. acnes* was identified in most cases (12/15, 80%).

The *Cutibacterium* species alone was identified in 10 patients (10/15, 66.7%): *C. acnes* in 9 patients and *Cutibacterium avidum* (*C. avidum*) in one patient.

In 2 patients (2/15, 13.3%), *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) was identified in association with *C. acnes*, and in 2 other patients (2/15, 13.3%) *S. aureus* was identified alone.

The last patient (1/15, 6.7%) had a positive culture for both *C. acnes* and *Cutibacterium granulosum* (*C. granulosum*).

Phylotype of Cutibacterium

Four different *C. acnes* phlotypes were identified (fig. 1), both on the back and face.

Phylotype IA₁ was predominant (9/15, 60%) in all samples as well as in the 2 subgroups; then phylotype II (3/15, 20%), phylotype IB (2/15, 13.3%) and phylotype IA₂ (1/15, 6.7%) were found.

C. granulosum was identified in the back sample of a 17-year old patient who previously had acne conglobata followed by IIAF.

C. avidum was identified in the back sample of a 13-year old patient with a family history of severe acne and a personal history of prepubertal acne, who practiced sport more than 3 times a week. His biological assessment revealed high levels of total testosterone. He experienced severe non-isotretinoin-induced AF requiring treatment with biotherapy.

C. acnes phylotype diversity on the face vs. the back

Results are shown in figure 2.

On the face, phylotype IA_i was largely predominant (7/9, 77.8%) compared to phylotypes IB (1/9, 11.1%) and II (1/9, 11.1%).

On the back, the phylotypes were more diversified: IA_i (2/6, 33.3%), II (2/6, 33.3%), IA2 (1/6, 16.7%) and IB (1/6, 16.7%).

Three patients had positive culture for *C. acnes* on samples collected on both the face and back: 2 patients showed two different phylotypes of *C. acnes* on the two samples, and one patient had phylotype IA_i on both the face and back.

SLST and MLST

Results are shown in Table 4. The A1 SLST subtype was predominant (8/15, 53.3%) and the clonal complex (CC) distribution analysis revealed a predominance of CC18 (8/15, 53.3%) with no difference between isotretinoin-induced or spontaneous AF.

C. acnes resistance

The resistance to erythromycin, clindamycin and tetracyclines was studied for all strains of *C. acnes*.

Four out of 12 strains were resistant to erythromycin in facial samples only, one of which was resistant to both erythromycin and clindamycin. Among these 4 patients, 3 had received a prior treatment with topical antibiotic.

No strain was resistant to tetracyclines.

Other species

S. aureus was identified on the face in 4 patients, none on the back. Three of these patients (75%) had IIAF. One patient progressed to Verneuil's disease thereafter.

Non-isotretinoin-induced AF

Regarding the 6 patients with non-isotretinoin-induced AF, they were all treated with systemic corticosteroids as a first-line therapy. The median initial dose was 0.5 mg/kg/day (range: 0.45-0.8 mg/kg/day). The dose was tapered until treatment discontinuation over a median time of 5 months (range: 2-17 months).

In two patients, low-dose isotretinoin (0.1 mg/kg) was immediately combined with systemic corticosteroids, in two other patients, it was first used as a monotherapy for one month and then combined. The median initial dose was 5 mg/day, i.e. 0.07 mg/kg/day (range: 0.06-0.22 mg/kg/day). The median treatment duration was 12 months (range: 11-29 months).

The last two patients were treated with oral antibiotics in combination with oral corticosteroids (one with minocycline, one with doxycycline).

Among these 6 patients, only 2 achieved a PR or CR within a median time of 4.5 months (systemic corticosteroids and minocycline, corticosteroids and isotretinoin).

One patient experienced a relapse of necrotic lesions upon corticosteroid tapering to 10 mg/day (0.17 mg/kg/day).

Isotretinoin-induced AF

The 9 patients were treated with systemic corticosteroids as a first-line treatment. The median initial dose was 0.47 mg/kg/day (range: 0.21-1.00 mg/kg/day). The median total treatment duration was 12.75 months (range: 5-26 months).

Isotretinoin was discontinued in all patients, except one for whom the dose was decreased, without achieving remission.

Isotretinoin was reintroduced after 1 month on oral corticosteroids in 2 patients: one patient experienced a new inflammatory flare-up and the second remained stable.

Two patients were directly treated with therapy combining systemic corticosteroids, spironolactone and zinc: a CR of lesions was achieved within 3 months in the first patient while the other one did not respond to treatment.

In 2 patients, dual therapy with systemic corticosteroids and minocycline was introduced, and a CR was achieved within 5 months in one patient while the other one did not respond to treatment.

In the last 2 patients, treatment with spironolactone was combined with systemic corticosteroids and no effect was observed.

Overall, 3 patients were in CR after a median time of 5 months, with no recurrence of AF thereafter.

Biologics

Seven patients resistant to several therapeutic lines were treated with biotherapy (Table 5): 2 patients with anakinra, an anti-IL-1, administered subcutaneously at a dose of 100 mg/day; 5 patients with secukinumab, an anti-IL-17, including one after failure of anakinra, administered subcutaneously at a dose of 300 mg/month; and the last patient with ustekinumab, and anti-IL-12/23.

Of the 5 patients treated with secukinumab: 1 CR and 1 PR were achieved in 2 and 3 patients, respectively, with a response time ranging from 3 to 7 months. Two patients experienced an "end-of-dose" effect, which required a closer injection interval (every 3 weeks). In one patient in CR after 16 months on secukinumab, the injections were spaced every 6 weeks. Figure 3 illustrates treatment response in a patient after 12 months of secukinumab.

The patient treated with ustekinumab was in PR from the third month, which was maintained after one year of treatment, without however achieving a CR.

In contrast, in 2 patients treated with anakinra, no treatment response was observed.

DISCUSSION

Our case report confirmed a high male predominance in AF (80%), with a significantly lower rate of systemic signs than previously reported (2,3,8). Only one patient experienced fever and arthralgia. Some authors have assumed that the condition and its treatment were recognized earlier, limiting the appearance of systemic signs (1). In Karvonen case series (3), 30.4% of patients developed AF under isotretinoin treatment *versus* 60% in our case series. In the study by Thomson and Cunliffe reporting a case series of 15 patients with sudden onset of ulcerative lesions without systemic signs referred to as "acne fulminans sine fulminans", 93.3% of patients were treated with isotretinoin (16).

