

UNIVERSITE DE STRASBOURG  
FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

ANNEE : 2020

N° : 50

**THESE**  
**PRESENTEE POUR LE DIPLOME DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Diplôme d'Etat  
Mention D.E.S. de Dermatologie et Vénérologie

**PAR**  
**Flavie Maitrepierre**  
Née le 18 janvier 1992 à Lyon

---

**Acné grave :**  
**un marqueur d'auto-inflammation génétiquement déterminé ?**

---

Président de thèse : Professeur Bernard CRIBIER

Directeur de thèse : Professeur Dan LIPSKER



NOM et Prénoms	C S*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRP0 NCS	- Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
CANDOLFI Ermanno P0025	RP0 CS	- Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
CASTELAIN Vincent P0027	NRP0 NCS	- Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipolison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hauteplaine	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabli P0029	NRP0 CS	- Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRP0 NCS	- Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRP0 NCS	- Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRP0 NCS	- Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
CHELLY Jameleddine P0173	NRP0 CS	- Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme CHENARD-NEU Marie- Pierre P0041	NRP0 CS	- Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hauteplaine	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRP0 CS	- Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie / COOM d'Ilkirch	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier P0153	NRP0 NCS	- Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
CRIBIER Bernard P0045	NRP0 CS	- Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
DANION Jean-Marie P0048	NRP0 NCS	- Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie 1 / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RP0 CS	- Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
DEBRY Christlan P0049	NRP0 CS	- Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
de SEZE Jérôme P0057	NRP0 NCS	- Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hauteplaine	49.01 Neurologie
DERUELLE Philippe		- Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hauteplaine	54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale; option gynécologie-obstétrique
DIEMUNSCH Pierre P0051	RP0 CS	- Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hauteplaine	48.01 Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRP0 CS	- Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hauteplaine	47.04 Génétique (type clinique)
DUCLOS Bernard P0055	NRP0 CS	- Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
DUFOUR Patrick (5) (7) P0058	S'nb Cons	- Centre Régional de Lutte contre le cancer Paul Strauss (convention)	47.02 Option : Cancérologie clinique
EHLINGER Matthieu P0188	NRP0 NCS	- Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service de Chirurgie Orthopédique et de Traumatologie-Hôpital de Hauteplaine	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRP0 NCS	- Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hauteplaine	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRP0 NCS	- Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de la Main et des Nerfs périphériques / COOM Ilkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRP0 CS	- Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0062	NRP0 NCS	- Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
GANGI Afshin P0062	RP0 CS	- Pôle d'imagerie - Service d'imagerie A Interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRP0 NCS	- Pôle des Spécialités Médicales - Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie
GENY Bernard P0064	NRP0 CS	- Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick		- Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe P0065	NRP0 CS	- Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hauteplaine	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard P0066	RP0 CS	- Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRP0 CS	- Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail / HC	46.02 Médecine et santé au travail Travail

NOM et Prénoms	C S*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Option : Maladies infectieuses
HERBRECHT Raoul P0074	RP0 NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôp. Hautepierre	47.01 <b>Hématologie</b> : Transfusion
HIRSCH Edouard P0075	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 <b>Médecine Physique et Réadaptation</b>
JAULHAC Benoit P0078	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MOREL Laurence		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges P0081	RP0 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement
KEMPF Jean-François P0083	RP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main-CCOM / Illkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme KESSLER Laurence P0084	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie / Méd. B / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
KOPFERSCHMITT Jacques P0086	NRP0 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipolison - Service d'Urgences médico-chirurgicales adultes/Nouvel Hôpital Civil	48.04 Thérapeutique (option clinique)
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0038 / P0174	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie 2 - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre P0175	NRP0 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II) / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	NRP0 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôpital Hautepierre	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE-TONGIO Laurence		• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
LANG Hervé P0090	NRP0 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LANGER Bruno P0091	RP0 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 <b>Gynécologie-Obstétrique</b> : gynécologie médicale - option gynécologie-Obstétrique
LAUGEL Vincent P0092	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Hautepierre	54.01 Pédiatrie
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'Imagerie Ostéoarticulaire et Interventionnelle/ Hôpital de Hautepierre	42.01 Anatomie
LIPSKER Dan P0093	NRP0 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénérologie
LIVERNEAUX Philippe P0094	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la main - CCOM / Illkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF GABRIEL		• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Hématologie et d'Oncologie / Hôpital de Hautepierre	47.01 Hématologie: transfusion
MARESCAUX Christian (5) P0097	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
MARK Manuel P0098	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique, Cytologie et Histologie quantitative / Hôpital de Hautepierre	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)

NOM et Prénoms	C*S*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
MASSARD Gilbert Pd100	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme MATHÉLIN Carole Pd101	NRP0 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie - Hôpital Civil	54.03 <u>Gynécologie-Obstétrique</u> : Gynécologie Médicale
MAJMEUX Laurent Pd102	NRP0 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre - Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 <u>Hématologie</u> : Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe Pd103	RP0 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MERTES Paul-Michel Pd104	NRP0 CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / Nouvel Hôpital Civil	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Nicolas Pd105	NRP0 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat Pd106	NRP0 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoisson - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent Pd107	NRP0 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier Pd108	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MOULIN Bruno Pd109	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
MUTTER Didier Pd111	RP0 CS	• Pôle HépatO-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques Pd112	NRP0 CS	• Pôle d'imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / Haute-pierre / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NISAND Israël Pd113	NRP0 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie Obstétrique / Hôpital de Haute-pierre	54.03 <u>Gynécologie-Obstétrique</u> : gynécologie médicale - option gynécologie-Obstétrique
NOEL Georges Pd114	NCS	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Paul Strauss (par convention) - Département de radiothérapie	47.02 <u>Cancérologie</u> : Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
OHLMANN Patrick Pd115	NRP0 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Arnie		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme RAILLARD Catherine Pd120	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
PELACCIA Thierry		• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Service SAMU/SMUR	48.02 Réanimation et anesthésiologie Option : Médecine d'urgences
Mme PERRETTA Silvana Pd117	NRP0 NCS	• Pôle HépatO-digestif de l'Hôpital Civil - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick Pd118	NRP0 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	53.02 Chirurgie Générale
PETIT Thierry Pd119	Cdp	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02 <u>Cancérologie</u> : Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier		• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02 <u>Cancérologie</u> : Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien Pd121	NRP0 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Haute-pierre	48.01 <u>Anesthésiologie-réanimation</u> : Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain Pd123	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne et nutrition / HP	44.04 Nutrition
PROUST François Pd122	NRP0 CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Haute-pierre	49.02 Neurochirurgie
Mme QUOIX Elisabeth Pd124	NRP0 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
Pr RAUL Jean-Sébastien Pd125	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC - Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie Pd126	NRP0 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'HépatO-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritionnelle / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo Pd127	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge Pd128	NRP0 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL-BERNARD Sylvie Pd129	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie

NOM et Prénom	C S*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
ROUL Gérard P0129	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02	Radiologie et Imagerie médicale (opt clinique)
SAUDER Philippe P0142	NRP0 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02	Réanimation
SAUER Arnaud P0183	NRP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRP0 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04	Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RP0 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04	Urologie
SCHNEIDER Francis P0144	RP0 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02	Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRP0 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / Hôpital Civil	49.04	<del>Pédopsychiatrie</del> ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01	Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0157	NRP0 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01	Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie
SIBILIA Jean P0146	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Haute-pierre	50.01	Rhumatologie
Mme SPEEG-SCHATZ Claude P0147	RP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophtalmologie
STEIB Jean-Paul P0149	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Hôpital Civil	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
STEPHAN Dominique P0150	NRP0 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires - HTA - Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	51.04	Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04	Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRP0 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01	Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / Hôpital Haute-pierre	43.02	Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRP0 NCS  CS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Fac de Médecine • Centre de Lutte contre le Cancer Paul Strauss - Serv. Epidémiologie et de biostatistiques	46.01	Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01	Option : Gastro-entérologie
VIDALHET Pierre P0158	NRP0 NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie / Hôpital Civil	49.03	Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Fac. de Médecine	54.05	Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRP0 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptations gériatriques / Hôpital de la Robertsau	51.01	Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01	Option : Médecine interne
WOLF Philippe P0164	NRP0 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordinateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02	Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Haute-pierre	49.01	Neurologie

NOM et Prénom	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
---------------	-----	--	--

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Hautepleme - NHC : Nouvel Hôpital Civil

\* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) CspI : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an)

CU : Chef d'unité fonctionnelle

P0 : Pôle

RP0 (Responsable de Pôle) ou NRP0 (Non Responsable de Pôle)

Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service) Dir : Directeur

(1) En sumombre universitaire jusqu'au 31.08.2018

(3)

(5) En sumombre universitaire jusqu'au 31.08.2019

(6) En sumombre universitaire jusqu'au 31.08.2017

(7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --> 31.08.2017

(8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) --> 31.08.2017

(9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) --> 31.08.2017

#### A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

HABERSETZER François	CS	Pôle Hépatodigestif 4190 Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.01	Gastro-Entérologie
CALVEL Laurent	NRP0 CS	Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO Service de Soins palliatifs / NHC	55.02	Ophtalmologie
SALVAT Eric		Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur		

**MO112 B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)**

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
AGIN Arnaud M0001		• Pôle d'imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepleine	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTAL Maria Cristina M0003		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hautepleine - Faculté de Médecine / Institut d'Histologie	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine M0109		• Centre de lutte contre le cancer Paul Strauss	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie
ARGEMI Xavier M0112		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies Infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Maladies Infectieuses ; Maladies tropicales Option : <b>Maladies Infectieuses</b>
Mme AYME-DIETRICH Estelle		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / NHC	48.03 Option: pharmacologie fondamentale
Mme BARNIG Cindy M0110		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations Fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
Mme BIANCALANA Valérie M0008		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
BLONDET Cytelle M0281		• Pôle d'imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepleine	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
BONNEMAINS Laurent M0099		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	54.01 Pédiatrie
BOUSIGES Olivier M0092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
CARAPITO Raphaël M0113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
CAZZATO Roberto		• Pôle d'imagerie - Service d'Imagerie A Interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
CERLINE Jocelyn M0012		• Pôle d'Oncologie et d'Hématologie - Service d'Oncologie et d'Hématologie / HP	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
CHOQUET Philippe M0014		• Pôle d'imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
COLLONGUES Nicolas M0016		• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
DALI-YOUCHEF Ahmed Nassim M0017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme de MARTINO Sylvie M0018		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Médecine	Bactériologie-virologie Option bactériologie-virologie biologique
Mme DEPIENNE Christel M0100 (Dispo->15.08.18)	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique / HP	47.04 Génétique
DEVYS Didier M0019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
DOLLÉ Pascal M0021		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina M0024		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
FILISSETTI Denis M0025		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack M0027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02 Physiologie (option clinique)
GUERIN Eric M0032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura		• Pôle d'imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepleine	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme HEIMBURGER Céline		• Pôle d'imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepleine	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme HELMS Julie M0114		• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Réanimation
HUBELE Fabrice M0023		• Pôle d'imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP et NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme JACAMON-FARRUGIA Audrey M0034		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
JEGU Jérémie M0101		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil	46.01 Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention (option biologique)
JEHL François M0035		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie-virologie</b> (biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
KASTNER Philippe M0389		• Pôle de Biologie - Laboratoire de diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme KEMMEL Véronique M0386		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LAMOUR Valérie M0340		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice M0341		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepleine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVALX Thomas M0342		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LAVIGNE Thierry M0343	CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service d'Hygiène hospitalière et de médecine préventive / PTM et HUS - Equipe opérationnelle d'Hygiène	46.01 Épidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
Mme LEJAY Anne M0102		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (Biologique)
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
LEPILLER Quentin M0104 (Dispo → 31.03.2018)		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / PTM HUS et Faculté de Médecine	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière (Biologique)
Mme LETSCHER-BRIJ Valérie M0345		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
LHERMITTE Benoît M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepleine	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
Mme LONSDORFER-WOLF Evelyne M0350		• Institut de Physiologie Appliquée - Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
LUTZ Jean-Christophe M0346		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Serv. de Chirurgie Maxillo-faciale, plastique reconstructrice et esthétique/HC	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MEYER Alain M0353		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MIGUET Laurent M0347		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepleine et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mode : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTNER M0349	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0350		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
NOLL Eric M0111		• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - Hôpital Hautepleine	45.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence
Mme NOURRY Nathalie M0311		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail - HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENCREACH Erwan M0352		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFÄFF Alexander M0353		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0354		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
PREVOST Gilles M0357		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mijana M0358		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0355		• Pôle de Biologie - Labo. d'Explorations fonctionnelles par les isotopes / NHC • Institut de Physique biologique / Faculté de Médecine	45.01 Biophysique et médecine nucléaire
RIEGEL Philippe M0359		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
ROGUE Patrick (cf. A2) M0360		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mode : biologique)
ROMAIN Benoît M0361		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme SABOU Aïna M0366		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme SAMAMA Brigitte M0052		• Institut d'histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme SCHEIDECKER Sophie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme SCHNEIDER Anne M0107		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie pédiatrique / Hôpital de Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
SCHRAMM Frédéric M0055		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
Mme SOLIS Morgane		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme SORDET Christelle M0059		• Pôle de Médecine interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
TALHA Samy M0070		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0039		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie infantile / Hôpital Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071		• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
Mme URING-LAMBERT Béatrice M0073		• Institut d'immunologie / HC • Pôle de Biologie - Laboratoire d'immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
WALLAT Laurent M0074		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VILLARD Odile M0076		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010		• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0115		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joffrey M0077		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

### B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAÏ Christian	PO185	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques
Mme la Pr RASMUSSEN Anne	PO186	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

### B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nils		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mr LANDRE Lionel		ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
Mme THOMAS Marion		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mme SCARFONE Marianna	M0082	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

### B4 - MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme CHAMBE Juliette	M0105	Département de Médecine générale / Faculté de Médecine	53.03 Médecine générale (01.09.15)
---------------------	-------	--	------------------------------------

**C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE**  
**C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)**

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0084	Médecine générale (01.09.2017)
Pr Ass. KOPP Michel	P0167	Médecine générale (depuis le 01.09.2001, renouvelé jusqu'au 31.08.2016)

**C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE**

Dre CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
---------------------	-------	--------------------------------------

**C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)**

Dr BERTHOU anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2018)
Dr BREITWILLER-DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dr GUILLOU Philippe	M0088	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr ROUGERIE Fabien	M0087	Médecine générale (01.09.2014 au 31.08.2017)
Dr SANSELME Anne-Elisabeth		Médecine générale

**D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES**  
**D1 - PROFESSEUR AGREGE, PRAG et PRCE DE LANGUES**

Mme ACKER-KESSLER Pia	M0085	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0086	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle	M0087	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0088	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

**E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES**

Dr ASTRUC Dominique	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Serv. de Néonatalogie et de Réanimation néonatale (Pédiatrie 2) / Hôpital de Hautepierre
Dr ASTRUC Dominique (par intérim)	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre
Dr CALVEL Laurent	NRP0 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins Palliatifs / NHC et Hôpital de Hautepierre
Dr DELPLANCO Hervé	NRP0 CS	- SAMU-SMUR
Dr GARBIN Olivier	CS	- Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO Schiltigheim
Dre GAUGLER Elise	NRP0 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - UCSA - Centre d'addictologie / Nouvel Hôpital Civil
Dre GERARD Bénédicte	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Département de génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme GOURIELUX Bénédicte	RP0 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	NRP0 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHRAD / Hôpital de la Robertsau
Pr LESSINGER Jean-Marc	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biologie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil + Hautepierre
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	NRP0 Resp	• Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	NRP0 CS	• Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	RP0 CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Dr REY David	NRP0 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Dr TCHOMAKOV Dimitar	NRP0 CS	• Pôle Médico-chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques - HP
Mme Dre TEBACHER-ALT Martine	NRP0 NCS Resp	• Pôle d'Activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Maladies vasculaires et Hypertension - Centre de pharmacovigilance / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre TOURNOUD Christine	NRP0 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Centre Antipoison-Toxicovigilance / Nouvel Hôpital Civil

---

## F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o *de droit et à vie (membre de l'institut)*  
CHAMBCON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
- o *pour trois ans (1er septembre 2010 au 31 août 2019)*  
BOUSQUET Pascal  
PINGET Michel
- o *pour trois ans (1er septembre 2017 au 31 août 2020)*  
BELLOCQ Jean-Pierre (Anatomie Cytologie pathologique)  
CHRISTMANN Daniel (Maladies infectieuses et tropicales)  
MULLER André (Thérapeutique)
- o *pour trois ans (1er septembre 2018 au 31 août 2021)*  
Mme DANION-GRILLIAT Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
- o *pour trois ans (1er aout 2010 au 31 mars 2022)*  
Mme STEIB Annick (Anesthésie, Réanimation chirurgicale)