In our study, most patients (86.7%) had a family history of acne, including two patients with a family history of AF. This finding suggests the role of a possible genetic susceptibility in AF. A large study conducted in monozygotic or dizygotic twins has shown that 81% of acne variations were attributable to cumulative genetic factors (17). In particular, 4 cases of AF in twins are reported in the literature (18–21).

Biologically, when the assay was performed, no decrease in IGF1, no zinc deficiency and no 25-OH-vitamin D deficiency were found compared to the general population, unlike in Verneuil's disease (22).

To our knowledge, this is the first study to investigate *C. acnes* phylotype in a population with AF. The culture identified 4 out of the 6 main known phylotypes of *C. acnes*, showing a significant diversity, with however a predominance of phylotype IA₁ as in acne vulgaris (23,24). The results of the study conducted by Kwon et al. in 2013 (25) have shown that about 40% of patients with acne vulgaris and healthy subjects had phylotype IA₁. This percentage was higher in inflammatory skin, reaching 75%.

In our study, 60% of patients had *C. acnes* phylotype IA₁. Thus, these results suggest that there is no specific *C. acnes* phylotype associated with AF. This raises the hypothesis that the mechanism involved in AF could be more related to an abnormal activation of the cutaneous innate immunity.

It has recently been shown that severe inflammatory acne was associated with a loss of *C. acnes* diversity, with a high prevalence of phylotype IA₁ (15). This loss of microbiota diversity may activate the cutaneous innate immunity with development of inflammatory lesions. β -defensin 2 and TLR-2 have been shown to be overexpressed in the non-lesional skin of patients with nodular acne on the back compared to the healthy skin of healthy subjects (15).

The innate immune system thus appears to be overactive in patients with nodular acne on the back compared to healthy subjects.

C. acnes could thus play a key role in the activation of the cutaneous innate immunity by inducing the production of proinflammatory cytokines by keratinocytes, monocytes and macrophages: IL-8, IL-17 and IL-1 β (26–28), as well as the expression of TLRs, mainly TLR-2 by keratinocytes (29).

In our patients, we did not find any loss of diversity similar to that reported in nodular acne. In contrast, we identified *S. aureus* in 4 out of 15 patients, 3 of whom had IIAF. A recent study has investigated the cutaneous microbiota response to isotretinoin treatment (30). After treatment, a change in skin microenvironment was observed with increased α and β diversity, decrease in *C. acnes*, but also an initial increase in *Staphylococcus* species during treatment, as found in our patients.

The therapeutic strategy currently recommended in AF is now codified since Greywal et al. recommendations in 2017 (4). Systemic corticosteroids are recommended from the onset of AF to rapidly control inflammation. A low dose of isotretinoin may then be combined (0.1 mg/kg/day), while continuing oral corticosteroids for at least 4 weeks. Isotretinoin doses may then be progressively increased concomitantly with the decrease in oral corticosteroids.

In our study, 5 patients (33.3%) were in PR or CR after a first treatment line with systemic corticosteroids, alone or in combination. Corticosteroid duration was significantly longer in patients with IIAF with a median duration of 12.75 months *versus* 5 months, respectively.

No specific data are available in the literature regarding the use of biotherapies in AF. In our two cases treated with anakinra (anti-IL1), treatment was not effective. However, treatment with secukinumab (anti-IL-17) appeared to be an interesting therapeutic option with achievement a PR or CR in our five cases. The rationale for this therapeutic choice is based on the stimulation by *C. acnes* of the production of proinflammatory cytokines, in particular IL-17 by TH17 cells (27).

AF is therefore a very rare condition, affecting mainly men, and a family history is common. Our study showed that AF is not associated with a specific phylotype of *C. acnes*, nor with a loss of phylotypic diversity. *S. aureus* could play a role in the development of the acute inflammatory response in association with *C. acnes* but this remains to be confirmed. Larger

prospective studies are needed to assess the use of preventive strategies, the impact of combined treatments and the role of biotherapies in AF.

References

1. Zaba R, Schwartz RA, Jarmuda S, Czarnecka-Operacz M, Silny W. Acne fulminans: explosive systemic form of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010; 25(5):501-7.
2. Seukeran, Cunliffe. The treatment of acne fulminans: a review of 25 cases. *Br J Dermatol*. 2001;141(2):307-9.
3. Karvonen S-L. Acne fulminans: Report of clinical findings and treatment of twenty-four patients. *J Am Acad Dermatol*. 1 avr 1993;28(4):572-9.
4. Greywal T, Zaenglein AL, Baldwin HE, Bhatia N, Chernoff KA, Rosso JQD, et al. Evidence-based recommendations for the management of acne fulminans and its variants. *J Am Acad Dermatol*. 1 juill 2017;77(1):109-17.
5. Cordoliani F. Acne fulminans therapy. *Ann Dermatol Venereol*. janv 2002;129(1 Pt 1):89-92.
6. Pauli SL, Valkeakari T, Räsänen L, Tuomi ML, Reunala T. Osteomyelitis-like bone lesions in acne fulminans. *Eur J Pediatr*. nov 1989;149(2):110-3.
7. Schram A, Rosenbach M. Acne Fulminans. In: *Acneiform Eruptions in Dermatology: A Differential Diagnosis*. New-York : Springer-Verlag; 2014; p. 117-23.
8. Massa AF, Burmeister L, Bass D, Zouboulis CC. Acne Fulminans: Treatment Experience from 26 Patients. *Dermatol Basel Switz*. 2017;233(2-3):136-40.
9. Alakeel A, Ferneiny M, Auffret N, Bodemer C. Acne Fulminans: Case Series and Review of the Literature. *Pediatr Dermatol*. 4 oct 2016;33(6):e388-92.
10. Jasson F, Nagy I, Knol AC, Zuliani T, Khammari A, Dréno B. Different strains of *Propionibacterium acnes* modulate differently the cutaneous innate immunity. *Exp Dermatol*. sept 2013;22(9):587-92.
11. Nakase K, Hayashi N, Akiyama Y, Aoki S, Noguchi N. Antimicrobial susceptibility and phylogenetic analysis of *Propionibacterium acnes* isolated from acne patients in Japan between 2013 and 2015. *J Dermatol*. nov 2017;44(11):1248-54.
12. Scholz CFP, Jensen A, Lomholt HB, Brüggemann H, Kilian M. A novel high-resolution single locus sequence typing scheme for mixed populations of *Propionibacterium acnes* in vivo. *PloS One*. 2014;9(8):e104199.
13. Dréno B, Bodokh I, Chivot M, Daniel F, Humbert P, Poli F, et al. ECLA grading: a system of acne classification for every day dermatological practice. *Ann Dermatol Venereol*. févr 1999;126(2):136-41.
14. Dréno B, Poli F, Pawin H, Beylot C, Faure M, Chivot M, et al. Development and evaluation of a Global Acne Severity Scale (GEA Scale) suitable for France and Europe.