---

## F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2021)

---

## F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS\* DE L'UNIVERSITE

Dr BRAUN Jean-Jacques	ORL (2012-2013 / 2013-2014 / 2014-2015 / 2015-2016)
Pr CHARRON Dominique	Université Paris Diderot (2016-2017 / 2017-2018)
Mme GUI Yali	(Shaanxi/Chine) (2016-2017)
Mme Dre GRAS-VINCENDON Agnès	Pédopsychiatrie (2010-2011 / 2011-2012 / 2013-2014 / 2014-2015)
Dr JENNY Jean-Yves	Chirurgie orthopédique (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017 / 2017-2018)
Mme KIEFFER Brigitte	IGBMC (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017)
Dr KINTZ Pascal	Médecine Légale (2016-2017 / 2017-2018)
Dr LAND Walter G.	Immunologie (2013-2014 à 2015-2016 / 2016-2017)
Dr LANG Jean-Philippe	Psychiatrie (2015-2016 / 2016-2017 / 2017-2018)
Dr LECOCQ Jehan	IURC - Clémenceau (2016-2017 / 2017-2018)
Dr REIS Jacques	Neurologie (2017-2018)
Pr REN Guo Sheng	(Chongqing / Chine) / Oncologie (2014-2015 à 2016-2017)
Dr RICCO Jean-Baptiste	CHU Poitiers (2017-2018)

(\* 4 années au maximum)

---

## G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.96
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01	LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.96
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.2011
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95	LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10	LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.13	MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.2017	MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BROGARD Jean-Marie (Médecine Interne) / 01.09.02	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
BURSZTEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15	MEYER Pierre (Biostatistiques, Informatique méd.) / 01.09.10
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.2011
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.2009
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie Infantile) / 31.10.16	OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00	PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98	PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.2011
DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
DORNER Marc (Médecine Interne) / 01.10.87	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa Chir.) / 01.09.13	RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SAINAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.2016	SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.2009	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13	SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04	SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97	SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87
GROSSHANS Edouard (Dermatologie) / 01.09.03	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.05.06
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18	STOLL Claude (Génétique) / 01.09.2009
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.05	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	STORCK Daniel (Médecine Interne) / 01.09.03
IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.2009	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
IMLER Marc (Médecine Interne) / 01.09.98	TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08
JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.2011	VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11
KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95	WILHM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KREMER Michel (Parasitologie) / 01.05.98	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
KJUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08	
KJUNTZMANN François (Gériatrie) / 01.09.07	

## Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.85.35.20 - Fax : 03.88.85.35.16 ou 03.88.85.34.67

## HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : *Nouvel Hôpital Civil* : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.89.55.07.08
- HC : *Hôpital Civil* : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68
- HP : *Hôpital de Hautepierre* : Avenue Mollère - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00
- *Hôpital de La Robertsau* : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11
- *Hôpital de l'Elisau* : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graffenstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

E.F.S. : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strausz" - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24

IURC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

**RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU  
DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ  
DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG**

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

**LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS  
QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES  
A LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER**

**SERMENT D'HIPPOCRATE**

*En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*

*Admise à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.*

*Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.*

*Respectueuse et reconnaissante envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis restée fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.*

## ***Remerciements***

*A Monsieur le Professeur Dan Lipsker, directeur de thèse,*

Je vous remercie de m'avoir confié ce sujet de thèse, puis de l'avoir dirigé, avec une disponibilité et une qualité d'encadrement exceptionnelles. Ce fût un honneur de travailler avec vous. J'aimerais également vous exprimer ma profonde gratitude, pour m'avoir rendu sensible à la richesse sémiologique de notre belle spécialité, pour avoir fait sans cesse progresser mon sens clinique, et pour le précieux soutien que vous m'avez apporté dans mes projets professionnels.

*A Monsieur le Professeur Bernard Cribier, Président du jury,*

Vous me faites l'honneur de présider ce jury, je vous en suis très reconnaissante. Je vous adresse mes remerciements les plus sincères pour ces années d'apprentissage à la Clinique de Dermatologie de Strasbourg, qui sont le fruit de votre investissement pour un enseignement de grande qualité. C'est un bagage dont je mesure la richesse, et qui m'accompagnera pour de nombreuses années.

*A Monsieur le Professeur Laurent Arnaud, membre du jury,*

Je te remercie d'avoir accepté de juger mon travail, et d'y apporter ton point de vue d'interniste et de rhumatologue. C'est un honneur de te compter parmi les membres de mon jury. Merci de représenter la belle école de la Rhumatologie strasbourgeoise que j'ai eu la chance de côtoyer pendant un semestre enrichissant.

*Au Docteur Cédric Lenormand, membre du jury,*

Je te remercie de t'intéresser à mon travail et d'y apporter ton jugement. Je tiens à saluer ton incroyable sens de la pédagogie, par lequel tu dispenses volontiers tes vastes connaissances. Tu m'as ainsi encouragée à toujours progresser dans mes réflexions diagnostiques et à développer mon savoir théorique.

*A mes maîtres de stage,*

Docteur Kieffer lors de ce premier semestre inoubliable en médecine interne à Mulhouse, Dr Mahé pour mes premiers pas en Dermatologie à Colmar, Professeur Gottenberg pour mon semestre en Rhumatologie, Docteur Rey pour ce dernier semestre strasbourgeois au Trait d'Union, unique par son contexte pandémique mais aussi par sa merveilleuse ambiance : merci de m'avoir accueillie dans vos services, et transmis votre savoir avec bienveillance.

*Aux chefs qui m'ont encadrée tout au long de cet internat,*

Au Docteur Yannis Scrivener, qui apporte la touche helléniste indispensable à la Clinique Dermatologique. Merci pour ta confiance, ton encadrement attentif lors de mon semestre en Hôpital de jour. Δεν θα το ξεχάσω ποτέ.

A Arnaud Drabo et Tina Moustoufizadeh, merci d'avoir accompagné en douceur mes premiers pas d'interne ; à Myriam, Raphaëlle, Chloé, Catherine, Mona, Laurence, Alice, merci d'avoir toutes enrichi mon internat de vos sourires, de vos connaissances, de vos conseils. Guillaume, toi qui fus mon premier contact dans une ville jusqu'alors inconnue, quelle chance de t'avoir eu comme co-interne, puis chef, mais surtout comme ami ! Flora et Renaud, merci pour ce que vous m'avez transmis de la rhumatologie, et mention spéciale à Renaud pour m'avoir permis de récupérer quelques articles introuvables. A Yvon et Charlotte, pour ce stage bonus en infectiologie, opportunité inattendue occasionnée par la pandémie.

*A mes co-internes,*

Gaëlle, Charlotte, nous formons ce joyeux trio de la Promotion 2016 des Dermatologues de Strasbourg, quelle fierté ! Antoinou, j'ai eu la chance de partager deux semestres avec toi, tu restes mon modèle indéfectible. Camille, Marine, Alison, Florence, Morgane, Emma, Lynn, Emilie, que de moments de complicité partagés... Olivier, ces six mois à HautePierre n'auraient pas été les mêmes sans toi, nagawika ! La COVID squad, ce fut un plaisir d'intégrer votre équipe pleine d'énergie.

Nous nous sommes soutenus, nous nous sommes fait grandir. J'aurai toujours plaisir à échanger avec vous.

*A toutes les équipes hospitalières que j'ai côtoyées,*

Il m'est impossible de citer tout le monde mais je voudrais que vous sachiez que j'ai une profonde affection envers chacun, qui m'avez permis d'évoluer, de parer à mes étourderies, et d'aller travailler chaque jour avec le sourire. Une pensée particulière pour Marjorie, Célia, Marie et Marie-No, Jeanine, Marie-Madeleine, Laetitia, Sylvie, Katia, Cathie, Sandrine, Virginie, nos deux Isabelles; et à la petite famille du Trait d'Union, Patricia, Béatrice, Idaline, Pauline, Sylvie, Eric, Marie-Laure, Josette et tant d'autres !

*Au Docteur Domitille Penet,*

Pour l'éveil d'une vocation,  
Pour avoir rendu envisageable ce qui, alors, ne l'était pas.

*A mes amis,*

Aux Sudistes de Lyon qui m'ont fait vivre six années hautes en couleurs, qu'il s'agisse de festoyer ou de travailler : Alex, je ne sais ce qu'aurait été cette P1 sans toi, la Team Laos,

Pauline et Marion mes merveilleuses colocataires, le trio de choc des Spi'rockettes ou comment rendre des révisions d'ECN sympathiques, Charly parce que toi aussi tu es immarcescible, Guillemette, Elena, Priyanka et Amandine... Je vous ai tous emmenés dans mon cœur et dans ma tête.

A la grande équipe Mulhousienne qui s'est soudée lors de ce premier semestre d'internat, et en particulier Solveig, Guillemette, Rosalie et Elodie avec qui nous avons formé plus tard la belle coloc' du Bonheur rue Schweighaeuser, Nico mon cher voisin du troisième étage, Nils le plus alsacien des parisiens, Thomas et nos veillées de piano, Yannis, les soirées Disney et Bredala.

A Arnaud pour sa présence fleurie, le temps d'un printemps, dans notre colocation.

Aux personnes fabuleuses que j'ai rencontrées par le jeu de l'amitié et du hasard : Lucile, c'est par toi que tout a commencé, tu as ma reconnaissance -et mon amitié – éternelle, Candice, tu m'as confectionné l'octophoque le plus exceptionnel qui soit et cela veut tout dire, Benoît et l'équipe des Machins, Eddy et Quentin, parce que vous produisez la meilleure musique du monde, Simon, Laura, Nathan, Ilia, Eric, Lise, Meme!, Flora, Anne, François... tant de personnes talentueuses que je suis fier de compter parmi mes amis.

#### *Aux loisirs*

Aux associations Graine de Cirque et En bal et vous, pour ces moments de fantaisie et d'évasion indispensables en sortant de l'hôpital. A Aymeric, mon jazzman préféré : il n'aura fallu que quelques leçons de piano, en ces repos de garde brumeux ou ces weekends trop courts, pour que tu deviennes un ami.

#### *A ma famille,*

A mes parents, Pascale et Éric, qui m'ont, par leur soutien et leur amour de tous les instants, permis de maintenir le cap malgré les intempéries. Vous avez toujours été et resterez mes repères, source de réconfort inépuisable quand les questions et les événements se bousculent. Papa, merci pour l'image de médecin humble et dévoué que tu représentes depuis fort longtemps. Maman, l'amour des livres et des mots n'aura de cesse de m'accompagner.

A mes frères et sœurs, aux quatre coins de la France : la distance ne saura abolir notre complicité et l'amour que j'ai pour vous. Bérénice ma grande sœur, ta présence solaire illumine sans aucun doute le ciel de Lille ; Augustin mon petit frère, te voilà devenu si grand sous ton casoar à Coëtquidan ; Hyacinthe ma brillante petite sœur très loin au Sud, je suis persuadée que les animaux qui te seront confiés auront les meilleurs et les plus doux des soins.

A mes grands-parents, Georges et Monique pour leur enthousiasme et leur affection par-delà les montagnes de Haute Savoie. Que j'aime entendre votre voix au téléphone et encore plus vous voir, même si les occasions sont trop rares !

A Bonne-Maman, de la première année de Médecine aux révisions ultimes en sixième année, tu étais là. Je mesure la chance que j'ai eu de recevoir tous tes bons soins lors de ces moments clefs, sans lesquels je ne serais sans doute pas là aujourd'hui.

A Bon Papa parti trop vite, tu incarneras toujours un modèle, ayant su allier à tes qualités de médecin une créativité malicieuse et une curiosité insatiable. Ton âme d'entomologiste saura me retrouver en Guyane. Les papillons y sont si beaux.

A mes cousins, oncles et tantes, pour leurs encouragements, avec une mention particulière pour Prune, Louison et Marie, qui m'ont toujours réservée un magnifique accueil lors de mes pérégrinations Parisiennes, à l'occasion de congrès et autres diplômes universitaires.

A Paul, tendre complice dans cet élan commun d'enthousiasme pour le monde, qui nous fait désirer une vie toujours plus pleine, plus riche. Notre amour a su se jouer des échelles, d'un hémisphère à l'autre... puis d'un mètre carré à l'autre, à l'ère du confinement. Ta présence, proche ou lointaine, est une ressource permanente, et un appel au bonheur.

Alors... A l'aventure !

*Et pour finir, à Strasbourg, ma chère ville d'adoption,*

Je reviendrai.

## LE CRAPAUD

Je suis le crapaud  
 Du vieux potager,  
 Vêtu d'oripeaux  
 Frippés, usagés,  
 Scluptés dans la peau  
 Epaisse, ouvragée :

Derme scrofuleux,  
 Parfois pustuleux,  
 Humide et gluant,  
 Rarement puant...

Tout couvert de glaire  
 De quoi ai-je l'air ?  
 Je n'ai rien pour plaire !

[...]

Fort mal dans ma peau,  
 Sans cesse outragé,  
 Je prends mon chapeau,  
 Je vais voyager ;  
 Bien frais et dispos  
 Pour déménager.

Je pars tout joyeux  
 Par un temps radieux,  
 J'avance en dansant,  
 Sautant en tout sens.

Au rythme solaire,  
 Dans l'air pur et clair,  
 La vie va me plaire !

Jacques Maitrepierre

Extrait des *Cahiers de Bon Papa*, Volume 1.

## TABLE DES MATIERES

I.	INTRODUCTION.....	24
II.	DEFINITIONS.....	26
1.	Peau et inflammation .....	26
a)	Immunité de la peau.....	26
b)	L'IL-1 $\beta$ , principale cytokine impliquée dans certaines maladies auto-inflammatoires.....	26
c)	Concept de maladie auto-inflammatoire et inflammasomes .....	27
2.	Spectre du syndrome PAPA .....	29
a)	Le syndrome PAPA (pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum and acne) .....	29
b)	Le syndrome PASH (Pyoderma gangrenosum, acne, and hidradenitis suppurativa .....	30
c)	Les syndromes PASS, PAPASH, PsAPASH et PAC.....	30
3.	Deux autres exemples de pathologies auto inflammatoires .....	31
a)	La fièvre méditerranéenne familiale (FMF) .....	31
b)	Le syndrome DIRA (deficiency of interleukin-1 receptor antagonist) .....	32
4.	Acné fulminans et syndrome SAPHO.....	32
a)	Acné fulminans .....	32
b)	Syndrome SAPHO (synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis).....	33
III.	MATERIELS ET METHODES.....	34
1.	Acné et syndromes du spectre PAPA.....	34
a)	Revue de la littérature.....	34
b)	Analyse sémiologique des iconographies relevées dans les articles .....	35
2.	DIRA et FMF .....	36
3.	Acné fulminans .....	36
IV.	RESULTATS.....	38
1.	Acné et spectre du syndrome PAPA .....	38
a)	Données d'ensemble (tableau 1) .....	38
b)	Résultats par pathologie .....	39
c)	Analyse iconographique .....	45
2.	FMF et syndrome DIRA .....	46
a)	DIRA (Deficiency in interleukin 1 receptor antagonist).....	46
b)	Fièvre méditerranéenne familiale et acné.....	47
3.	Acné fulminans .....	49
V.	DISCUSSION.....	55

1. Quelles sont les caractéristiques des lésions désignées par le terme « acné » au cours des syndrome du spectre PAPA ?.....	55
2. Observe-t-on une acné particulièrement sévère au cours d'autres syndromes auto-inflammatoires ?	60
3. Les patients atteints d'acné fulminans développent-ils des manifestations appartenant au spectre des maladies auto inflammatoires ? .....	62
4. Mise en perspective de nos recherches .....	66
VI. Conclusions .....	68

## TABLE DES ILLUSTRATIONS

### Figures

<b>Figure 1 :</b> Activation de l'inflammasome NLRP3 .....	p 28
<b>Figure 2 :</b> Vue schématique des différents syndromes du spectre PAPA.....	p 31
<b>Figure 3 :</b> Diagramme de flux de la recherche portant sur le syndrome PAPA.....	p 35
<b>Figure 4 :</b> Acné nodulo-kystique du visage chez un patient atteint d'un syndrome PAPA.	p 40
<b>Figure 5 :</b> Acné nodulo-kystique du visage (A) et du dos (B) chez un patient atteint d'un syndrome PASH.....	p 42
<b>Figure 6 :</b> Syndrome PASS chez un patient congolais.....	p 42
<b>Figure 7 :</b> Pustulose rétro-auriculaire chez un patient atteint d'un syndrome PAPA.....	p 45
<b>Figure 8:</b> FMF, HS et acné chez un même patient .....	p 49
<b>Figure 9 :</b> AF sans facteur déclenchant en poussée, un an après la poussée, et scintigraphie osseuse du patient.....	p 53
<b>Figure 10 :</b> AF sous isotrétinoïne chez jeune homme de 13 ans ayant une syndrome SAPHO, hypersignaux multiples du rachis en IRM.....	p 54
<b>Figure 11 :</b> AF du dos sans facteur déclenchant chez jeune homme de 15 ans.....	p 54
<b>Figure 12 :</b> AF chez bodybuilder après 3 injections IM de testostérone.....	p 54

**TABLEAUX :**

**Tableau 1 :** Résumé des résultats obtenus de la littérature concernant les syndromes du spectre PAPA.....p 38

**Tableau 2 :** Traitements considérés efficaces au cours des syndromes du spectre PAPA, et leur effet sur l'acné..... p 44

**Tableau 3 :** Résumé des caractéristiques des patients atteints du syndrome DIRA.....p 47

**Tableau 4 :** Caractéristiques des patients atteints de FMF et d'acné.....p 48

**Tableau 5 :** Caractéristiques des patients atteints d'acné fulminans .....p 52

**ABREVIATIONS :**

AF : acné fulminans

AJI : arthrite juvénile idiopatique

ASC : apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase recruitment domain (CARD)

CAPS : cryopyrin-associated periodic syndrome

CD : cellule dendritique

CRMO : Chronic recurrent multifocal osteomyelitis

DAMP : danger associated molecular pattern

DIRA : deficiency of interleukin-1 receptor antagonist

DITRA : deficiency of interleukin-36 receptor antagonist

FMF : fièvre méditerranéenne familiale (FMF)

IPP : Interphalangiennne proximale

MCP : Métacarpophalangiennne

MICI : Maladie inflammatoire chronique de l'intestin

NLRP1: nucleotide-binding domain leucine-rich repeat-containing receptor protein 1

PAC: Pyoderma gangrenosum, acne, and ulcerative colitis syndrome

PAMI: PSTPIP1-associated myeloid-related-proteinemia inflammatory syndrome

PAMP: Pathogen associated molecular patterns

PAPA: Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne syndrome

PAPASH: Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, acne, and hidradenitis suppurativa syndrome

PASH: Pyoderma gangrenosum, acne, and hidradenitis suppurativa

PASS: Pyoderma gangrenosum, acne, spondylarthritis seronegative

PsAPASH: Psoriatic arthritis, pyoderma gangrenosum, acne, hidradenitis suppurativa

PSTPIP1: Proline-serine-threonine phosphatase-interacting protein 1

PNN: polynucléaire neutrophile

SAPHO syndrome: Synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis syndrome

SNC: Système nerveux central

TIR: toll/interleukin-1 receptor

TNF: Tumor necrosis factor

TRAPS : TNF receptor-associated periodic syndrome.