J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV. janv 2011;25(1):43-8.

15. Dagnelie M-A, Corvec S, Saint-Jean M, Bourdès V, Nguyen J-M, Khammari A, et al. Decrease in Diversity of *Propionibacterium acnes* Phylotypes in Patients with Severe Acne on the Back. Acta Derm Venereol. 7 févr 2018;98(2):262-7.
16. Thomson KF, Cunliffe WJ. Acne fulminans « sine fulminans ». Clin Exp Dermatol. juin 2000;25(4):299-301.
17. Bataille V, Snieder H, MacGregor AJ, Sasieni P, Spector TD. The influence of genetics and environmental factors in the pathogenesis of acne: a twin study of acne in women. J Invest Dermatol. déc 2002;119(6):1317-22.
18. Darley CR, Currey HL, Baker H. Acne fulminans with arthritis in identical twins treated with isotretinoin. J R Soc Med. avr 1984;77(4):328-30.
19. Gonzalez T, Gantes M, Bustabad S, Diaz-Flores L. Acne fulminans associated with arthritis in monozygotic twins. J Rheumatol. avr 1985;12(2):389-91.
20. Saint-Jean M, Frenard C, Le Bras M, Aubin GG, Corvec S, Dréno B. Testosterone-induced acne fulminans in twins with Kallmann's syndrome. JAAD Case Rep. 18 oct.
21. Wong SS, Pritchard MH, Holt PJ. Familial acne fulminans. Clin Exp Dermatol. sept 1992;17(5):351-3.
22. Guillet A, Brocard A, Bach Ngohou K, Graveline N, Leloup A-G, Ali D, et al. Verneuil's disease, innate immunity and vitamin D: a pilot study. J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV. juill 2015;29(7):1347-53.
23. Lomholt HB, Kilian M. Population genetic analysis of *Propionibacterium acnes* identifies a subpopulation and epidemic clones associated with acne. PloS One. 19 août 2010;5(8):e12277.
24. McDowell A, Patrick S, Eishi Y, Lambert P, Eady A. *Propionibacterium acnes* in human health and disease. BioMed Res Int. 2013;493564.
25. Kwon HH, Yoon JY, Park SY, Suh DH. Analysis of distribution patterns of *Propionibacterium acnes* phylotypes and *Peptostreptococcus* species from acne lesions. Br J Dermatol. nov 2013;169(5):1152-5.
26. Nagy I, Pivarsci A, Koreck A, Széll M, Urbán E, Kemény L. Distinct strains of *Propionibacterium acnes* induce selective human beta-defensin-2 and interleukin-8 expression in human keratinocytes through toll-like receptors. J Invest Dermatol. mai 2005;124(5):931-8.
27. Agak GW, Qin M, Nobe J, Kim M-H, Krutzik SR, Tristan GR, et al. *Propionibacterium acnes* Induces an IL-17 Response in Acne Vulgaris that Is Regulated by Vitamin A and Vitamin D. J Invest Dermatol. févr 2014;134(2):366-73.

28. Kistowska M, Gehrke S, Jankovic D, Kerl K, Fettelschoss A, Feldmeyer L, et al. IL-1 β drives inflammatory responses to *Propionibacterium acnes* in vitro and in vivo. J Invest Dermatol. mars 2014;134(3):677-85.
 29. Jugeau S, Tenaud I, Knol AC, Jarrousse V, Quereux G, Khammari A, et al. Induction of toll-like receptors by *Propionibacterium acnes*. Br J Dermatol. déc 2005;153(6):1105-13.
 30. McCoy WH, Otchere E, Rosa BA, Martin J, Mann CM, Mitreva M. Skin Ecology during Sebaceous Drought-How Skin Microbes Respond to Isotretinoin. J Invest Dermatol. mars 2019;139(3):732-5.
-

Tables

Table 1. Patient characteristics (n=15)

Characteristics	Value
Age, years, median (range)	15 (11-19)
Gender, n (%)	
Male	12 (80)
Female	3 (20)
BMI, kg/m ² , median (range)	20.3 (16.4-22.9)
Age at acne onset, years, median (range)	13 (8-18)
Time to acne and AF onset, years, median (range)	1.5 (0-4)
Prepubertal acne, n (%)	6 (40)
Family history of acne, n (%)	13 (86.7)
Father	8 (61.5)
Mother	6 (46.2)
Siblings	6 (46.2)
Triggering factors for acne flare-up identified, n (%)*	8 (53.3)
Stress	2 (25)
Sun	2 (25)
Periods (in female patients)	1 (33.3)
Sweating	1 (0.13)
Diet	4 (50)
Sport practice ≥ 3 times/week, n (%)	4 (26.7)
Indoor	4 (100)
Outdoor	0
Swimming pool	0
Competition	2 (50)
Anabolic steroid intake	0
Active smoking, n (%)	1 (6.7)
Cosmetic care, n (%)	3 (20)
Women, n (%)	2 (66.7)
Men, n (%)	1 (6.3)
Cosmetician	2 (66.7)
Exfoliation	3 (100)
Face masks	1 (33.3)
Prior systemic treatment, n (%)	14 (93.3)
Number of lines, median	1.5
Antibiotics	11 (78.6)
Number of antibiotics treatments, median	1.2
Zinc	2 (14.3)