## I. INTRODUCTION

Si l'acné est connue pour être l'une des pathologies les plus courantes de la pratique des dermatologues, elle n'en demeure pas moins complexe, rentrant dans des cadres étiologiques variés dont celui de certaines maladies auto-inflammatoires.

Par maladies auto-inflammatoires, on désigne un ensemble de maladies résultant d'une agression tissulaire en réponse à l'activation excessive de l'immunité innée. Ces affections ont des caractéristiques cliniques permettant de les suspecter : poussées fébriles récurrentes, lésions cutanées variées, sérîtes, arthralgies, troubles digestifs ou encore manifestations ophtalmologiques. Parmi les signes cutanés décrits, l'acné est une des manifestations. Le terme d'acné entre même dans l'acronyme de certaines entités, et en constitue un critère diagnostique. Ainsi, le syndrome PAPA a été décrit pour la première fois en 1997 par Lindor et al (1), comme une triade associant arthrite pyogénique stérile, pyoderma gangrenosum (PG) et acné. D'autres syndromes, proche du syndrome PAPA, dont plusieurs génétiquement déterminés, ont ensuite été individualisés : le syndrome PASH (PG, acné et hidradénite suppurée (HS)), PASS (PG, acné, spondylarthrite séronégative, plus ou moins HS), PAPASH (caractéristique du PASH avec arthrite pyogénique), PsAPASH (PASH avec rhumatisme psoriasique) et PAC (PG, acné, colite inflammatoire). Le syndrome PAMI (PSTPIP1-associated myeloid proteinemia inflammatory syndrome) est une variante du syndrome PAPA dont les manifestations hématologiques sont caractéristiques.

Or l'acné, qui est une pathologie des glandes sébacées, répond à une définition clinique précise : les lésions kystiques de l'acné (comédons et microkystes) sont les lésions élémentaires caractéristiques. S'y associent à des degrés variables des lésions inflammatoires à types de papules, pustules et nodules, et une séborrhée, cette dernière étant l'autre manifestation cardinale. Il n'est par ailleurs pas toujours simple de distinguer certaines formes d'acné d'une maladie de Verneuil.

Les maladies auto inflammatoires sont souvent prises en charge et décrites par les pédiatres, les rhumatologues et les internistes, qui sont peu familiarisés avec la sémiologie dermatologique. Il est donc légitime de s'interroger si 1) les lésions qualifiées « d'acné » au cours des maladies auto inflammatoires correspondent véritablement à la définition de cette maladie et 2) s'il existe des éléments cliniques d'orientation conférant une spécificité à l'acné observée dans ce contexte.

La première partie de ce travail a pour but une analyse phénotypique précise des lésions décrites comme acné au cours des syndromes du spectre PAPA. Pour ce faire, nous avons entrepris une revue systématique de la littérature des syndromes PAPA (et de sa variante PAMI), PASH, PASS, PAPASH, PSAPASH, et PAC en prêtant une attention toute particulière aux lésions décrites comme acné. Nous nous intéresserons ensuite à d'autres inflammasomopathies caractérisées par une synthèse accrue de cytokines inflammatoires, afin de déterminer si au cours de ces maladies, des lésions d'acné ont aussi été décrites. Enfin, nous rechercherons s'il existe une association entre une forme d'acné particulièrement sévère et inflammatoire, l'acné fulminans, avec d'autres maladies auto inflammatoires au sens large.

## II. DEFINITIONS

### 1. Peau et inflammation

#### a) Immunité de la peau

La peau, dans sa position de principal organe interface entre le monde extérieur et le corps humain, est un site privilégié du processus inflammatoire faisant intervenir l'immunité innée. Il s'agit la plupart du temps d'un mécanisme de défense intervenant en réaction à une agression tissulaire, d'ordre infectieux, physique, ou chimique. Mais la peau est aussi un organe susceptible de produire une réponse immune excessive, pouvant alors induire une inflammation chronique, soit par un mécanisme auto-immun, soit par un mécanisme auto-inflammatoire (2). Plusieurs cellules résidentes de la peau sont en jeu dans ces réactions. Dans l'épiderme se trouvent les kératinocytes et les cellules de Langerhans, formes spécialisées de cellules dendritiques. Dans le derme, des macrophages, des mastocytes, ou encore des lymphocytes T sont présents (3).

Les microorganismes présents à la surface de la peau participent à son homéostasie. Cet équilibre est fortement régulé par les sébocytes des glandes sébacées, qui produisent des lipides anti microbiens. Les kératinocytes fabriquent aussi des substances antibactériennes de façon constitutive ou à la suite d'une agression tissulaire qui stimule les récepteurs *Toll-like* (TLR). Ces protéines transmembranaires sont particulièrement exprimées par les cellules de l'immunité des tissus « barrières » tels que la peau, le tube digestif, et les poumons. Une fois les TLR activés, les cellules qui les expriment le sont également, permettant d'initier une cascade de mécanismes impliqués dans la réaction inflammatoire (4).

#### b) L'IL-1 $\beta$ , principale cytokine impliquée dans certaines maladies auto-inflammatoires

L'IL-1, avec ses deux sous types  $\alpha$  et  $\beta$ , est une cytokine pro inflammatoire majeure qui affecte pratiquement tous les types cellulaires via leur récepteur IL-1 de type I (IL-1RI). C'est un médiateur de l'inflammation aigue, qui induit entre autres l'expression de molécules d'adhésion par les cellules endothéliales, étape nécessaire au recrutement d'autres cellules immunocompétentes. Elle est fortement exprimée par les monocytes, les macrophages tissulaires et les cellules dendritiques (CD), mais aussi par les lymphocytes B, les cellules NK, et les cellules épithéliales (4).

La partie cytoplasmique de l'IL-1RI porte le domaine toll/ interleukin-1 receptor (TIR), aussi présent dans les récepteurs *toll-like*, permettant la transduction d'un signal inflammatoire aboutissant à l'activation du facteur nucléaire kB (NF-kB), des voies *c-jun N-terminal kinase* (JNK) et *p38 mitogen-activated protein kinase* (MAPK).

Les deux agonistes de l'IL-1RI, IL-1 $\alpha$  et IL-1 $\beta$ , sont transcrits par des gènes différents. L'expression de l'IL-1 $\alpha$  peut certes être modulée mais est détectée à un faible niveau constitutif, tandis que l'IL-1 $\beta$  est détectable seulement après stimulation. L'IL-1- $\alpha$  comme l'IL-1 $\beta$  est exprimée par les cellules de l'immunité innée après activation du NF $\kappa$ B, phénomène pouvant lui-même être induit par l'IL-1 (5).

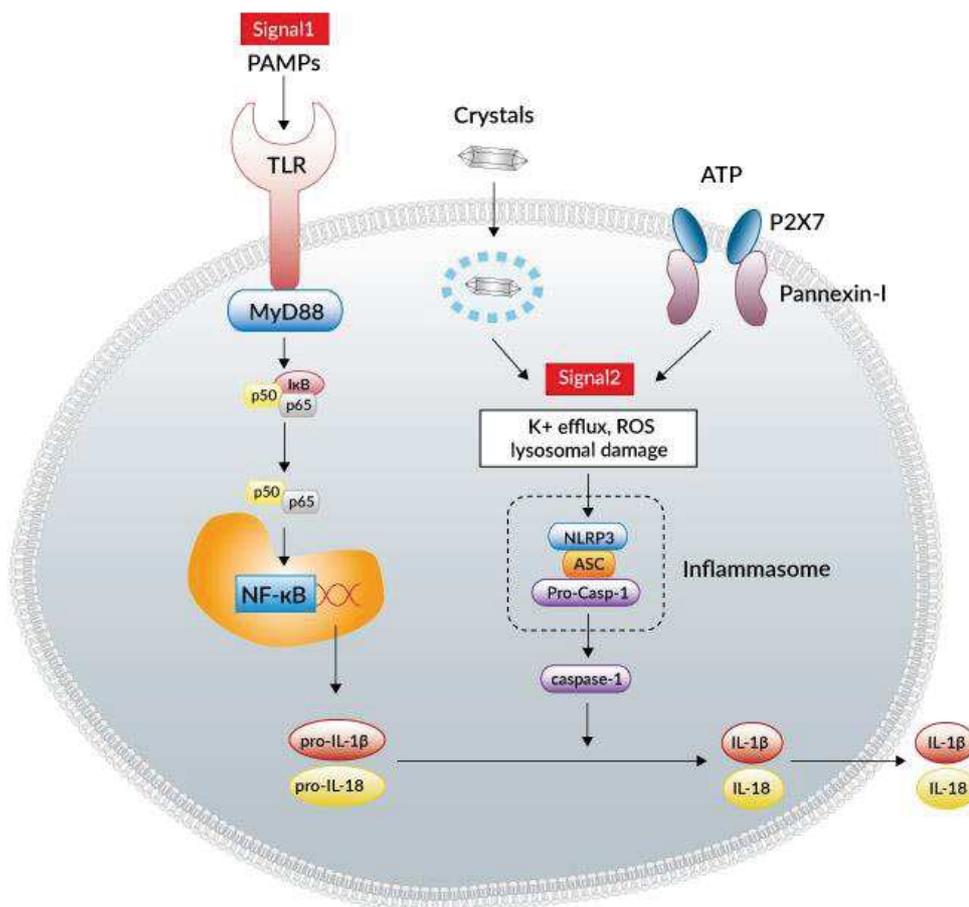
L'IL-1Ra est un antagoniste de l'IL-1RI qui permet de bloquer l'action de l'IL-1. Un large excès d'IL-1Ra sur l'IL-1 est nécessaire pour obtenir cet effet inhibiteur, *in vitro* comme *in vivo* (6).

### c) Concept de maladie auto-inflammatoire et inflammasomes

Les maladies auto-inflammatoires sont un groupe de maladies au cours desquelles on observe une augmentation de l'inflammation en l'absence de cause infectieuse, d'auto-immunité, ou d'allergie. Cette inflammation est le fait de cellules et molécules de l'immunité innée, chez des sujets génétiquement prédisposés (7). Le concept de maladies auto inflammatoires a été proposé en 1999 par le Dr Kastner, du *National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases*, et faisait référence aux syndromes de fièvres récurrentes, comme la fièvre méditerranéenne familiale (FMF) et le TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) (8). Avec le temps, d'autres maladies ont été identifiées et associées à ce groupe, dont les cryopyrinopathies (*cryopyrin-associated periodic syndrome* ou CAPS), le syndrome de déficience en *interleukin-1 receptor antagonist* (DIRA), de déficience en *IL-36 receptor antagonist* (DITRA), ou encore le syndrome PAPA (9). Pour une majorité de ces maladies, plusieurs mutations affectant l'inflammasome lui-même ou bien des protéines régulatrices de l'inflammasome ont été identifiées (4).

Les inflammasomes sont des complexes protéiques appartenant à l'immunité innée, capables de détecter un danger intracellulaire, comme par exemple une élévation de l'acide urique dans cas d'une crise de goutte. Il peut aussi s'agir de patterns moléculaires associés à des pathogènes, comme une toxine bactérienne. Plusieurs types d'inflammasomes ont été décrits. Un type d'inflammasome est activé préférentiellement

selon le DAMP (*danger associated molecular pattern*) ou PAMP (*Pathogen associated molecular patterns*) qui détecte le danger. L'inflammasome NLRP3 est l'un des plus important car il s'active en réponse à une grande variété de PAMP ou DAMP. Une fois le récepteur NLR activé, les différentes protéines qui composent l'inflammasome s'assemblent, permettant d'activer à son tour la caspase-1. L'action protéolytique de la caspase-1 aboutit *in fine* à la maturation des cytokines pro-inflammatoires IL-1 $\beta$  et IL-18 (5).



**Figure 1 :** Activation de l'inflammasome NLRP3

L'activation de la caspase-1 via l'inflammasome induit aussi une lyse cellulaire appelée pyroptose. Contrairement à l'apoptose qui est neutre vis-à-vis du système immunitaire, la pyroptose induit une forte réponse inflammatoire avec notamment un relargage de cytokines pro inflammatoires comme la proIL-1 $\alpha$ , ce qui entretient donc un climat inflammatoire (10).

A titre illustratif, l'équipe de Meng et col. a étudié les conséquences de l'introduction chez la souris d'une mutation de *NLRP3* rencontrée au cours des syndromes CAPS, et ayant pour conséquence une hyperactivation de l'inflammasome (11). Il en résultait une inflammation cutanée riche en PNN, ainsi qu'une polarisation de la réponse immunitaire vers la voie TH17, comme au cours du psoriasis. De fait, nous verrons que le psoriasis est une manifestation associée aux pathologies qui font l'objet de ce travail.

## 2. Spectre du syndrome PAPA

### a) Le syndrome PAPA (pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum and acne)

Le syndrome PAPA, décrit en 1997 par Lindor et al. (1) est un acronyme pour pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum and acne. Il a pu aussi être désigné sous le terme de « familial récurrent arthritis », L'équipe de Wise et col. ayant bien souligné qu'il s'agissait de la même pathologie (12). Cette maladie auto inflammatoire est rare, liée à des mutations autosomiques dominantes du gène *PSTPIP-1* (*proline serine threonine phosphatase interacting protein 1*) (13). Il s'agit d'une protéine d'adaptation associée au cytosquelette, exprimée principalement dans les cellules hématopoïétiques, et pouvant moduler l'activation des lymphocytes T. Les mutations en cause perturbent la liaison de PSTPIP-1 avec une tyrosine kinase régulatrice, augmentant ainsi son avidité pour la pyrine dans le cytosol ce qui induit des dérégulations de la production d'IL-1 $\beta$  (14).

La chronologie classique de la maladie comprend un début précoce dans l'enfance, avec des arthrites érosives récidivantes spontanément ou après des traumatismes minimes, puis au moment de l'adolescence, ces manifestations articulaires s'associent à des manifestations cutanées comprenant une acné sévère et des pyoderma gangrenosum. Ainsi le diagnostic est-il porté cliniquement selon la définition suivante :

- Pour les membres d'une famille ayant 16 ans ou plus, le diagnostic est certain si 2 des 3 critères majeurs sont remplis (arthrite pyogénique pyoderma gangrenosum, et acné sévère).
- Les autres membres adultes d'une famille ayant un seul critère majeur sont considérés comme probablement atteints.
- Les membres de la famille âgés de moins de 16 ans sont considérés atteints si l'arthrite pyogénique touche au moins deux articulations (1).

b) Le syndrome PASH (Pyoderma gangrenosum, acné, and hidradenitis suppurativa

Décrit en 2012 par Braun-Falco et al (15), le syndrome PASH correspond à une triade clinique associant pyoderma gangrenosum, acné et hidradénite suppurée. Cette affection est rare. Cependant, l'incidence est sans doute sous-estimée, car l'association HS et PG avait déjà été décrite (16, 17). La physiopathologie de la maladie n'est pas clairement établie, mais la présence d'IL-1 et de TNF à taux élevé dans les biopsies cutanées soutiennent l'origine auto inflammatoire du syndrome. Il est intéressant de souligner que le taux de ces marqueurs inflammatoires est, contrairement au syndrome PAPA, élevé seulement dans la peau et non dans le sang périphérique, ce qui souligne le tropisme cutané de la maladie. De même, il n'y a pas de mutation aussi clairement identifiée que dans le syndrome PAPA même si une dérégulation du gène *PSTPIP1* a été identifiée dans certains cas (18). D'autres mutations ont été retrouvées chez des sujets atteints, concernant les gènes *NCSTN*, *NOD* (nucleotide-binding oligomerization domain), *MEFV* et des gènes l'immunoprotéasome (19). Il s'agit donc d'une maladie polygénique, avec plusieurs mutations génétiques déjà décrites dans d'autres maladies inflammatoires (18). On suppose aussi le rôle du dépôt de complexes immuns circulants contenant des antigènes bactériens dans l'activation de l'immunité innée, et du microbiote de l'hôte. L'histoire de la maladie commence lors de l'adolescence par des épisodes récurrents d'acné sévère et douloureuse associés à des lésions d'hidradénite suppurée stade II-III de Hurley. Les lésions de pyoderma gangrenosum surviennent plus tard à l'âge adulte. Le diagnostic se base sur les données cliniques.

c) Les syndromes PASS, PAPASH, PsAPASH et PAC

D'autres observations ont fait émerger de nouveaux syndromes.

Le syndrome PASS (pyoderma gangrenosum, d'acné, spondylarthrite séronégative), se distingue d'une part du PAPA du fait de sa prédilection pour le squelette axial, sans arthrites pyogéniques, et d'autre part du syndrome PASH qui n'a pas d'implication articulaire. Lors des poussées, le taux circulant d'IL-1 dans le sang périphérique est élevé, supportant l'hypothèse d'une origine auto inflammatoire de la pathologie. Il n'a pas été mis en évidence de mutation du gène *PSTPIP1* (20, 21).

Le syndrome PAPASH a les caractéristiques d'un syndrome PASH accompagnées d'une arthrite pyogénique, tandis que pour le syndrome PsAPASH, il s'agit des manifestations du syndrome PASH avec un rhumatisme psoriasique.

Enfin le syndrome PAC associe pyoderma gangrenosum, acné et colite ulcérée. Un seul cas a été rapporté dans la littérature jusqu'à présent. Des mutations de *PTSPIPI* ont été identifiées pour les syndrome PAPASH et PAC, mais pas pour le syndrome PsAPASH (22). Garzorz et al. (23) ont avancé que le mécanisme physiopathologique principal impliqué dans le syndrome PAPASH était l'activation des neutrophiles par la voie Th17 /  $TNF\alpha$ .

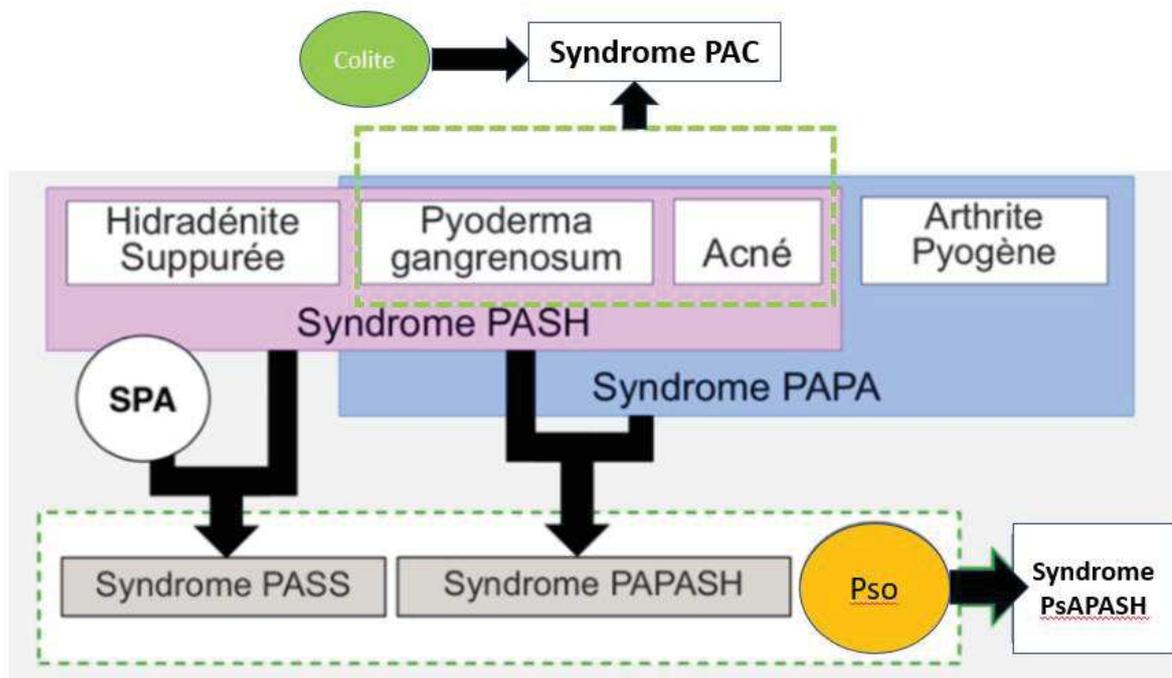


Figure 2 : Vue schématique des différents syndromes du spectre PAPA

### 3. Deux autres exemples de pathologies auto inflammatoires

#### a) La fièvre méditerranéenne familiale (FMF)

La fièvre méditerranéenne familiale (FMF), maladie inflammatoire héréditaire la plus fréquente, est caractérisée par des épisodes récurrents de fièvre et de sérites. Elle est dénommée ainsi car sa prévalence se concentre particulièrement autour du bassin méditerranéen. Cependant, plusieurs famille ont aussi été décrites au Japon (24). Le gène en cause, *MEFV*, code pour une protéine anti inflammatoire appelée pyrine ou

marénostrine qui est régulée en réponse à des médiateurs inflammatoires. Bien que la maladie soit de transmission récessive, environ 10 à 20% des patients n'ont pas de mutation identifiée (25). La pyrine étant exprimée par les cellules de l'immunité innée (principalement neutrophiles, éosinophiles, monocytes et macrophages, mais aussi les fibroblastes du liquide synovial), la mutation conduit à une dérégulation fonctionnelle de ces cellules. En effet la pyrine a pour rôle de réguler l'inflammation en modulant la production d'IL-1 $\beta$ , l'activation du NF $\kappa$ B, et le processus d'apoptose. Ainsi, un dysfonctionnement de la pyrine entraîne une élévation des cytokines pro inflammatoires telles que IL-1 $\beta$ , IL-8, IL-6, IL-17, IL-22 et TNF- $\alpha$  (26) (27). L'amylose AA, secondaire à un état inflammatoire chronique, est la complication la plus redoutée de cette pathologie, pouvant entraîner des atteintes rénales sévères. Elle peut être prévenue par un traitement au long cours par la colchicine.

b) Le syndrome DIRA (deficiency of interleukin-1 receptor antagonist)

Il s'agit d'une inflammasomopathie monogénique causée par des mutations du gène *IL1RN*, conduisant à un déficit complet ou partiel de l'IL-1Ra. Or l'IL-1Ra inhibe l'activité de l'IL-1 $\alpha$  et de l'IL-1 $\beta$ . Son déficit est donc responsable d'une augmentation incontrôlée de l'activité de ces deux cytokines pro-inflammatoires. Décrite pour la première fois en 2009 (28), la maladie se manifeste dès la période péri-natale par une pustulose, une ostéomyélite aseptique multifocale, des périostites, et une inflammation systémique.

#### **4. Acné fulminans et syndrome SAPHO**

a) Acné fulminans

L'acné fulminans est la forme la plus sévère d'acné. Elle atteint presque exclusivement les adolescents de sexe masculins, le plus souvent caucasiens, et en règle générale après une période de plusieurs mois d'acné commune modérée. Le premier cas a été rapporté par Burns et Colville en 1952 (29) sous le terme d'« acné conglobata avec septicémie », décrivant un patient atteint d'une acné particulièrement sévère avec des signes généraux faisant évoquer une septicémie, alors que les hémocultures étaient négatives. En 1971,

Kelly et coll. font la description de 3 cas et désignent le tableau sous le nom d'« acné conglobata ulcéreuse et fébrile » (30). L'appellation « acné fulminans » apparaît en 1977 dans l'article publié par Goldschmidt et coll. (31) qui décrivent une série de cas et comprennent cette entité comme une forme compliquée d'acné commune, bien distincte de l'acné conglobata. Le tableau correspond à l'apparition rapide de lésions inflammatoires et ulcérées dans un contexte d'altération de l'état général, avec le plus souvent une fièvre, des arthralgies, voir un amaigrissement important. La biologie montre fréquemment un syndrome inflammatoire, mais les hémocultures sont constamment négatives. Les antibiotiques sont dans la grande majorité des cas inefficaces, tandis qu'une amélioration rapide sous corticostéroïdes est observée (32).

b) Syndrome SAPHO (synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis)

L'acné sévère, dont l'acné fulminans, est une composante inconstante du syndrome SAPHO, présente chez environ 25 % des patients (33). Cet acronyme a été proposé en 1987 par Chamot, à propos d'une série de 85 patients (34). Auparavant, des tableaux similaires étaient désignés sous le terme de Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) (35). Des critères diagnostics ont été proposés par Khan et col. en 1994 (36). Un seul permet de poser le diagnostic :

- Arthrite aiguë, subaiguë ou chronique associée à un psoriasis pustuleux, une pustulose palmo-plantaire, ou une acné sévère.
- Ostéite stérile associée à un psoriasis pustuleux, une pustulose palmoplantaire, une acné sévère ou un psoriasis cutané.
- CRMO chez l'enfant, avec culture stérile (ou mettant en évidence *C. acnes*), avec ou sans lésion cutanée.

La maladie touche les enfants, les adolescents, et les adultes jeunes, avec un âge médian de 29 ans à l'apparition des symptômes dans une série de 120 cas (33). Les atteintes articulaires et cutanées peuvent être synchrones ou non.

Aucun facteur causal génétique n'a été clairement démontré (35, 37).

### III. MATERIELS ET METHODES

#### 1. Acné et syndromes du spectre PAPA

##### a) Revue de la littérature

Deux résultats de recherche ont été croisés, avec mise à jour jusqu'au 15/12/19. Un diagramme de flux résume l'ensemble de la procédure pour la recherche sur le syndrome PAPA (figure 3).

Dans la banque de données Pubmed, avec l'outil de recherche avancée, les termes suivants sont successivement cherchés dans l'ensemble des titres d'articles disponibles (filtre « title ») : PAPA, PASH, PASS, PAPASH, PSAPASH, PAC.

Tous les titres d'articles ainsi obtenus sont parcourus. Sont éliminés ceux qui ne traitent pas des syndromes qui sont l'objet de notre travail (acronymes correspondant à d'autres termes par exemple).

Les articles restants sont ensuite tous lus.

Sont retenus dans l'analyse finale les articles rapportant des cas de PAPA (ou PAMI), PASH, PAPASH, PsaPASH, PASS et PAC.

Afin de ne pas méconnaître les articles qui n'auraient pas mentionné le nom du syndrome dans le titre de l'article, ces données ont été complétées par une seconde recherche effectuée pour chaque syndrome : le terme « acné » défini comme MeSH Major Topic est croisé successivement avec les termes suivants : PAPA, PASH, PASS, PAPASH, PSAPASH, PAC, sans limite chronologique.

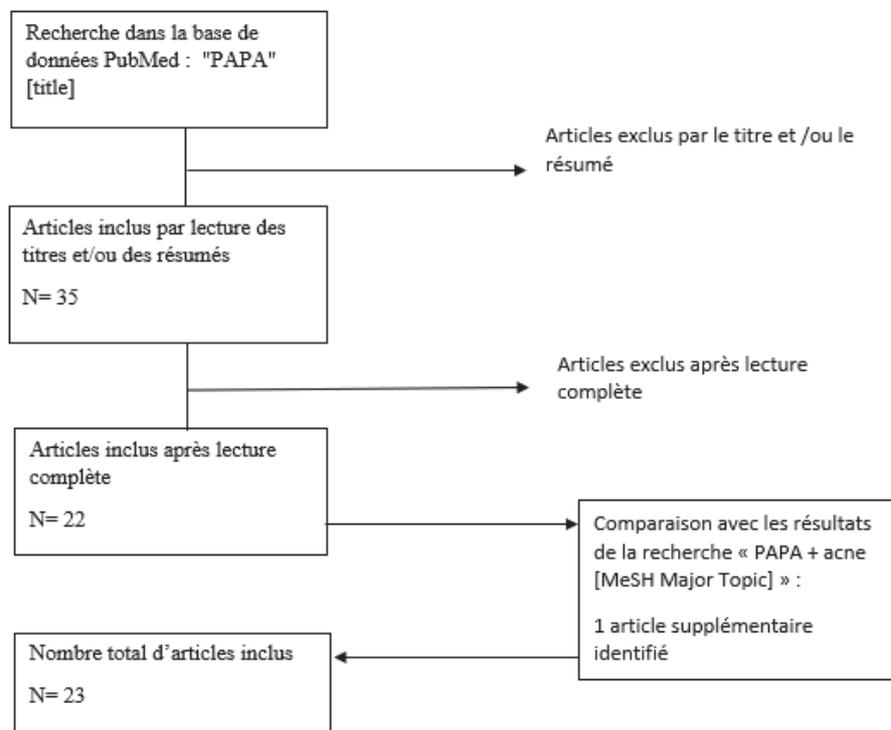
Les opérations de sélection d'articles sont alors répétées tel qu'au point 1, et les articles qui n'avaient pas pu être identifiés lors de la première recherche sont ainsi inclus.

Pour tous les articles inclus : le phénotype de l'acné de chaque cas rapporté est précisé. Il est possible de trouver plusieurs cas décrits dans 1 seul article, ainsi le nombre total de phénotypes décrits ne correspond pas forcément au nombre d'articles inclus. Les différents cas sont ainsi classés dans une catégorie de phénotype, selon les définitions suivantes :

- Acné fulminans : nodules inflammatoires suppuratifs évoluant vers des ulcérations nécrotiques, avec présence de signes généraux marqués (fièvre élevée, myalgies, arthralgies) et le plus souvent d'une hyperleucocytose.

- Acné nodulaire (ou nodulo-kystique) ou conglobata : acné sévère s'étendant en général au tronc, caractérisée par un nombre important de lésions nodulaires fermes ou abcédées qui laissent des cicatrices déprimées.
- Acné sévère mais n'ayant pas les caractéristiques de l'acné fulminans/ nodulokystique /conglobata (grade GEA 3-4) : atteinte de plus de la moitié de la surface du visage
- Acné modérée (grade GEA 2) : acné facilement identifiable, mais atteinte de moins de la moitié du visage

Lorsqu'il n'y a pas de description sémiologique précise ou d'iconographie permettant de déterminer le phénotype de l'acné, nous nous fierons au terme employé par les auteurs.



**Figure 3** : Diagramme de flux de la recherche portant sur le syndrome PAPA

#### b) Analyse sémiologique des iconographies relevées dans les articles

L'un des investigateurs (FM) détermine si les lésions sont congruentes avec le diagnostic d'acné et son phénotype évoqué. Les images pour lesquelles le diagnostic n'est pas équivoque font l'objet d'une double lecture faisant intervenir un 2<sup>e</sup> investigateur (DL).

## 2. DIRA et FMF

Dans la banque de données Pubmed, des recherches ont été effectuées, la dernière mise à jour ayant eu lieu le 31/12/19, avec:

- Le terme *Deficiency of interleukin-1 receptor antagonist* en tant que MeSH terme, sans filtre de recherche.
- Le terme *Familial mediterranean fever* [MeSH] croisé avec le terme *acne* [all fields]

Tous les titres et résumés d'articles (à défaut, l'article lui-même) sont lus, et une première sélection d'articles est ainsi faite. Les articles sélectionnés sont alors lus intégralement, et ceux qui rapportent un ou plusieurs cas de ces maladies sont inclus. L'acné chez les patients porteurs d'une FMF est classée selon les catégories nodulokystique/ sévère/ acné fulminans/ modérée, comme défini plus haut.

## 3. Acné fulminans

Dans la base de données Pubmed avec l'outil de recherche avancée, une recherche est effectuée avec le terme « acne fulminans » et le filtre « title », jusqu'au 31/12/19.

De même que pour les précédentes recherches, tous les titres et résumés des articles (ou à défaut de résumé, l'article lui-même) sont lus, une première sélection est réalisée, puis les articles rapportant un à plusieurs cas d'acné fulminans sont inclus après lecture complète.