* Several triggering factors could be reported for a given patient

Table 2. Clinical presentation on the assessment day

	Total	Isotretinoin- Induced AF	Non induced AF
n	15	9	6
Systemic signs, n (%)	1 (6.7)	0	1 (16.7)
Trunk involvement, n (%)	11 (73.3)	6 (66.7)	5 (83.3)
Seborrhea (0-3), median	2	3	2
Face severity score (F1) median (range)	8 (4-15)	8 (5-15)	8 (4-11)
Trunk severity score (F2) median (range)	8 (0-14)	6 (0-14)	9 (2-14)
Extra-facial nodules median (range)	5 (0-29)	7 (0-29)	7.5 (0-20)
ECLA score median (range)	16.5 (7-25)	16 (7-24)	16.5 (11-25)

Table 3. Biological results on the assessment day (T0)

	Number of patients	Yes	No
Hyperleukocytosis	9	7	2
Thrombocytosis	9	2	7
Increased CRP	7	5	2
Impaired liver function	8	2	5
Decreased 25-OH-vitamin D	7	5	2
Increased total testosterone (men)	7	1	6
Increased delta 4 androstenedione (women)	1	1	0
Decreased zinc levels	4	0	4
Decreased IgF1	6	0	6

Table 4. Distribution of *C. acnes* (SLST, MLST)

TYPE	SUBTYPE	TOTAL		Non-induced AF (n=4)		Isotretinoin-Induced AF (n=11)	
		n	%	n	%	n	%
SLST	A1	8	53.3%	3	75	5	45.5
	A2	1	6.7%	0	0	1	9.1
	D1	1	6.7%	0	0	1	9.1
	E3	1	6.7%	0	0	1	9.1
	H1	1	6.7%	0	0	1	9.1
	K15	1	6.7%	1	25	0	0
	K2	1	6.7%	0	0	1	9.1
	K7	1	6.7%	0	0	1	9.1
MLST	CC18	8	53.3%	3	75	5	35.5
	CC19	1	6.7%	0	0	1	9.1
	CC28	1	6.7%	0	0	1	9.1
	CC31	1	6.7%	0	0	1	9.1
	CC36	1	6.7%	0	0	1	9.1
	CC53	3	20.0%	1	25	2	18.2

Table 5. Therapeutic response on biotherapy

Patients	AF type	Biotherapy type	Number of prior treatment lines (monotherapy or dual therapy)	Treatment duration (months)	Response at 3 months	Response at 6 months	Response at 1 year
1	IIFAF	secukinumab	4	6 (ongoing)	PR	CR on the face/PR on the back	-
2	IIFAF	secukinumab	2	12 (ongoing)	0	PR	CR
3	IIFAF	anakinra	5	5	0	-	-
		secukinumab	6	16 (ongoing)	PR	CR on the face/PR on the back	CR
4	IIFAF	ustekinumab	1	39	PR	PR	PR
5	AF	secukinumab	1	9 (ongoing)	PR	PR	-
6	IIFAF	secukinumab	4	12 (ongoing)	PR	CR	PR on the face/ CR on the back
7	AF	anakinra	4	3	0	-	-