Sont exclus de l'analyse :

- Les cas d'acné « fulminans sine fulminans », c'est-à-dire ayant les caractéristiques dermatologiques d'acné fulminans sans les manifestations systémiques (altération de l'état général, arthralgies, myalgies).
- Les cas non ou mal référencés, indisponibles après recherche bibliographique.

Les cas ainsi colligés sont analysés selon trois groupes :

- 1) Acné fulminans sous traitement hormonal
- 2) Acné fulminans sous isotrétinoïne
- 3) Acné fulminans survenant en dehors des deux contextes précédents

Les données concernant les manifestations articulaires associées ont été répertoriées comme suit (tableau 4):

- Si aucune mention n'était faite de symptômes articulaires, le patient était compté dans la ligne du tableau « Atteinte rhumatologique NC ».
- Si l'article précisait que le patient n'avait pas de symptômes articulaires, il était rangé dans la catégorie « Absence de symptômes articulaires ».
- Si le patient avait des symptômes articulaires, il était pris en compte dans le nombre de patients ayant une « Atteinte rhumatologique ». On différenciait ensuite deux cas de figure : soit le patient n'avait pas d'anomalie correspondant à ses symptômes articulaires décrite sur un examen d'imagerie (du fait de l'absence de réalisation d'examens complémentaires, ou parce que ceux-ci étaient normaux), soit l'article décrivait la présence d'anomalies particulières.
- Parmi les patients ayant une ou plusieurs anomalies en imagerie, on distinguait différents types d'atteinte. Un patient pouvait avoir plusieurs anomalies, de différentes catégories, et donc comptabilisé dans plusieurs rubriques (arthrite et ostéomyélite par exemple). En revanche, pour la rubrique « hyperfixation en scintigraphie osseuse », le patient n'était comptabilisé que si aucune autre anomalie n'était décrite sur un autre examen d'imagerie (radiographie, scanner, IRM).

## IV. RESULTATS

### 1. Acné et spectre du syndrome PAPA

#### a) Données d'ensemble (tableau 1)

Quarante-huit articles ont été inclus dans l'analyse : Vingt-trois pour le syndrome PAPA (PAMI compris), dix-sept pour le syndrome PASH, deux pour le syndrome PASS, quatre pour le PAPASH, un pour le PsAPASH et un pour le PAC avec au total 88 patients. Le ratio homme/femme était de 2,3. Il y avait 48 cas de PAPA dont 12 sans acné et 5 appartenant au sous-groupe PAMI, 32 cas de PASH, 4 cas de PAPASH, 2 cas de PASS, 1 cas de PsAPASH et 1 cas de PAC. L'âge moyen du diagnostic syndromique était de 33 ans (86%). Au cours du syndrome PAPA, le premier élément syndromique à apparaître était l'arthrite pyogénique avec un âge moyen de 8 ans (70%). Pour les autres syndromes la séquence d'apparition des symptômes était variable, à partir de l'adolescence. L'âge moyen de début de l'acné, connu pour 34% des patients avec acné identifiable, était de 15 ans. Le phénotype de l'acné a pu être déterminé pour 80% des cas. Parmi eux, l'acné était au moins sévère selon l'échelle GEA dans 84% des cas. La topographie des lésions était celle de l'acné commune (face, tronc) avec un cas concernant le cuir chevelu.

Syndrome (N)	Ratio H/F	Age moyen au diagnostic (ans)	Age moyen début acné (ans)	Acné nodulo kystique (n)	Acné fulminans (n)	Acné sévère (n)	Acné modérée (n)	Données génétiques : n
<b>PAPA (48)</b> Avec acné (36) dont 4 PAMI Sans acné (12) dont 1 PAMI	2,3 5	37 22	13 /	17 /	1 /	5 /	9 /	Mutation <i>PSTPIPI</i> : 30 Mutation <i>PSTPIPI</i> : 6
<b>PASH (32)</b>	2,2	32	17	11	4	8	1	-Mutation <i>PSTPIPI</i> : 1 -Augmentation répétition (CCTG) du promoteur de <i>PSTPIPI</i> : 6 -Variant(s) de gène(s) potentiellement pathogène(s): 8
<b>PASS (2)</b>	2/0	33	13	2	/	/	/	/
<b>PAPASH (4)</b>	1	31	15	2	/	/	2	Mutation <i>PSTPIPI</i> : 1
<b>PsAPASH (1)</b>	1/0	50	/	/	/	/	/	/
<b>PAC (1)</b>	1/0	33	/	1	/	/	/	Mutation <i>PSTPIPI</i> : 1

**Tableau 1** : Résumé des résultats obtenus de la revue de la littérature concernant les syndromes du spectre PAPA

Les traitements jugés globalement efficaces pour chaque syndrome, et leurs effets sur l'acné, ont été répertoriés dans le tableau 2.

b) Résultats par pathologie

1. *PAPA (Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne syndrome)*

Quarante-huit cas ont été recensés sur l'ensemble des articles inclus, dont 36 avec acné (soit 75%) et 12 sans acné. A noter que 5 cas de PAPA chez des enfants de moins de 10 ans, n'ayant pas (encore ?) d'acné, ont été relevés, mais non inclus dans l'analyse puisque l'acné au cours du syndrome PAPA apparaît à partir de la puberté. Cinq cas correspondaient au sous-groupe PAMI, dont 1 qui n'avait pas d'acné. Il y avait une majorité d'hommes dans les 2 groupes (ratio H/F 2,3 dans le groupe avec acné, et 5 dans le groupe sans acné). L'âge moyen du diagnostic syndromique était connu chez 86 % des patients du groupe acné et 42% du groupe sans acné. Il était respectivement de 37 ans (11-63) et 22 ans (13-49). Le premier symptôme de la triade diagnostique à apparaître était quasiment systématiquement l'arthrite dans les deux groupes, avec une moyenne de début des symptômes articulaires de 8 ans (1-33 ans) de 70 % des patients du groupe acné, et 5 ans (3 mois- 8 ans) de 58% des patients pour le groupe sans acné.

La moyenne d'âge du début de l'acné, connue chez 42% des patients, était de 13 ans (10-18). Pour 8 patients (22%) l'acné était encore présente à l'âge du diagnostic (2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> décennie, et même à l'âge de 63 ans pour 1 cas). Lorsque la localisation était précisée (36%), l'acné touchait la face (n=6 soit 46 %), la face et le tronc (n=6) et pour 1 cas (soit 8%) seulement le tronc. Le phénotype de l'acné a pu être déterminé chez 89 % des patients : dix-sept patients (soit 53%) avaient une acné nodulo-kystique dont 1 avec une description sémiologique, sans mention de comédons, et 3 iconographies confirmant le phénotype (38-40). Un cas (soit 3%) était qualifié d'acné fulminans, avec une iconographie et une histoire clinique compatibles : poussée fébrile de lésions nodulaires plus ou moins nécrotiques (41). Neuf cas (soit 28%) correspondaient à une acné modérée. Cinq cas (soit 16%) étaient classés acné sévère.

Il n'y a pas eu de biopsie de lésion d'acné, mais 4 biopsies de PG et deux biopsies de synoviale montrant un infiltrat riche en polynucléaires neutrophiles (PNN). Chez 89% des patients, des résultats d'analyses génétiques étaient disponibles : Pour 30 cas (94%) une mutation du gène *PSTPIP1* (CD2BP1) était mise en évidence, avec seulement 1 cas à l'état homozygote (41). Il n'y avait pas de mutation du gène *PSTPIP1* chez 2 patients (6%) (42) (38).

A noter l'association avec :

- Trois cas de diabète de type 2 chez des hommes et un cas de diabète gestationnel chez une patiente.
- Un psoriasis chez un homme, un rhumatisme psoriasique chez la mère d'un patient, une polyarthrite rhumatoïde chez le frère d'un patient ayant aussi la même mutation *PSTPIP1*
- Une uvéite chez un homme.
- Des poussées de douleurs abdominales fébriles pour une patiente, 4 colites inflammatoires.
- Une leucémie aigüe myéloïde.



**Figure 4 :** Acné nodulo-kystique du visage chez un patient atteint d'un syndrome PAPA (38)

## 2. PASH (*Pyoderma gangrenosum, acne, and hidradenitis suppurativa*)

Trente-deux cas ont été recensés dans la littérature avec un ratio H/F de 2,2. La moyenne d'âge au diagnostic était de 32 ans (11-48). Tous les cas étaient atteints d'acné. La moyenne d'âge du début de l'acné était de 17 ans (11-33 ans) pour les 11 cas (34%) pour lesquels l'information est disponible. L'évolution de l'acné dans le temps était rarement décrite (connue pour 5 cas soit 16% des patients), pour 4 cas elle persistait jusqu'à l'âge du diagnostic. Lorsque l'information était disponible (41%), l'acné était le plus souvent le

premier élément syndromique à se manifester (62% des cas), au moment de l'adolescence, parfois de façon concomitante à l'HS (23%). Pour 2 cas (soit 15%) l'HS était le premier symptôme à apparaître. La distribution de l'acné était décrite dans 56% des cas. Elle concernait la face dans 67% des cas, la face et le tronc dans 28% des cas, et pour 1 cas (soit 6%) le cuir chevelu et la face.

Le phénotype de l'acné a pu être déterminé dans 75% des cas. Onze cas (soit 45%) correspondaient à une acné nodulo-kystique (ou conglobata), dont 3 avec des photographies en faveur de ce phénotype (18, 43, 44), et 4 descriptions sémiologiques. Quatre cas (soit 17%), tous masculins, étaient classés acné fulminans, dont 1 avec une iconographie évocatrice (45). Pour 8 cas (soit 33%), l'acné était qualifiée de sévère, avec pour 2 cas une description sémiologique précisant la prédominance de lésions inflammatoires sur les lésions rétentionnelles. Trois photos sont en faveur de ce phénotype dont 1 où il est précisé que des comédons étaient constatés (46). Un cas (soit 4%) était atteint d'une acné qualifiée de modérée avec description de comédons associés aux lésions inflammatoires (18).

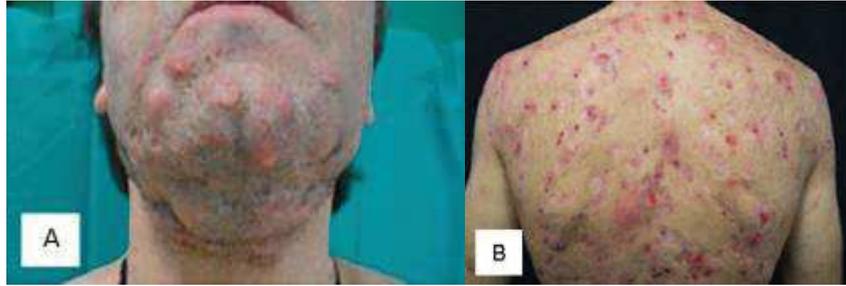
On relève 20 cas ayant eu une biopsie cutanée en faveur d'un PG, et une biopsie de pustule du bas du dos avec un résultat en faveur d'une folliculite à PNN, sans comédon décrit.

Les résultats des recherches génétiques étaient hétérogènes pour les 81% des patients dont les analyses étaient évoquées : 2 (soit 8%) cas avaient une mutation du gène *PSTPIP1*, 6 (soit 23%) une augmentation du nombre de microsatellites CCTG dans région promoteur de *PSTPIP1*, 8 (soit 31%) avaient au moins une mutation/ un variant d'un gène déjà impliqué dans d'autres maladies inflammatoires, et 11 (soit 42%) n'avaient aucune anomalie génétique sur les gènes qui avaient été analysés.

A noter l'association avec :

- Un surpoids/obésité pour 8 patients sur les 9 dont l'IMC est connu, un diabète de type 2 chez 1 patient.
- Des manifestations articulaires inflammatoires pour 3 patients et 1 ostéopoïkilose.
- Une colite inflammatoire pour 2 patients.
- Un syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) pour 1 patiente, un hirsutisme pour une autre patiente.

Les traitements utilisés étaient connus chez 88% des patients et sont résumés dans le tableau 2.



**Figure 5 :** Acné nodulo-kystique du visage (A) et du dos (B) chez un patient atteint d'un syndrome PASH (18)

### 3. *PASS (Pyoderma gangrenosum, acne, spondylarthritis seronegative)*

Les 2 articles inclus concernent 2 cas de patients masculins âgés de 32 et 33 ans pour lesquels le phénotype de l'acné retenu par les auteurs est nodulo-kystique (ou conglobata), avec atteinte de la face et du tronc. Pour l'un des deux, d'origine congolaise, une description sémiologique est précisée et une iconographie (figure 6) illustre le caractère nodulo-kystique de l'acné. Une cellulite disséquante du cuir chevelu est associée aux autres éléments syndromiques. L'âge de début de l'acné était de 13 ans pour l'un des patients, inconnu pour l'autre. Aucune mutation particulière n'a été mise en évidence.

Les deux hommes ont été traités avec succès, par infliximab pour l'un et anakinra pour le second, sans précision concernant l'évolution de l'acné sous traitement.



**Figure 6 :** Syndrome PASS chez un patient congolais (21)

*a : cellulite disséquante du cuir chevelu, b : hidradénite suppurée du pli inguinal, c : acné nodulo-kystique du visage, d : pyoderma gangrenosum de la jambe*

#### 4. *PAPASH (Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, acne, and hidradenitis suppurativa syndrome)*

Quatre cas sont recensés, avec un âge moyen de 31 ans (16-44 ans).

L'âge de début de l'acné était de 14 ans et 16 ans pour les deux patients pour lesquels cette information est disponible. Deux des 4 cas concernent des femmes, dont l'acné est qualifiée de modérée. L'un des articles comporte une iconographie qui confirme ce phénotype (23). Les phénotypes de l'acné des 2 autres cas masculins correspondaient à une acné nodulo-kystique, avec pour l'un des patients une iconographie montrant des cicatrices d'acné sévère sur le visage (47).

Pour les 4 patients, une biopsie confirmait le diagnostic de PG. Pour 1 patiente, une mutation du gène *PSTPIP1* était décrite. Pour 2 autres, aucune mutation n'a été relevée et pour le dernier cas l'information n'était pas disponible.

A noter l'association à une colite inflammatoire chez l'un des patients.

Les traitements utilisés comprenaient : anakinra seul, adalimumab seul, corticothérapie systémique seule avec réponse favorable sans précision concernant l'acné, et anakinra associé à l'isotrétinoïne pour contrôler l'acné chez un cas.

#### 5. *PsAPASH (Psoriatic arthritis, pyoderma gangrenosum, acne, hidradenitis suppurativa)*

L'article inclus rapportait l'observation d'un patient de 50 ans avec un net profil dysmétabolique, pour lequel le phénotype de l'acné n'était pas clairement mentionné. En revanche, il était rapporté la présence de lésions inflammatoires (pustules) et rétentionnelles (comédons ouverts). L'aspect génétique n'était pas abordé. L'évolution de l'atteinte articulaire et du PG était favorable sous adalimumab mais l'effet sur l'acné n'était pas mentionné.

#### 6. *PAC (Pyoderma gangrenosum, acne, and ulcerative colitis syndrome)*

L'unique cas rapporté (48) concernait un homme de 33 ans, l'acné était sévère, nodulo-kystique : une description sémiologique était ce phénotype, avec mention de comédons, et une iconographie l'illustre. Une poussée de pustulose est survenue 2 ans après le début de la colite inflammatoire.

Il s'agit du seul cas où une biopsie cutanée avait été réalisée sur une pustule du dos : elle avait montré une folliculite à PNN. Il n'est pas mentionné de comédon ni de bouchon corné.

L'analyse génétique a montré une mutation du gène *PSTPIPI* qui n'était pas encore connue, mais dont la signification délétère est probable car elle concerne une région très conservée du gène. L'évolution du tableau était favorable sous anakinra avec adjonction d'isotrétinoïne pour l'acné.