PR = partial response, CR = complete response

Figures

Figure 1. Distribution of *C. acnes* phylotypes

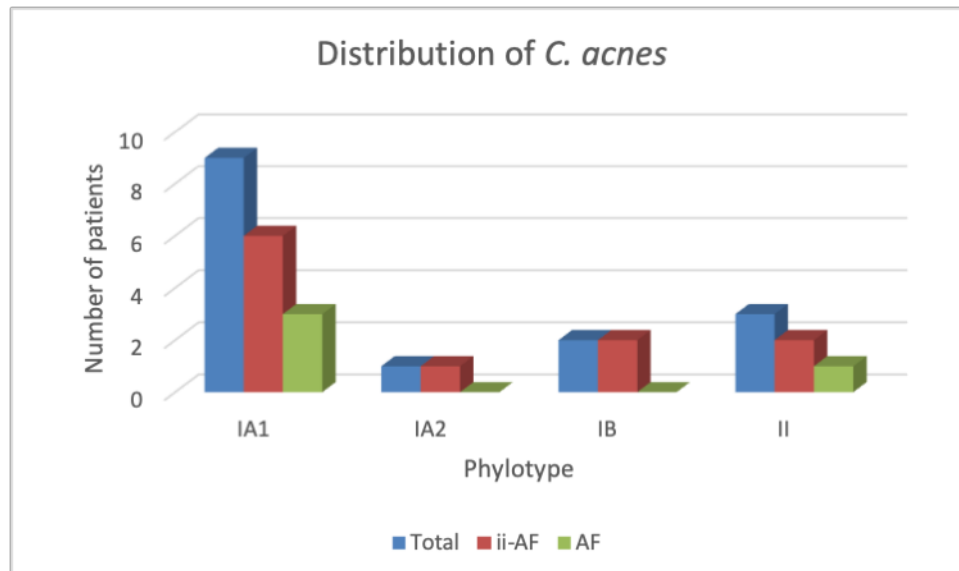


Figure 2. Distribution of *C. acnes* between the face and the back

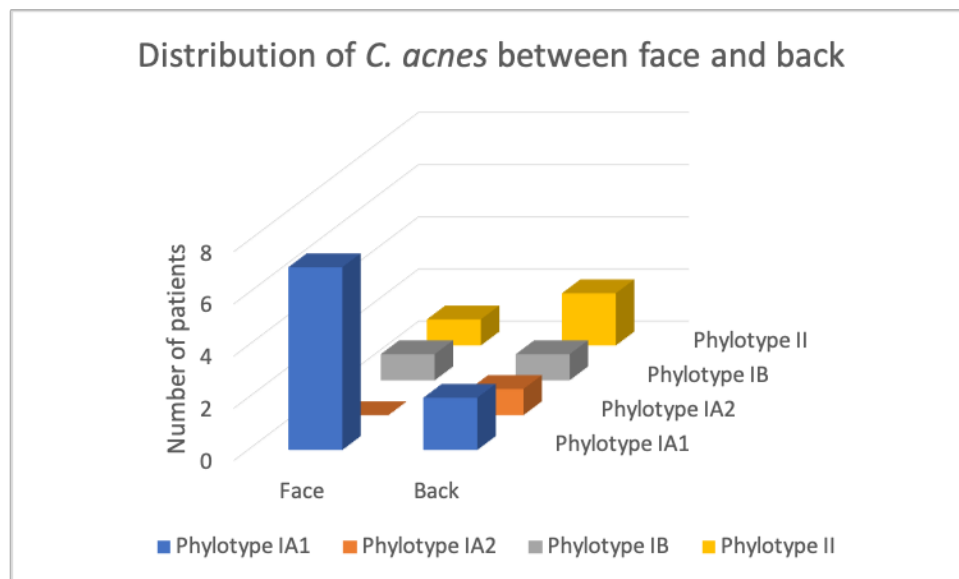
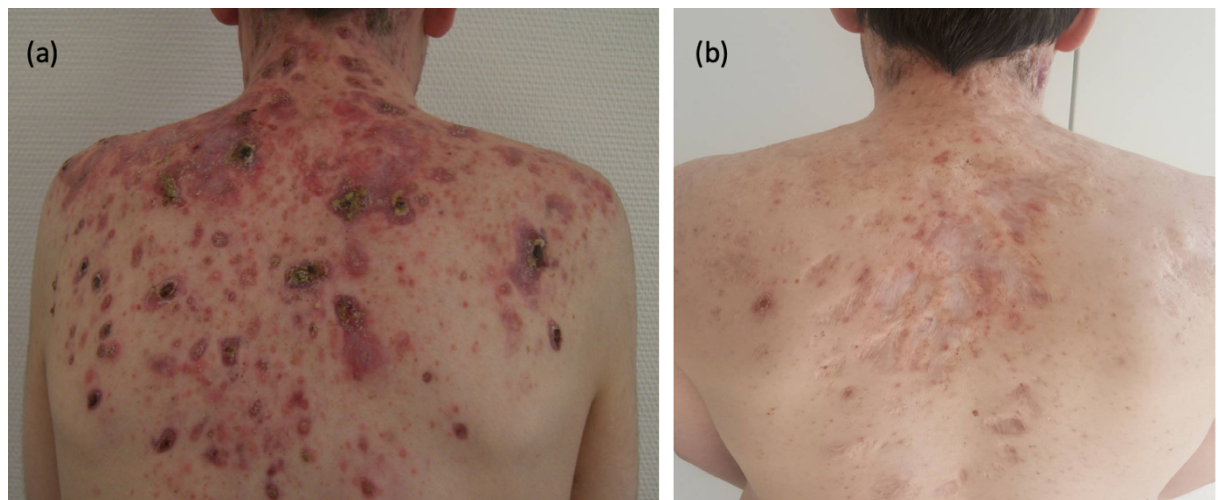


Figure 3. Acne fulminans before (a) and after 12 months of secukinumab (b)



PARTIE 3 : CONCLUSION

Nous avons présenté dans ce travail l'analyse du phylotype de *C. acnes*, le profil clinico-biologique, ainsi que l'évaluation thérapeutique de 15 patients suivis pour un acné fulminant dans le service de dermatologie du CHU de Nantes, dont 6 AF spontanées et 9 AF induites par l'Isotrétinoïne.

La physiopathologie de l'AF n'étant encore que très partiellement connue, il semblait intéressant d'en décrypter le rôle des communautés bactériennes cutanées et en particulier des sous-types de *C. acnes*. Il a en effet été mis en évidence que certaines souches de *C. acnes* avaient un potentiel pro-inflammatoire différent *in vitro* (43,65,66). Notre étude montre une prédominance du phylotype IA₁ (60%), comme dans l'acné vulgaire (40,42). Bien que ces données soient à considérer avec précautions en raison du nombre limité de patients, elles suggèrent que l'AF ne serait pas liée à un phylotype spécifique de *C. acnes* et soulèvent l'hypothèse que le mécanisme impliqué dans l'AF serait davantage en lien avec une anomalie de l'activation de l'immunité innée cutanée de l'hôte. A l'instar des données actuelles dans l'acné nodulaire sévère, une suractivation de l'immunité innée potentiellement en lien avec les médiateurs de l'inflammation cutanée TLR-2 et β -défensine-2, en association avec un déséquilibre des sous-types de *C. acnes*, pourraient représenter un terrain favorable pour le développement de l'AF (47). Cette hypothèse ouvre de nouvelles perspectives en termes de recherche, mais également sur le plan thérapeutique.

A noter que dans ce travail nous avons mis en évidence une plus grande diversité des phylotypes de *C. acnes* au niveau du dos, comparativement au visage. Aucune étude ne s'est intéressée à cette différence de diversité de *C. acnes* aux différents endroits du corps humain, mais ceci pourrait s'expliquer à la fois par l'environnement en contact, ainsi que par la quantité et qualité du sébum présent à la surface de la peau.

Par ailleurs, chez trois patients présentant une AF induite par l'Isotrétinoïne, la culture bactériologique a identifié *S. aureus*. Une étude récente a étudié la réponse du microbiome cutané au traitement par Isotrétinoïne, avec mise en évidence d'une augmentation initiale des espèces de *Staphylococcus* lors du traitement (67). Le rôle du *S. aureus* dans le développement de la réaction inflammatoire aigue reste à élucider.

L'AF reste une pathologie rare, avec seulement 15 cas suivis dans notre service ces dix dernières années. On note une nette prédominance masculine (12/15 ; 80%), en accord avec la littérature, ainsi qu'un terrain familial fréquent. En effet, dans notre cohorte, 86,7% des patients avaient des antécédents familiaux d'acné au premier degré, dont deux d'acné fulminans chez le père, ce qui sous-tend le rôle d'une possible susceptibilité génétique dans l'AF. Dans la littérature, 4 cas ont été rapportés d'acné fulminans chez des jumeaux (19,34,35,68).

Notre étude rapporte un taux nettement inférieur de signes systémiques que précédemment rapporté (6,9,10), avec un seul patient ayant présenté de la fièvre et des arthralgies. De plus, soixante pourcent des AF étaient induites par l'Isotrétinoïne, versus 30,4% dans la série de Karvonen et al. en 1993 (10). La fréquence des formes d'AF déclenchées par l'Isotrétinoïne sans signe systémique semble en effet être en augmentation, comme rapporté par Greywal et al. (5), probablement en lien avec l'utilisation plus répandue de l'Isotrétinoïne.

Malgré une stratégie thérapeutique dans la prise en charge de l'AF désormais bien codifiée depuis les recommandations de Greywal et al. en 2017 (5), notre étude met en évidence un nombre important de patients (66,7%) non contrôlés après traitement de première ligne par corticothérapie systémique, en association ou non avec l'Isotrétinoïne. Il semble primordial de déterminer des approches thérapeutiques de deuxième intention dans cette pathologie, les données de la littérature sur ce sujet restant relativement pauvres avec des études de cas isolés, notamment en raison de la rareté de l'affection. Le traitement par secukinumab, un anti-IL17, semble une option thérapeutique intéressante. En effet, parmi nos cinq cas en échec thérapeutique pour lesquels un traitement par secukinumab a été introduit, ce dernier a permis l'obtention d'une rémission partielle ou complète dans l'ensemble des cas. Des stratégies préventives, l'impact des traitements combinés ainsi qu'une évaluation de la place des biothérapies dans le traitement de l'AF restent donc à déterminer, idéalement par le biais d'une étude prospective multicentrique de plus grande envergure.

PARTIE 4 : REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Burns RE, Colville JM. Acne conglobate with septicemia. Arch Dermatol. 1959;79:361-3.
2. Kelly AP, Burns RE. Acute febrile ulcerative conglobate acne with polyarthralgia. Arch Dermatol. 1971;104(2):182-7.
3. Plewig G, Kligman AM. Acne: Morphogenesis and Treatment. Springer, Berlin; 1975, 196.
4. Thomson KF, Cunliffe WJ. Acne fulminans « sine fulminans ». Clin Exp Dermatol. juin 2000;25(4):299-301.
5. Greywal T, Zaenglein AL, Baldwin HE, Bhatia N, Chernoff KA, Rosso JQD, et al. Evidence-based recommendations for the management of acne fulminans and its variants. J Am Acad Dermatol. 1 juill 2017;77(1):109-17.
6. Seukeran, Cunliffe. The treatment of acne fulminans: a review of 25 cases. Br J Dermatol. 141(2):307-9.
7. Zaba R, Schwartz RA, Jarmuda S, Czarnecka-Operacz M, Silny W. Acne fulminans: explosive systemic form of acne. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2010;25(5):501-7.
8. Schram A, Rosenbach M. Acne Fulminans. In: Acneiform Eruptions in Dermatology: A Differential Diagnosis. New-York : Springer; 2014:117-23.
9. Massa AF, Burmeister L, Bass D, Zouboulis CC. Acne Fulminans: Treatment Experience from 26 Patients. Dermatol Basel Switz. 2017;233(2-3):136-40.
10. Karvonen S-L. Acne fulminans: Report of clinical findings and treatment of twenty-four patients. J Am Acad Dermatol. 1 avr 1993;28(4):572-9.
11. Alakeel A, Ferneiny M, Auffret N, Bodemer C. Acne Fulminans: Case Series and Review of the Literature. Pediatr Dermatol. 4 oct 2016;33(6):e388-92.
12. Cordoliani F. Acne fulminans therapy. Ann Dermatol Venereol. janv 2002;129:89-92.
13. Pauli SL, Valkeakari T, Räsänen L, Tuomi ML, Reunala T. Osteomyelitis-like bone lesions in acne fulminans. Eur J Pediatr. nov 1989;149(2):110-3.
14. Heydenreich G. Testosterone and anabolic steroids and acne fulminans. Arch Dermatol. avr 1989;125(4):571-2.
15. Traupe H, von Mühlendahl KE, Brämswig J, Happle R. Acne of the fulminans type following testosterone therapy in three excessively tall boys. Arch Dermatol. mars 1988;124(3):414-7.

16. Kraus SL, Emmert S, Schön MP, Haenssle HA. The dark side of beauty: acne fulminans induced by anabolic steroids in a male bodybuilder. *Arch Dermatol.* oct 2012;148(10):1210-2.
17. Gualtieri B, Tonini A, Panduri S, Chiricozzi A, Romanelli M. Acne fulminans associated with lymecycline intake: a case report. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 3 août 2018;11:403-5.
18. Wollina U, Gesina H, Koch A, Köstler E. Case reports: acne fulminans in Marfan syndrome. *J Drugs Dermatol JDD.* août 2005;4(4):501-5.
19. Saint-Jean M, Frenard C, Le Bras M, Aubin GG, Corvec S, Dréno B. Testosterone-induced acne fulminans in twins with Kallmann's syndrome. *JAAD Case Rep.* 18 oct 2014;1(1):27-9.
20. Placzek M, Degitz K, Schmidt H, Plewig G. Acne fulminans in late-onset congenital adrenal hyperplasia. *Lancet Lond Engl.* 28 août 1999;354(9180):739-40.
21. Tamaki C, Miyatake J, Yamagata T et al. Case of acne fulminans associated with hemophagocytosis. *Nippon Naika Gakkai Zasshi* 2004; 93:1632–1633. Japanese.
22. Ström S, Thyresson N, Boström H. Acute febrile ulcerative conglobate acne with leukemoid reaction. *Acta Derm Venereol.* 1973;53(4):306-12.
23. Williamson DM, Cunliffe WJ, Gatecliff M, Scott DG. Acute ulcerative acne conglobata (acne fulminans) with erythema nodosum. *Clin Exp Dermatol.* déc 1977;2(4):351-4.
24. Nault P, Lassonde M, St-Antoine P. Acne fulminans with osteolytic lesions. *Arch Dermatol.* mai 1985;121(5):662-4.
25. Hayem G, Bouchaud-Chabot A, Benali K, Roux S, Palazzo E, Silbermann-Hoffman O, et al. SAPHO syndrome: A long-term follow-up study of 120 cases. *Semin Arthritis Rheum.* 1 déc 1999;29(3):159-71.
26. Lindor NM, Arsenault TM, Solomon H, Seidman CE, McEvoy MT. A New Autosomal Dominant Disorder of Pyogenic Sterile Arthritis, Pyoderma Gangrenosum, and Acne: PAPA Syndrome. *Mayo Clin Proc.* 1 juill 1997;72(7):611-5.
27. Williams HC, Dellavalle RP, Garner S. Acne vulgaris. *Lancet Lond Engl.* 28 janv 2012;379(9813):361-72.
28. Gollnick H. Current concepts of the pathogenesis of acne: implications for drug treatment. *Drugs.* 2003;63(15):1579-96.
29. Dreno B, Gollnick HPM, Kang S, Thiboutot D, Bettoli V, Torres V, et al. Understanding innate immunity and inflammation in acne: implications for management. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* juin 2015;29 Suppl 4:3-11.
30. Gollnick HPM, Dreno B. Pathophysiology and management of acne. *J Eur*