Syndrome (N)	Anti inflammatoires	Anti TNF $\alpha$	Anti IL-1	Autres immuno-modulateurs et immune-suppresseurs	Traitements incluant l'Isotrétinoïne	Antibio-tiques
<b>PAPA</b> (48) Avec acné (36), dont 4 PAMI  Sans acné (12), including 1 PAMI	AINS: NC (1) AINS and AIS: NC (2)  AIS (2)	Etanercept: + (1) Infliximab: + (1), NC (1) Adalimumab: + (1), NC (1)  Etanercept (1)	Anakinra: + (1), NC (1) Canakinumab: + (1)  Anakinra (3)	Azathioprine et AIS: - (1) MMF et AIS: UD (1) Methotrexate et dapsone: + (1)  Cyclosporine (1)	Avec dapsone et AIS: + (1) Avec anakinra: + (1) Avec secukinumab: + (1) Avec Ig IV: + (1)	
<b>PASH</b> (32)	AIS: NC (2) AIS et disulone: NC (1)	Infliximab: + (3), NC (2) Adalimumab: NC (3)	Anakinra: + (1), NC (1) Anakinra et ATB: NC (1)	Azathioprine et AIS: NC (1) Cyclosporine: NC (1), Cyclosporine et MMF: NC (1)	Avec anakinra et cyclosporine: + (1)	Combinés: NC (6) Avec AIS: NC (2) Doxycycline : NC (1)
<b>PASS</b> (2)		Infliximab: + (1)	Anakinra: + (1)			
<b>PAPASH</b> (4)	AIS: + (1)	Adalimumab: NC (1)	Anakinra: + (1)		Avec anakinra et ATB: + (1)	
<b>PsAPASH</b> (1)		Adalimumab: UD (1)				
<b>PAC</b> (1)					Avec anakinra: + (1)	

+: effet positif sur l'acné , -: effet négatif sur l'acné, NC: effet non connu sur l'acné

AINS: anti inflammatoires non stéroïdiens, AIS: anti inflammatoires stéroïdiens, ATB: antibiotique MMF: mycophénolate mofetil

**Tableau 2:** Traitements considérés efficaces au cours des syndromes du spectre PAPA, et leur effet sur l'acné

c) Analyse iconographique

Trois cas ont été revus : deux patients atteints d'un syndrome PAPA (41, 49) et un cas de syndrome PASH (50). Les lésions correspondaient à des papules très inflammatoires du dos, (atteignant aussi le bas du dos et les flancs pour le patient atteint du syndrome PASH), une pustulose rétro-auriculaire (figure 7), et des lésions papuleuses ulcérées des joues sur une photo en noir et blanc. Nous avons considéré qu'ils s'agissaient de manifestations d'allure neutrophilique, sans comédon ni microkyste, qu'on ne pouvait pas classer en tant qu'acné.



**Figure 7 :** Pustulose rétro-auriculaire chez un patient atteint d'un syndrome PAPA (41)

## 2. FMF et syndrome DIRA

### a) DIRA (Deficiency in interleukin 1 receptor antagonist)

Sur les 21 articles identifiés par la base de données, 10 ont été retenus.

Vingt patients ont été répertoriés dans la littérature (tableau 3), avec un ratio H/F de 1,2.

L'âge moyen au diagnostic était de 12,4 mois (0 mois-144 mois), avec un âge moyen à l'apparition des premiers symptômes de 28 jours (mort in utero-12 mois). Un quart des patients était originaire des Pays Bas, et un quart de Porto Rico. Pour chacun des 7 pays représentés, une mutation identique entre les patients originaires d'un même pays était identifiée (excepté pour la Turquie où deux mutations différentes ont été mises en évidence). Les patients porteurs d'une même mutation étaient donc toujours de la même origine géographique sans toutefois appartenir systématiquement à la même famille.

Les symptômes cutanés étaient les premiers à apparaître, dès les premiers jours de vie à l'exception d'un cas où la pustulose était survenue à 1 an de vie. La pustulose est en effet un symptôme quasiment constant, rapporté dans 85% des cas. Un phénomène de pathergie était décrit dans 30% des cas, ainsi que des lésions intrabuccales précoces dans 20% des cas. On notait un cas de PG et un cas de dactylite. Les atteintes squelettiques se manifestaient en premier lieu par la douleur, révélant une ostéomyélite dans 40% des cas. Des manifestations costales (35%) et des ostéolyses (35%) étaient aussi fréquemment décrites. Des arthrites (15%) et une ostéite (5%) ont été rapportées plus rarement. A noter la survenue de thromboses veineuses chez 2 patients et le constat d'une vasculopathie cérébrale à l'IRM chez un autre patient.

L'évolution était fatale chez 5 jeunes patients. Les traitements font principalement intervenir l'anakinra (55% des cas), efficace pour tous les cas traités. Le canakinumab a aussi été utilisé pour un cas avec succès. Les corticoïdes et l'acitrétine, moins fréquemment utilisés, ont obtenus des résultats mitigés (50% de succès).

Caractéristiques		N (%)	N total= 20
Démographiques	Sexe	Femmes : 9 (45) Hommes : 11 (55)	
	Age moyen au diagnostic	12,4 mois	
	Consanguinité connue	5 (25)	
	Origine géographique	<i>Pays Bas</i> : 5 (25) <i>Porto Rico</i> : 5 (25) <i>Turquie</i> : 3 (15) <i>Liban</i> : 2 (10) <i>Brésil</i> : 2 (10) <i>Canada</i> : 1 (5) <i>Etats-unis</i> : 1 (5)	
	Antécédents familiaux	<i>AJI au 1<sup>er</sup> degré</i> : 1 (5) <i>Pustulose du cuir chevelu au 1<sup>er</sup> degré</i> : 1 (5)	
Cliniques	Pustulose	17 (85)	
	Pathergie	6 (30)	
	Stomatite, ulcérations buccales	4 (20)	
	Retard de croissance	3 (15)	
	Hépatosplénomégalie	3 (15)	
	Ascite	1 (5)	
	Pyoderma gangrenosum	1 (5)	
	Erythrodermie	1 (5)	
	Abcès	1 (5)	
	Dactylite	1 (5)	
Biologiques, hématologiques	Syndrome inflammatoire	7 (35)	
	Hémophagocytose	1 (5)	
Radiographiques	Ostéomyélite	8 (40) <i>Membres</i> : 2 (10), <i>multifocale</i> : 6 (30)	
	Déformations costales	7 (35)	
	Ostéolyse	7 (35) <i>Membres</i> : 2 (10), <i>côtes</i> : 1 (5) <i>multifocale</i> : 4 (20)	
	Arthrite	3 (15) <i>hanche</i> : 1 (5), <i>IPP</i> : 1 (5), <i>poignet</i> : 1 (5)	
	ostéite	1 (5) <i>doigt</i>	
	Atteintes squelettiques multiples sans précisions	3 (15)	
Histologie	Biopsie cutanée	6 (30) <i>dont 1 avec vasculite</i>	
Atteinte vasculaire	Thrombose	2 (10) <i>Veine porte, veines axillaire + subclavière</i>	
	Vasculopathie du SNC (IRM)	1 (5)	
Génétique	Mutation <i>IL1RA</i>	20 (100)	
Traitements	Anakinra	11 (55) 100 % de succès	
	Acitrétine	2 (10) 50% de succès	
	Corticoïdes	2 (10) 50 % de succès	
	Canakinumab	1 (5) 100% de succès	
Décès		5 (25)	

**Tableau 3** : Résumé des caractéristiques des patients atteints du syndrome DIRA

b) Fièvre méditerranéenne familiale et acné

Notre recherche bibliographique a identifié 26 articles.

Au terme de notre méthode de sélection, 4 ont été retenus, rapportant 5 patients dans la littérature pour lesquels était décrite l'association d'une acné avec une FMF. Leurs caractéristiques sont résumées dans le tableau 4.

Il y avait 3 hommes et 2 femmes, avec un âge moyen au diagnostic de la FMF de 14 ans (4-19 ans). Trois patients étaient d'origine Turque, et un d'origine Arménienne. L'âge de l'acné correspondait à la puberté pour les 4 cas précisant cette donnée. L'acné était de type nodulokystique dans 3 cas sur 5 (51-53), sévère pour un cas, avec mention de nombreux comédons ouverts et fermés (54), et modérée pour 1 patiente (52).

On notait l'association à une hidradénite suppurée chez 3 cas sur 5 (51,52), survenant dans la troisième décennie (figure 8). Une patiente développait un pyoderma gangrenosum et une spondyloarthrite HLAB27 – dans sa 5<sup>e</sup> décennie (52). Trois patients étaient en surpoids (52) (53), pour les deux autres patients cette donnée n'était pas connue.

Des mutations hétérozygotes du gène de la FMF étaient décrites pour deux cas (52), tandis que pour deux autres cas il y avait une consanguinité parentale (53), ou une histoire familiale de FMF (54).

L'acné était traitée avec succès par isotrétinoïne chez deux patients (52-53), avec cependant une augmentation de la fréquence des crises de FMF sous isotrétinoïne chez l'un d'entre eux (53). Pour un autre patient, l'association doxycycline et colchicine était efficace (54). Les deux autres patients étaient traités par infliximab/méthotrexate/colchicine pour l'un et colchicine pour l'autre, dans le but de contrôler l'hidradénite suppurée et les manifestations articulaires. L'effet sur l'acné n'était pas décrit.

Caractéristiques		N (%)	N total= 5
Démographiques	Sexe	3 (60) Hommes 2 (40) Femmes	
	Age moyen au diagnostic de FMF	14 ans	
	Origine géographique	Turquie : 3 (60), Arménie : 1 (20), NC 1 (20)	
	Consanguinité	1 (20)	
Acné	Début	Puberté : 4 (80) dont 1 : 15 ans	
	Type	Nodulokystique : 3 (60), sévère : 1 (20), modérée : 1 (20)	
Antécédents associés	Hidradénite suppurée	3 (60)	
	Spondyloarthrite HLAB27 -	1 (20)	
	Pyoderma gangrenosum	1 (20)	
	Surpoids	3 (60)	
Génétique	Mutation MEFV hétérozygote	2 (40)	
Traitements de l'acné	Isotrétinoïne	2 (40) (succès 100%)	
	Colchicine seule	1 (20) (échec)	
	Colchicine + doxycycline	1(20) (succès)	

**Tableau 4 :** Caractéristiques des patients atteints de FMF et d'acné



**Figure 8:** FMF, HS et acné chez un même patient : Cicatrices d'hydradénite suppurée du creux axillaire (a), de la région inguinale (b), et cicatrices d'acné nodulo- kystique du bas du visage (c) (52)

### 3. Acné fulminans

Nous avons analysé les données de 139 patients décrits dans la littérature. Ceux-ci ont été réparti dans 3 groupes : 11 patients avaient développé une acné fulminans dans un contexte de substitution hormonale, 28 au cours d'un traitement par isotrétinoïne, enfin 100 patients développaient une acné fulminans en dehors de ces deux facteurs déclenchants (AF « idiopathique »). Leurs caractéristiques sont décrites dans le tableau 5.

On note une prédominance masculine nette dans les trois groupes. Sur les 139 patients décrits, 5 sont des femmes. Pour les groupes AF idiopathique et AF sous isotrétinoïne, la moyenne d'âge est comparable, avoisinant les 16 ans. Pour le groupe AF sous substitution hormonale, l'âge moyen est plus élevé, approchant les 19 ans, avec une moyenne encore plus élevée de 25 ans dans le sous-groupe de patients consommant des dérivés hormonaux à visée esthétique (culturisme).

Dans le groupe AF idiopathique, le plus souvent une acné modérée était présente avant le diagnostic d'acné fulminans (71% des patients). Plus rarement, une acné sévère kystique préexistait (9%), ou bien l'acné fulminans survenait brutalement en l'absence d'acné sous-jacente (18%). Dans 70% des cas, les auteurs ne faisaient pas d'allusion aux antécédents personnels ou familiaux des patients. Cependant on notait l'existence d'une histoire familiale

d'acné chez 19% des patients, dont 6% d'acné fulminans. Les autres antécédents remarquables étaient une arthrite juvénile idiopathique apparue 4 ans avant l'AF (55), une colite ulcérée survenue deux ans avant l'AF (56), une sclérite postérieure développée 7 mois après l'AF chez un patient japonais (57), et enfin un spondylarthrite ankylosante diagnostiquée 16 ans après l'AF chez un patient (55).

Dans le groupe AF sous isotrétinoïne, de délai moyen d'apparition de l'AF après début du traitement était de 6 semaines (minimum 10 jours, maximum 1 mois). La dose moyenne de traitement était de 0,7 mg/kg (0,2- 1,5). Pour 64% des patients, aucun antécédent n'était mentionné. Les auteurs précisaient l'absence de problèmes médicaux antérieurs dans 25% des cas. On notait un antécédent d'hidradénite suppurée chez un patient, qui avait également un antécédent familial d'HS au premier degré et de polyarthrite rhumatoïde (PR) au second degré (45).

Les contextes d'apparition de l'AF dans le groupe AF sous substitution hormonale étaient bien particuliers. Il s'agissait de culturisme chez 4 patients (58-61), d'un traitement pour taille excessive par Testoviron 250 mg/semaine chez 5 patients (63-64), et enfin d'un traitement substitutif dans le cadre d'un hypogonadisme pour 2 patients apparentés (65). Une acné familiale était rapportée chez 2 patients.

Sur le plan clinique, une fièvre était décrite pour la quasi-totalité des malades appartenant aux groupes AF idiopathique et AF sous isotrétinoïne, et pour un peu moins de la moitié des patients sous substitution hormonale. L'acné concernait au moins le visage et le tronc pour la majorité des patients pour lesquels cette donnée était disponible, et ce dans les 3 groupes. Elle épargnait plus fréquemment le visage dans les groupes AF sous isotrétinoïne (25%) et AF sous supplémentation hormonale (27%). La présence de comédons était rapportée chez 5 patients du groupe AF idiopathique, a contrario, pour 4 patients de ce groupe, il était spécifié qu'il n'y avait pas de comédons.

Parmi les atteintes extra-cutanées, l'atteinte rhumatologique dominait, en particulier pour les groupes AF idiopathique et AF sous isotrétinoïne (77 et 86% des patients de ces groupes, respectivement). Il s'agissait de symptômes cliniques seuls, plus ou moins documentés par une imagerie, dans un peu moins de la moitié des cas chez ces deux groupes. Une anomalie en imagerie congruente à la plainte clinique était présente chez 35% des malades du groupe AF idiopathique et 43% de ceux du groupe AF sous isotrétinoïne. Il s'agissait d'anomalies bien caractérisées, chez 26% des malades de ces deux groupes : images d'ostéolyse,

d'ostéomyélite, de sacroiliite, ou d'arthrite périphérique. En l'absence d'autres examens réalisés ou anormaux, une hyperfixation en scintigraphie osseuse était rapportée chez 5% des patients du groupe AF idiopathique et 4% du groupe AF sous isotrétinoïne. Les sites concernés étaient comparables dans les deux groupes, avec par ordre de fréquence, toute anomalie confondue : la région sterno-claviculaire (55% des patients avec anomalie en imagerie), les os longs (44%), les sacroiliaques (32%), l'acromion et la scapula (11%), les corps vertébraux (11%), le calcanéum (4%), et la mandibule et le crâne (4%). Nous n'avons pas identifié de cas avec atteinte en imagerie sans symptôme clinique.

D'autres manifestations étaient décrites : 2 patients avaient une myopathie inflammatoire documentée par un électromyogramme, sans auto-anticorps, dont 1 dans le groupe AF idiopathique et 1 dans le groupe AF sous isotrétinoïne. Quatre patients avaient un érythème noueux (EN) dans le groupe AF idiopathique et 3 dans le groupe AF sous isotrétinoïne. Dans le groupe AF idiopathique, il y avait aussi 2 patients atteints de colite inflammatoire dont 1 maladie de Crohn débutante (66), 2 patients ayant une organomégalie douloureuse, et 4 patients développant un pyoderma gangrenosum (57, 67, 68).

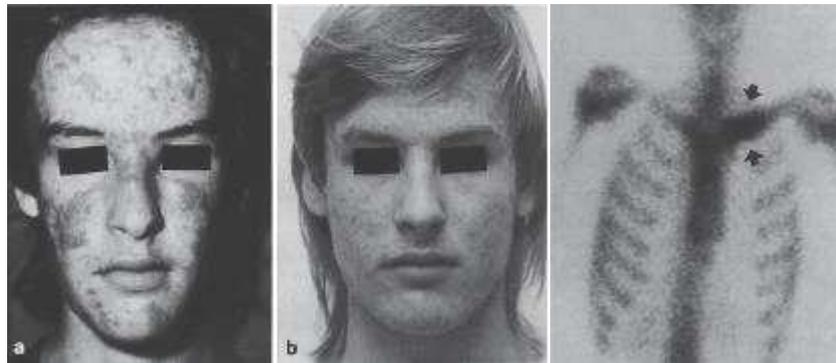
Les traitements efficaces sur l'acné fulminans étaient variables selon les groupes étudiés mais aussi selon les époques (émergence plus récente des biothérapies dont les anti-TNF et anti-IL-1). Néanmoins, l'utilisation des corticoïdes, en association ou pas avec d'autres traitements, concernaient plus de 50% des patients (47% du groupe AF idiopathique, 62% du groupe AF sous isotrétinoïne, et 72% du groupe AF sous traitement hormonal).