31. Karvonen SL, Räsänen L, Cunliffe WJ, Holland KT, Karvonen J, Reunala T. Delayed hypersensitivity to *Propionibacterium acnes* in patients with severe nodular acne and acne fulminans. Dermatol Basel Switz. 1994;189(4):344-9.
32. Perkins W, Crocket KV, Hodgins MB, Mackie RM, Lackie JM. The effect of treatment with 13-cis-retinoic acid on the metabolic burst of peripheral blood neutrophils from patients with acne. Br J Dermatol. mai 1991;124(5):429-32.
33. Bataille V, Snieder H, MacGregor AJ, Sasieni P, Spector TD. The influence of genetics and environmental factors in the pathogenesis of acne: a twin study of acne in women. J Invest Dermatol. déc 2002;119(6):1317-22.
34. Darley CR, Currey HL, Baker H. Acne fulminans with arthritis in identical twins treated with isotretinoin. J R Soc Med. avr 1984;77(4):328-30.
35. Wong SS, Pritchard MH, Holt PJ. Familial acne fulminans. Clin Exp Dermatol. sept 1992;17(5):351-3.
36. Tax G, Urbán E, Palotás Z, Puskás R, Kónya Z, Bíró T, et al. Propionic Acid Produced by *Propionibacterium acnes* Strains Contributes to Their Pathogenicity. Acta Derm Venereol. janv 2016;96(1):43-9.
37. Aubin GG, Lavigne J-P, Foucher Y, Dellièvre S, Lepelletier D, Gouin F, et al. Tropism and virulence of *Cutibacterium* (formerly *Propionibacterium*) *acnes* involved in implant-associated infection. Anaerobe. oct 2017;47:73-8.
38. Mak TN, Yu S-H, De Marzo AM, Brüggemann H, Sfanos KS. Multilocus sequence typing (MLST) analysis of *Propionibacterium acnes* isolates from radical prostatectomy specimens. The Prostate. mai 2013;73(7):770-7.
39. Minegishi K, Watanabe T, Furukawa A, Uchida K, Suzuki Y, Akashi T, et al. Genetic profiles of *Propionibacterium acnes* and identification of a unique transposon with novel insertion sequences in sarcoid and non-sarcoid isolates. Sci Rep. 12 mai 2015;5:9832.
40. Lomholt HB, Kilian M. Population genetic analysis of *Propionibacterium acnes* identifies a subpopulation and epidemic clones associated with acne. PloS One. 19 août 2010;5(8):e12277.
41. Barnard E, Nagy I, Hunyadkúrti J, Patrick S, McDowell A. Multiplex touchdown PCR for rapid typing of the opportunistic pathogen *Propionibacterium acnes*. J Clin Microbiol. avr 2015;53(4):1149-55.
42. McDowell A, Patrick S, Eishi Y, Lambert P, Eady A. *Propionibacterium acnes* in human health and disease. BioMed Res Int. 2013;2013:493564.
43. Jasson F, Nagy I, Knol AC, Zuliani T, Khammari A, Dréno B. Different strains of *Propionibacterium acnes* modulate differently the cutaneous innate immunity. Exp Dermatol. sept 2013;22(9):587-92.

44. Nakase K, Hayashi N, Akiyama Y, Aoki S, Noguchi N. Antimicrobial susceptibility and phylogenetic analysis of *Propionibacterium acnes* isolated from acne patients in Japan between 2013 and 2015. *J Dermatol.* nov 2017;44(11):1248-54.
45. Scholz CFP, Jensen A, Lomholt HB, Brüggemann H, Kilian M. A novel high-resolution single locus sequence typing scheme for mixed populations of *Propionibacterium acnes* in vivo. *PloS One.* 2014;9(8):e104199.
46. Saint-Jean M, Khammari A, Jasson F, Nguyen J-M, Dréno B. Different cutaneous innate immunity profiles in acne patients with and without atrophic scars. *Eur J Dermatol EJD.* févr 2016;26(1):68-74.
47. Dagnelie M-A, Corvec S, Saint-Jean M, Bourdès V, Nguyen J-M, Khammari A, et al. Decrease in Diversity of *Propionibacterium acnes* Phylotypes in Patients with Severe Acne on the Back. *Acta Derm Venereol.* 7 févr 2018;98(2):262-7.
48. Choi EH, Bang D. Acne Fulminans and 13-Cis-Retinoic Acid. *J Dermatol.* 1992;19(6):378-83.
49. Leyden JJ. The role of isotretinoin in the treatment of acne: personal observations. *J Am Acad Dermatol.* 1 août 1998;39(2, Supplement 2):S45-9.
50. Vega J, Sánchez-Velicia L, Pozo T. Efficacy of Etanercept in the Treatment of Acne Conglobata. *Actas Dermo-Sifiliográficas Engl Ed.* 1 janv 2010;101(6):553-4.
51. Shirakawa M, Uramoto K, Harada FA. Treatment of acne conglobata with infliximab. *J Am Acad Dermatol.* 1 août 2006;55(2):344-6.
52. Geusau A, Mothes-Luksch N, Nahavandi H, Pickl WF, Wise CA, Pourpak Z, et al. Identification of a Homozygous PSTPIP1 Mutation in a Patient With a PAPA-Like Syndrome Responding to Canakinumab Treatment. *JAMA Dermatol.* 1 févr 2013;149(2):209-15.
53. Schellevis MA, Stoffels M, Hoppenreijns EPAH, Bodar E, Simon A, Meer JWM van der. Variable expression and treatment of PAPA syndrome. *Ann Rheum Dis.* 1 juin 2011;70(6):1168-70.
54. Braun-Falco M, Kovnerystyy O, Lohse P, Ruzicka T. Pyoderma gangrenosum, acne, and suppurative hidradenitis (PASH)—a new autoinflammatory syndrome distinct from PAPA syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 1 mars 2012;66(3):409-15.
55. Cortis E, De Benedetti F, Insalaco A, Cioschi S, Muratori F, D'Urbano LE, et al. Abnormal production of tumor necrosis factor (TNF) -- alpha and clinical efficacy of the TNF inhibitor etanercept in a patient with PAPA syndrome [corrected]. *J Pediatr.* déc 2004;145(6):851-5.
56. Lages RB, Bona SH, Silva FVM e, Gomes AKL, Campelo V. Acne fulminans successfully treated with prednisone and dapsone. *An Bras Dermatol.* août 2012;87(4):612-4.

57. Tan B, Lear J, Smith A. Acne fulminans and erythema nodosum during isotretinoin therapy responding to dapsone. Clin Exp Dermatol. 1 janv 1997;22(1):26-7.
58. Giavedoni P, Mascaró-Galy JM, Aguilera P, Estrach-Panella T. Acne fulminans successfully treated with cyclosporine and isotretinoin. J Am Acad Dermatol. févr 2014;70(2):e38-39.
59. Tago O, Nagai Y, Matsushima Y, Ishikawa O. A case of acne fulminans successfully treated with cyclosporin a and prednisolone. Acta Derm Venereol. mai 2011;91(3):337-8.
60. Woolfson H. Acne fulminans with circulating immune complexes and leukaemoid reaction treated with steroids and azathioprine. Clin Exp Dermatol. nov 1987;12(6):463-6.
61. Erhardt E, Harangi F. Two cases of musculoskeletal syndrome associated with acne. Pediatr Dermatol. déc 1997;14(6):456-9.
62. Goldschmidt H, Leyden JJ, Stein KH. Acne fulminans: investigation of acute febrile ulcerative acne. Arch Dermatol. avr 1977;113(4):444-9.
63. Friedlander SF. Effective treatment of acne fulminans-associated granulation tissue with the pulsed dye laser. Pediatr Dermatol. oct 1998;15(5):396-8.
64. Chivot M. Acne flare-up and deterioration with oral isotretinoin. Ann Dermatol Venereol. mars 2001;128(3 Pt 1):224-8.
65. Yu Y, Champer J, Agak GW, Kao S, Modlin RL, Kim J. Different *Propionibacterium acnes* Phylotypes Induce Distinct Immune Responses and Express Unique Surface and Secreted Proteomes. J Invest Dermatol. 2016;136(11):2221-8.
66. Nagy I, Pivarcsi A, Koreck A, Széll M, Urbán E, Kemény L. Distinct strains of *Propionibacterium acnes* induce selective human beta-defensin-2 and interleukin-8 expression in human keratinocytes through toll-like receptors. J Invest Dermatol. mai 2005;124(5):931-8.
67. McCoy WH, Otchere E, Rosa BA, Martin J, Mann CM, Mitreva M. Skin Ecology during Sebaceous Drought-How Skin Microbes Respond to Isotretinoin. J Invest Dermatol. mars 2019;139(3):732-5.
68. Gonzalez T, Gantes M, Bustabad S, Diaz-Flores L. Acne fulminans associated with arthritis in monozygotic twins. J Rheumatol. avr 1985;12(2):389-91.

Vu, le Président du Jury,

(tampon et signature)

Professeur Brigitte Dréno
Chef de service de Dermato-Cancérologie
Directeur Unité Thérapie Cellulaire et Génique
Vice Doyen à la Recherche à la Faculté de Médecine de Nantes
CHU Nantes - Place Alexis Ricordeau
44093 NANTES Cedex 01 - FRANCE

Professeur Brigitte DRENO

Vu, le Directeur de Thèse,

(tampon et signature)

Professeur Brigitte Dréno
Chef de service de Dermato-Cancérologie
Directeur Unité Thérapie Cellulaire et Génique
Vice Doyen à la Recherche à la Faculté de Médecine de Nantes
CHU Nantes - Place Alexis Ricordeau
44093 NANTES Cedex 01 - FRANCE

Professeur Brigitte DRENO

Vu, le Doyen de la Faculté,

Professeur Pascale JOLLIET

Titre de Thèse : Profil clinico-biologique et phylotype de *Cutibacterium acnes* : à propos de 15 cas d'acné fulminans

RESUME

Introduction : L'acné fulminans (AF) est une forme rare et sévère d'acné inflammatoire. Sa physiopathologie n'est encore que très partiellement connue, de même que la meilleure stratégie thérapeutique.

Objectifs : Notre objectif principal est, de déterminer d'une part, s'il existe une différence de phylotype de *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*) dans l'AF comparé à l'acné, et d'autre part de décrire le profil clinico-biologique des patients atteints d'AF. L'objectif secondaire est d'évaluer l'efficacité des différentes thérapeutiques.

Méthodes : Nous avons mené une étude observationnelle en incluant l'ensemble des patients suivis pour une AF dans le service de dermatologie CHU Nantes de 2008 à 2018. Des prélèvements bactériologiques étaient réalisés chez chaque patient permettant d'analyser la distribution des phylotypes de *C. acnes*. L'évaluation de la réponse thérapeutique était réalisée à l'aide des échelles ECLA et GEA.

Résultats : Quinze patients ont été inclus (dont 12 hommes, 80%) d'un âge médian de 15 ans. 86,7% avaient des antécédents familiaux d'acné. Neuf patients (60%) avaient une AF induite par l'isotrétinoïne. Un seul patient (6,7%) présentait des signes systémiques. La culture bactériologique était positive pour *C. acnes* chez la majorité des patients (80%). Le phylotype prédominant était IA₁ (60%). Seuls 33,3% de nos patients étaient en rémission après une première ligne thérapeutique par corticothérapie systémique, seule ou en association. Sept patients ont été traités par biothérapie, dont 5 par secukinumab avec succès.

Conclusion : L'AF est une pathologie très rare essentiellement masculine avec un terrain familial fréquent. Nos résultats suggèrent que l'AF n'est pas liée à un phylotype spécifique de *C. acnes* mais soulèvent l'hypothèse que le mécanisme impliqué serait davantage en lien avec une anomalie de l'activation de l'immunité innée cutanée. Des stratégies préventives, l'impact des traitements combinés ainsi qu'une évaluation de la place des biothérapies dans le traitement de l'AF restent à déterminer.

MOTS-CLES

Acné fulminans, Isotrétinoïne, *Cutibacterium acnes*