Caractéristiques (N= 139)	AF idiopathique N= 100	AF sous isotrétinoïne N = 28	AF sous substitution hormonale N= 11
<b>Sexe (H/F)</b>	95/5 soit ratio à 19	25/3 soit ratio à 8,3	11/0
<b>Age (années)</b>	16,3	15,6	18,6 ( <i>culturisme</i> : 25)
<b>Histoire de la maladie N (%)</b>	Acné modérée préexistante : n= 71 (71) Acné sévère ou nodulokystique préexistante : n=9 (9) Acné brutale : n= 12 (12) NC= 8 (8)	Délai d'apparition de l'acné sous isotrétinoïne : 6 semaines Dose moyenne d'isotrétinoïne au moment de l'acné : 0,7 mg/kg ou 40 mg/jour NC= 7	Culturisme : 4 (36) dont 1 était aussi sous isotrétinoïne (délai de 3 semaines) Traitement d'une taille excessive : 5 (46) Hypogonadisme génétique : 2 (18)
<b>Antécédents : n (%)</b> -acné familiale -pathologies inflammatoires personnelles ou familiales - aucun - non connus	-19 (19) dont AF : 6 (6) - AJI au premier degré : 1, sclérite postérieure : 1, colite ulcérée : 1, SA : 1 - 6 (6) - 70 (70)	-2 (7) -hidradénite suppurée chez un patient avec PR au 2 <sup>nd</sup> degré : 1  -7 (25) -18 (64)	-2 (18) -0  -2 (18) -7 (63)
<b>Fièvre</b>	96 %	95 %	40 %
<b>Localisation de l'acné : n (%)</b> - au moins tronc et visage - tronc épargné - visage épargné - Non renseigné	- 64 (64) - 8 (8) - 7 (7) - 19 (19)	- 9 (32) - 6 (21) - 7 (25) - 22 (76)	- 5 (46) - 0 - 3 (27) - 3 (27)
<b>Atteinte rhumatologique : n (%)</b>	77 (77)	24 (86)	4 (36)
Symptômes cliniques seuls : n (% des patients de chaque groupe) -Avec exploration radio : n -Sans exploration radio décrite : n	44 (44) -12 -32	12 (43) - 5 - 7	3 (27) - 0 - 3
Symptômes cliniques avec anomalie du même site en imagerie : n (% des patients de chaque groupe)	35 (35)	12 (43)	1 (9)
Ostéolyse, ostéomyélite, sacroiliite : n <i>localisations</i>	20 <i>Dont sternum : 6, clavicules : 7, acromion/scapula : 4, Sacroiliaques : 5, os longs : 8 &gt;1 vertèbres : 2,</i>	6 <i>Dont sternum : 3, clavicules : 3, acromion/scapula : 1, Sacroiliaques : 5, Os longs : 2 Calcaneum : 1, &gt;1 vertèbres : 1</i>	0
Arthrite périphérique : n	4 <i>IPP/MCP : 2, genoux : 3</i>	1 <i>hanche, associée à sacro iliite :</i>	1 <i>Dont cheville : 1</i>
Réaction périostée : n	2 <i>Dont sternum : 2</i>	0	0
Hyperfixation à la scintigraphie* : n <i>localisations</i>	5 <i>os longs : 2, sternum/clavicules : 4, Mandibule : 1, Calcaneum : 1, Crâne : 1</i>	1 <i>sacro iliaque : 1</i>	0
Anomalie des examens complémentaires, sans précision <i>localisations</i>	7 <i>bassin : 2, sternum/clavicule : 2, lombaire : 1, cheville : 1 Doigts : 1</i>	6 <i>genoux : 1, sternum : 1, os long : 2, vertèbres lombaires : 1, Sacro iliaques : 1</i>	0
Absence de symptômes rhumatologiques **	18 (18) <i>Dont avec scintigraphie normale : 2</i>	1 (4)	1 (9)
Atteinte rhumatologique NC	3 (3)	3 (11)	6 (54)
<b>Autres symptômes associés n (% des patients de chaque groupe)</b>			
Myopathie inflammatoire :	1 (1)	1 (4)	0
Atteinte digestive	2 (2) <i>Dont Crohn : 1, « colite ulcérée » : 1</i>	0	0
Organomégalie	2 (2) <i>Splénomégalie 1, hépatosplénomégalie 1</i>	0	0
Erythème noueux	4 (4) <i>documentation histologique : 1</i>	3 (11)	0

Alopécie	1 (1)	0	0
Pyoderma gangrenosum	3 (3)	0	0
<b>Traitements efficaces : n (% des patients de chaque groupe)</b>			
Corticoïdes seuls	22 (22)	6 (21)	1 (9)
Corticoïdes associés à l'isotrétinoïne	16 (16)	7 (25)	7 (63) <i>dont avec antibiotiques : 2</i>
Corticoïdes et antibiotiques	4 (4)	2 (7)	0
Corticoïdes et immunosuppresseur	5 (5) ( <i>azathioprine, cyclosporine n=2, adalimumab, infliximab</i> )	2 (7) ( <i>adalimumab, cyclosporine</i> )	
Corticoïdes et anti IL-1	0	2 (7) ( <i>anakinra</i> )	0
Isotrétinoïne seule	4 (4)	2 (7)	1 (9)
Isotrétinoïne et antibiotiques	3 (3) (dont : 1 avec dapsone associée, 1 avec colchicine associée)	2 (7)	0
Antibiotiques seuls	7 (7) ( <i>cyclines 4, céphalosporines 3</i> )	1 (4) ( <i>polyantibiothérapie à base d'ertapenam et metronidazole chez patient atteint d'HS</i> )	0
autres	Corticoïdes et dapsone : 2 Soins locaux seuls : 2 PBO topique : 1 AINS seuls : 1	Arrêt isotrétinoïne seul : 1 Dapsone seule : 2	0

\* en l'absence d'anomalie d'autres examens ou de réalisation d'autres examens complémentaires comme le scanner \*\*sans exploration ou avec explorations normales

**Tableau 5** : Caractéristiques des patients atteints d'acné fulminans



**Figure 9** : AF sans facteur déclenchant en poussée (gauche), un an après la poussée (centre), et scintigraphie osseuse montre une hyperfixation en regard du sternum et de l'articulation sterno-claviculaire gauche (droite) (69)



**Figure 10** : AF sous isotrétinoïne chez jeune homme de 13 ans ayant une syndrome SAPHO, hypersignaux multiples du rachis en IRM (70)



**Figure 11** : AF du dos sans facteur déclenchant chez jeune homme de 15 ans (71)



**Figure 12** : AF chez bodybuilder après 3 injections IM de testostérone (60)

## V. DISCUSSION

### 1. Quelles sont les caractéristiques des lésions désignées par le terme « acné » au cours des syndrome du spectre PAPA ?

Cette revue de la littérature confirme que l'acné est fréquente chez les sujets avec un syndrome du spectre PAPA, qu'elle survient à l'âge habituel de l'acné et qu'elle est généralement sévère : ces éléments suggèrent que le terrain génétique prédisposant à l'inflammation induit par ces entités pourrait simplement moduler l'expression de cette dermatose commune et qu'elle ne constituerait pas une manifestation propre de la maladie.

Les lésions cutanées désignées par le terme « acné » au cours des maladies auto-inflammatoires du spectre PAPA sont peu décrites dans la littérature mais semblent bien correspondre à ce diagnostic. Le plus souvent, l'acné est catégorisée par les auteurs dans un phénotype, qu'il soit sévère, nodulo-kystique, acné fulminans ou modéré, sans description sémiologique pour l'argumenter. En effet, seulement 10 cas font l'objet d'une description de lésions élémentaires actives de l'acné. Parmi ces descriptions, 5 mentionnent la présence de comédons : 3 au cours du syndrome PASH (46,72,73), 1 au cours du PSAPASH (22) et 1 au cours du PAC (48). Un article rapporte la présence de lésions rétentionnelles chez 2 patients atteints d'un syndrome PASH avec acné sévère (72). La description sémiologique de l'acné au cours de ces maladies est donc lacunaire, mais du fait de la mention de la lésion élémentaire caractéristique de l'acné, le comédon, il est très vraisemblable que les lésions cutanées de ces patients soient vraiment de l'acné. En outre les iconographies associées étaient souvent évocatrices.

Le phénotype semble homogène pour les 6 syndromes étudiés. En effet, on note un phénotype au moins sévère (nodulo-kystique, acné fulminans, ou sévère sans les caractéristiques des 2 phénotypes précédents) pour 84% des patients dont le phénotype a pu être déterminé. Or dans les acnés communes, les formes sévères ne représentent que 8 à 28 % des cas, avec une prévalence plus élevée chez les sujets de sexe masculin, sous réserve du peu de données précises existantes concernant l'épidémiologie de l'acné (74) (75). Ce caractère sévère beaucoup plus marqué est possiblement à mettre en lien avec l'excès d'inflammation au cours de ces maladies.

En effet, la surexpression de cytokines pro-inflammatoires, notamment au cours des syndromes PAPA (14,76), PASS (16) et PASH (72) a été mise en évidence dans la peau

ou dans le sang. Dans une étude de Marzano et al., la surexpression de cytokines inflammatoires telles que d' IL-1 $\beta$ , IL-17, TNF alpha et leurs récepteurs était significative au cours du syndrome PASH mais aussi au cours des PG en dehors d'un cadre syndromique (72). Les mutations identifiées au cours des PASH et des PG isolés étaient différentes, mais concernaient des gènes communs impliqués dans diverses maladies auto inflammatoires (*MEFV*, *NLRP3*, *NLRP12*, *NOD2*, *LPIN2* et *PSTPIP1*). Ceci suggère un continuum entre ces différentes entités, qui appartiennent toutes à un même spectre, avec des mutations génétiques sous-jacentes différentes mais concernant les mêmes voies de l'inflammation, expliquant la pluralité des phénotypes observés.

Les principales mutations rapportées concernant le syndrome PAPA sont de transmission autosomique dominantes. Nesterovitch et son équipe ont décrit le cas d'un patient ayant un PG associé à une forme mineure d'acné et des arthralgies inflammatoires, chez qui une mutation du gène *PSTPIP1* à l'état hétérozygote avait été identifiée, évoquant une forme mineure de syndrome PAPA (77). La même mutation à l'état homozygote a été mise en évidence chez un patient ayant un authentique syndrome PAPA, avec des lésions cutanées au premier plan dont une acné fulminans (41). L'expressivité et la pénétrance d'un même gène peuvent aussi être variables : la description de formes familiales selon un mode de transmission autosomique dominant, avec phénotypes différents au sein d'une même famille soutient cette hypothèse (19, 41, 72, 76, 78). A titre illustratif, pour 2 cas de syndromes PAPA rapportés par l'équipe de Demidowich chez des frères ayant une acné nodulo-kystique sévère, la même mutation autosomique dominante A230T du gène *PSTPIP1* a été mise en évidence, mais aussi pour 6 autres sujets apparentés au premier ou au 2<sup>e</sup> degré. Or parmi les apparentés, 1 sujet était asymptomatique, et les 5 autres avaient des formes incomplètes du syndrome PAPA (sans acné rapportée) (14).

De façon plus large, l'acné, en particulier dans sa forme nodulaire, pourrait comporter une part « auto-inflammatoire », causée par une dysfonction des polynucléaires neutrophiles, qui la relie à d'autres pathologies dont les PNN sont au centre de la pathogénèse. Il s'agit en effet d'un spectre de chevauchement de plusieurs maladies (dont les spondyloarthropathies, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, la polychondrite atrophiante) qui partagent des manifestations communes (dermatoses neutrophiliques, acné, chondrite, rhumatisme inflammatoire axial) sur un fond génétique commun. Les modalités d'expression de l'acné dépendent ainsi de ce terrain génétique.

C'est pourquoi, de la même manière que l'on observe une association des dermatoses neutrophiliques avec les polyarthrites séronégatives ou encore les colites inflammatoires,

ces pathologies ont été décrites en association avec les syndromes du spectre PAPA.

Dans cette revue de la littérature, 8 patients (soit 9%) ont un antécédent de colite inflammatoire. L'association d'un PG avec une acné et une colite inflammatoire a été individualisée en un syndrome (PAC) (48). Le cas de Marzano et al (46) ayant développé un syndrome PASH deux ans après une chirurgie bariatrique souligne ce chevauchement. On peut rapprocher cette observation du *bowel associated dermatitis arthritis syndrome*, complication reconnue du bypass ileo-jéjunal au cours de laquelle on observe des manifestations cutanées appartenant au spectre des dermatoses neutrophiliques. Le plus souvent il s'agit de pyoderma gangrenosum, mais il a aussi été décrit des syndromes de Sweet, des pustuloses aseptiques ou des panniculites à neutrophiles (79-81).

Les syndromes PASS, PAPASH, et PsAPASH comprennent des manifestations articulaires inflammatoires plus ou moins un psoriasis cutané. De fait, quatre de nos patients ont des manifestations articulaires inflammatoires en dehors de celles qui font partie des critères diagnostiques des syndromes étudiés.

Ainsi, puisqu'il existe des manifestations inflammatoires articulaires et digestives même au cours des syndromes qui ne les intègrent pas dans leurs critères diagnostiques, leur distinction paraît assez artificielle et il nous semble plus pertinent de parler du spectre PAPA pour tous les désigner.

En outre, on sait que l'activation des neutrophiles par la voie Th17 / TNF alpha est un élément important de la physiopathologie du psoriasis, de l'acné, de l'HS et du PG (82). Il y a donc bien un mécanisme physiopathologique commun, probablement secondaire à des variations génétiques impliquant les mêmes gènes. Pour le syndrome PAPA, pour lequel l'origine génétique est bien établie, la physiopathologie peut être expliquée comme suit : la mutation du gène *PTSPIPI* entraîne une augmentation de la capacité de liaison de CD2BP1 avec la pyrine, ce qui induit une élévation de la caspase 1 puis de la production d'IL-1. La pyrine est exprimée par les PNN et non les lymphocytes T ou B. Ceci explique au moins en partie que les anomalies observées sont liées essentiellement à une infiltration de PNN (38). Des mutations de *PSTPIPI* ont aussi été décrites au cours du syndrome PAPASH et PAC. Pour le syndrome PASH, dont les données génétiques sont plus hétérogènes, on peut supposer une origine polygénique impliquant les mêmes voies de l'inflammation. L'exploration génétique des cas décrits se limitait parfois à l'étude du gène *PSTPIPI*, ce qui peut expliquer l'absence d'anomalie rapportée. Il n'est pas établi si d'autres syndromes autoinflammatoires avec synthèse accrue d'IL-1 comme les cryopyrinopathies ou le DIRA développent des formes plus graves d'acné.

Il est aussi intéressant de remarquer le terrain dysmétabolique associé à ces pathologies, en particulier au syndrome PASH (44, 46, 83). Dans notre revue de la littérature, douze cas (21%) avaient une obésité ou un diabète, voir un syndrome métabolique complet. Cela est très probablement sous-estimé car il n'y avait qu'un seul cas pour lequel l'IMC était précisé et inférieur à la normale. Cette comorbidité est commune au psoriasis, à l'HS et au PG. Dans la série de 31 patients atteints de PG et HS de Hsiao et al. (17), 13 patients avaient une acné et l'association à l'obésité était constante. Deux autres études cas témoins ont confirmé la corrélation épidémiologique obésité-HS (84, 85). L'étude de Crowley et son équipe met en évidence une association significative de l'HS avec l'obésité avec une corrélation entre l'indice de masse corporelle (IMC) et la sévérité de l'HS. Dans cette étude, 38% des patients avaient un IMC > 30 et 28% un IMC > 40. L'un de nos cas concerne une patiente atteinte d'un SOPK, association qui ne semble là encore pas fortuite puisque ce syndrome est associé d'une part à un surpoids et d'autre part à l'acné dans environ 1/3 des cas (86), et emprunte des voies de l'inflammation communes aux syndromes que nous étudions (44).

La relation entre le surpoids et l'acné commune a été décrite à plusieurs reprises dans la littérature, l'intégrant dans un contexte social et culturel. Dès 1956, l'étude de l'acné chez des soldats anglais (87) montrait un poids significativement plus élevé chez les sujets de plus de 20 ans atteints d'acné en comparaison avec les sujets du même âge qui en étaient indemnes. Cette différence n'était pas significative chez les plus jeunes. Or les études plus récentes ont montré une corrélation dans une population beaucoup plus jeune : ainsi une étude taiwanaise montrait un IMC significativement plus bas chez les enfants et pré-adolescents de 6 à 11 ans indemnes d'acné en comparaison aux sujets atteints (88), et réciproquement dans une étude norvégienne (89) l'augmentation de l'IMC chez les femmes était corrélée à la fréquence de l'acné. Ceci semble lié à une hyperactivation de la voie de signalisation mTORC1 (mammalian target of rapamycin complex 1) causée par une consommation alimentaire devenue trop riche en sucres rapides dans les pays développés, associée à une déviation métabolique défavorable et une augmentation de la résistance à l'insuline (90).

Au cours des syndromes auto-inflammatoires, le surpoids pourrait aussi bien être un facteur causal qu'une conséquence de la dysfonction inflammatoire : conséquence d'un terrain génétique prédisposant mais aussi cause d'une inflammation chronique stimulant l'immunité innée, et à l'origine d'une hyperandrogénie.

En effet il ne faut pas omettre la participation hormonale dans la physiopathologie de l'acné, même au cours des syndromes auto inflammatoires. Malgré un terrain génétique prédisposant, l'âge de début de l'acné chez tous nos patients est sensiblement le même que pour la population générale, à savoir au début de la puberté. Ceci suggère un déclenchement hormonal. En outre, la patiente atteinte d'un SOPK, syndrome au cours duquel intervient une hyperandrogénie, a une acné sévère. Or l'hyperandrogénie est un facteur physiopathologique bien connu de l'acné, intervenant dans la séborrhée et la kératinisation infundibulaire. Enfin la nette prépondérance de sujets masculins dans notre étude (ratio H/F de 2,3) souligne aussi le rôle de l'hyperandrogénie.

L'acné est donc, y compris au cours des syndromes auto-inflammatoires, une pathologie complexe multifactorielle. Il s'agit d'une manifestation physiologique au moment de l'adolescence, qui disparaît habituellement spontanément. Cependant, pour certains individus, les composantes inflammatoires ou rétentionnelles sont exacerbées à l'extrême : composante rétentionnelle dans le cas d'une exposition à la dioxine par exemple, composante inflammatoire dans un contexte de maladie auto-inflammatoire sous tendue par des variations génétiques. Le mode d'expression de l'acné est donc, au cours des syndromes du spectre PAPA, le résultat d'une modulation génétique.

Dans ce contexte particulier de dysfonction de l'inflammasome, les traitements entrepris vont au-delà des thérapeutiques classiques de l'acné, ciblant directement les cytokines inflammatoires en excès. La plupart du temps, les traitements systémiques sont instaurés pour traiter d'autres manifestations que l'acné -arthrites pyogéniques, polyarthrite, pyoderma gangrenosum, colite inflammatoire- en raison d'un impact supérieur sur la qualité de vie. Ainsi ont été utilisés avec succès des molécules ciblant le TNF alpha (adalimumab, etanercept et infliximab principalement) et l'IL-1 (anakinra, canakinumab), avec pour certains cas une réponse favorable précisée aussi pour l'acné (41, 46, 76, 91, 92). Cependant on remarque que plusieurs auteurs décrivent l'association secondaire du traitement entrepris à l'isotrétinoïne, devant un effet globalement favorable mais insuffisant pour l'acné : ceci est valable aussi bien au cours du syndrome PAPA (14, 40, 49, 93), que PASH (15), PAPASH (94), et PAC (48). Cette observation illustre encore l'intrication de multiples facteurs dans la pathogénèse de l'acné y compris au cours des syndromes auto-inflammatoires, au cours desquels l'inflammation est certes prédominante mais non exclusive, avec entre autres une part hormonale non ciblée par les inhibiteurs de cytokines.

## 2. Observe-t-on une acné particulièrement sévère au cours d'autres syndromes auto-inflammatoires ?

Dans la première partie de notre travail, nous avançons que l'acné observée au cours des syndromes du spectre PAPA est modulée par un terrain génétique pro-inflammatoire qui lui confère un caractère particulièrement sévère. Si cette hypothèse est vraie, alors des acnés sévères devraient être décrites au cours d'autres syndromes auto inflammatoires avec augmentation de la sécrétion d'IL-1. Aucune acné n'est mentionnée au cours du syndrome DIRA, mais plusieurs cas d'acné sévères ont été rapportés au cours de la FMF.

Nous avons décidé d'étudier le syndrome DIRA, maladie monogénique génétiquement bien caractérisée, puisque la physiopathologie implique nécessairement une augmentation de l'IL-1. Dans notre revue de la littérature, aucune lésion d'acné n'a été décrite. Cependant, du fait de la sévérité de cette maladie, les symptômes se déclarent très tôt dans l'enfance, au cours de la première année de vie. Pour 25% de ces enfants, l'issue est fatale avant l'adolescence. Seuls deux enfants âgés de 15 ans (95) et 13 ans (96) aux dernières nouvelles en 2017 ont atteint la puberté. Or, non seulement ces patients sont traités respectivement par anakinra et canakinumab, mais un retard de croissance est aussi décrit chez la jeune fille de 13 ans. Ces conditions ne sont donc pas propices au développement de l'acné.

La deuxième maladie étudiée est la fièvre méditerranéenne familiale, pathologie emblématique du groupe des maladies auto inflammatoires. En outre, sa physiopathologie concerne les mêmes mécanismes que ceux impliqués lors d'une mutation de *PSTIP1*. En effet, une mutation du gène *MEFV* compromet l'interaction de la pyrine avec la caspase-1, augmentant donc l'activité pro-inflammatoire de la caspase-1. De même, une mutation de *PSTIP1* dérégule l'activation de la pyrine.

De fait, les 5 patients souffrant à la fois de FMF et d'acné rapportés dans la littérature ont des tableaux cliniques similaires à ceux que nous avons décrit au cours des syndrome du spectre PAPA. L'âge et la distribution de l'acné sont identiques à ceux de la population générale, comme au cours des syndromes du spectre PAPA. Le phénotype de l'acné est superposable à celui observé chez les patients atteints d'un syndrome du spectre PAPA, à savoir au moins sévère dans 80 % des cas, avec un phénotype nodulo-kystique sur-représenté (60%), bien que notre effectif soit faible. A noter, pour le cas rapporté par Kaptanoglou et al (54) – avec acné de phénotype sévère - la description de nombreux comédons ouverts et fermés.

De plus, les comorbidités observées sont similaires : hidradénite suppurée stade III de Hurley, pyoderma gangrenosum et spondyloarthropathie HLAB27-. De façon plus secondaire, le surpoids est un cofacteur qui est aussi retrouvé dans cette série (60%).

Ces associations cliniques ne sont probablement pas fortuites, et des liens peuvent aussi être observés au niveau génétique. Ainsi, dans la série de 5 cas de syndrome PASH rapportés par Marzano et al (18), 4 patients ont des mutations de gènes impliqués dans d'autres maladies auto-inflammatoires, dont 2 concernent le gène *MEFV*. L'un de ces patients avait une mutation hétérozygote V726A de *MEFV*. En 2017, Marzano rapporte un autre cas de syndrome PASH, porteur de la mutation M680I de *MEFV* (72). Ces deux mutations sont communes à celles décrites chez les deux patients de Vural et al, atteints de FMF et d'acné (52). Parmi ces deux cas de FMF, une patiente avait une acné modérée, une HS, un PG, et une spondyloarthrite axiale, tandis que l'autre patient avait une acné nodulokystique et une HS.

L'association de la FMF avec l'HS avait d'ailleurs déjà été relevée dans une étude française décrivant 6 patients atteints d'HS sur une série de 151 patients ayant une FMF (97). Il est intéressant de noter que 4 de ces 6 patients avaient une histoire familiale de pathologie auto-inflammatoire (FMF, spondylarthrite ankylosante, et maladie de Crohn). Par ailleurs, deux études (98-99) ont montré une augmentation de la fréquence des mutations de *MEFV* chez les patients porteurs d'une maladie inflammatoire de l'intestin. Dans l'étude de Beçer et al. (98), au sein d'une population de 53 patients Turques atteints d'une MICI, 14 avaient les caractéristiques cliniques d'une FMF. Ces 14 patients avaient une mutation de *MEFV*, la plus fréquente étant M694V (50% des cas). Enfin, une mutation E148Q de *MEFV* à l'état hétérozygote a été mise en évidence chez deux patients atteints de PG et d'arthrite aseptique (100), caractéristiques classiques du spectre du syndrome PAPA.

Si l'acné est peu rapportée chez ces patients, c'est qu'elle apparaît probablement secondaire face à des atteintes articulaires invalidantes et potentiellement destructrices, et à d'autres manifestations moins courantes que l'acné, telle que le pyoderma gangrenosum. De plus, les traitements comme la colchicine introduits souvent tôt dans l'enfance ont pu tempérer la sévérité de l'acné. Il serait cependant intéressant d'interroger ces malades concernant leurs antécédents personnels et familiaux d'acné, ce qui permettrait sans doute d'identifier d'avantage d'acné sévères en association avec la FMF. Ceci serait un argument en faveur de notre hypothèse stipulant que l'acné sévère est un marqueur d'auto-inflammation, sous-tendu par un terrain génétique prédisposé.

### **3. Les patients atteints d'acné fulminans développent-ils des manifestations appartenant au spectre des maladies auto inflammatoires ?**

L'acné fulminans se distingue des autres formes d'acné par son caractère particulièrement inflammatoire et la présence de symptômes systémiques. Compte tenu de nos précédentes observations, nous pouvions supposer que les sujets développant cette forme très sévère d'acné avaient un terrain génétiquement prédisposé. Par conséquent, d'autres manifestations cutanées et extra cutanées communes aux maladies que nous avons précédemment décrites devaient être associées.

Les caractéristiques démographiques d'âge et de sexe des patients qui développent une acné fulminans sont similaires à celles que nous avons décrites lors des syndromes du spectre PAPA : prédominance masculine nette et âge de la puberté, renforçant l'idée qu'il s'agit d'une forme sévère d'une pathologie commune. La préexistence d'une acné modérée dans le groupe AF idiopathique est aussi un élément en faveur de cette hypothèse.

Les antécédents personnels et familiaux des patients sont peu informatifs, puisque non mentionnés dans une grande majorité des cas (63 à 72 % selon les groupes étudiés). Cependant on relève chez un patient un antécédent personnel d'arthrite juvénile idiopathique, sans précision nosologique, évoluant depuis 4 ans avant l'apparition de l'AF (55). Cette affection appartient clairement au spectre des maladies auto inflammatoires, pouvant recouvrir plusieurs entités telles que la PR séropositive ou séronégative, le rhumatisme psoriasique, les spondylarthropathies, l'oligoarthrite juvénile. Un patient avait également un antécédent de maladie de Crohn évoluant depuis deux ans lorsque l'AF s'est déclarée, en dehors d'une poussée de la maladie digestive, et sans traitement à visée anti inflammatoire en cours (56). Un autre patient développait 5 mois après l'épisode d'AF une sclérite postérieure, alors que la corticothérapie systémique était en cours de décroissance (57). La sclérite postérieure est une affection qui est associée, si elle n'est pas d'origine infectieuse, à des pathologies inflammatoires parmi lesquelles la PR, la maladie de Behçet, ou encore la maladie de Crohn. Dans le groupe AF sous isotrétinoïne, l'un des patients avait un antécédent personnel d'hydradénite suppurée, avec une histoire familiale de PR et d'HS faisant évoquer un syndrome PASH, qui serait complet en présence d'un PG (45). Les antécédents de quelques patients, en particulier du groupe AF idiopathique, étaient donc évocateurs d'un terrain auto-inflammatoire. Il faut garder en mémoire que ces patients sont jeunes, et peuvent avoir développé des maladies inflammatoires bien après l'épisode d'acné fulminans, sans que

la durée du suivi n'ait permis d'en rendre compte. Ainsi, chez un patient du groupe AF idiopathique, une spondylarthrite ankylosante était diagnostiquée 16 ans après l'épisode d'AF (55).

Les données cliniques et paracliniques des patients apportaient plus d'arguments, en particulier celles qui concernaient les atteintes rhumatologiques. En effet, près de 80% des patients avaient des plaintes ostéo-articulaires dans les groupes AF idiopathique et AF traitée par isotrétinoïne, et plus du tiers des patients de ces deux groupes avaient au moins une anomalie d'un ou plusieurs examens d'imagerie. Cette proportion est sans doute sous-estimée, car parmi les patients qui n'avaient pas d'anomalie paraclinique en dépit de symptômes rhumatologiques, seul un quart avait eu une exploration en imagerie. On peut donc supposer que si ces patients avaient tous eu un examen paraclinique, il y aurait eu davantage d'anomalies constatées en imagerie.

Les anomalies présentes sur les examens d'imagerie étaient décrites de façon assez hétérogène, et les examens eux-mêmes étaient très différents selon les patients. On peut retenir qu'il s'agissait principalement de lésions ostéolytiques, d'érosions, ou de réactions périostées, toutes ces images pouvant correspondre à des stades différents d'ostéomyélite. Le terme d'ostéomyélite était d'ailleurs souvent employé sans description précise de l'anomalie visible. Des hyperfixations en scintigraphie étaient aussi décrites, et ce pour les mêmes localisations anatomiques. Ces anomalies ne sont pas spécifiques mais très sensibles et donc utiles pour identifier un site inflammatoire actif. Et pour cause, ce qui est remarquable n'est pas tant le type des atteintes que leur site anatomique.

En effet, à la différence des classiques ostéomyélites infectieuses qui touchent les épiphyses des os longs dans la grande majorité des cas (101), on observait une atteinte particulièrement fréquente du sternum et des clavicules, et d'autres os plats ou courts (bassin, vertèbres, mandibules). L'atteinte sacro-iliaque est fréquente, aussi bien dans le groupe acné idiopathique que dans le groupe acné sous isotrétinoïne. Ces localisations sont les mêmes au cours du syndrome SAPHO. Ainsi, Earwaker et Cotten (102) décrivaient 70% d'atteintes osseuses au cours du syndrome SAPHO, dont 65-90% d'atteintes sterno-claviculaires, 33% d'atteintes rachidiennes, 15-52% d'atteintes du pelvis, 30% d'atteintes des os longs, et 10% d'atteintes de la mandibule, répartition comparable à notre série. Ces similitudes ont fait supposer à certains auteurs que l'acné fulminans appartenait au syndrome SAPHO (103). En outre, dans notre série, plusieurs cas correspondent à des syndromes SAPHO avérés (70, 103-104), et d'autres cas correspondent à la description d'un syndrome SAPHO bien qu'ils ne

soient pas désignés comme tel (69, 106, 107). Les os plats, courts et la tête fémorale sont les structures osseuses principales qui hébergent l'hématopoïèse (108). Or, une augmentation des cellules immatures de la lignée blanche était signalée pour plusieurs cas de patients atteints d'AF (57, 67, 109). On pourrait ainsi imaginer un phénomène inflammatoire par contigüité, à partir de ce foyer de forte activité cellulaire.

Ces différences de localisations avaient déjà été soulignées (110), constituant un contre argument à l'hypothèse d'une origine infectieuse impliquant *Cutibacterium (C.) acnes* dans la physiopathologie des lésions osseuses. Par ailleurs les prélèvements osseux n'avaient pas mis en évidence d'agent bactérien, à l'exception d'un cas où *C. acnes* avait été isolé (111), et d'un autre cas où c'est la réaction fluorescente de la porphyrine qui témoignait indirectement de la présence de ce germe (110). Les auteurs eux-mêmes ne considéraient pas ce résultat comme étant significatif. Enfin, l'absence d'efficacité des antibiotiques utilisés seuls – et souvent en première intention devant la suspicion initiale d'un tableau infectieux- montre bien qu'il ne s'agit pas d'un problème bactérien. Les quelques cas de rémission sous antibiotiques seuls étaient obtenus par l'utilisation de cyclines ou de céphalosporines, dont l'effet favorable était probablement avant tout lié à une activité anti inflammatoire intrinsèque à ces molécules.

Si *C. acnes* tient un rôle dans l'apparition des lésions osseuses observées, c'est possiblement via une réaction immunologique. Cette hypothèse avait été explorée par des tests d'hypersensibilité retardée à *C. acnes* (112, 113), dont les résultats étaient corrélés à l'intensité de l'inflammation au cours de l'acné. Il y aurait ainsi chez ces patients une hypersensibilité à un antigène bactérien présent dans la peau, qui serait aussi présent dans l'os. L'observation pour plusieurs cas d'un érythème noueux (113-116) concomitant de la poussée d'AF a fait évoquer par certains auteurs l'existence d'un phénomène d'Arthus (113), c'est-à-dire une hypersensibilité de type III qui implique un couple antigène/anticorps avec activation du complément. De plus, chez deux de ces patients, on détectait des complexes immuns circulants (114-115). Une autre hypothèse était celle d'un phénomène de Schwartzman (29), réaction cytokinique à des endotoxines ou des antigènes. A noter qu'aucun marqueur d'auto-immunité n'a été mis en évidence, ni consommation significative de complément. Un dépôt d'immunoglobulines (IgM) et de C3 dans les parois des vaisseaux sur un prélèvement cutané a été décrit (113), mais cette observation reste peu spécifique et trop isolée pour être significative. Dans le groupe acné traité par isotrétinoïne, il a été avancé que le traitement lui-même favoriserait une sensibilisation à *C. acnes* (115, 117). En effet, l'isotrétinoïne serait responsable d'une fragilité de l'épithélium pilosébacé, permettant un

contact accru des antigènes ou des chemo-attractants de *C. acnes* avec le système immunitaire. Sur un terrain favorisant, avec modification de l'activité des PNN, il pourrait y avoir une hyperréactivité aux chemo-attractants, avec diminution de la phagocytose de *C. acnes*. Si l'isotrétinoïne peut permettre une résolution des manifestations dysimmunitaires liées à l'acné sévère, ses effets sur la kératinisation sont probablement plus précoces, d'où un stade inflammatoire paradoxal sous isotrétinoïne, traduit par un effet « flare up » chez certains patients. Cet effet participe probablement à l'apparition d'une AF sous isotrétinoïne, avec des facteurs de susceptibilité individuels supplémentaires. Par ailleurs le délai d'apparition de l'AF sous isotrétinoïne, de plusieurs semaines, est compatible avec une sensibilisation. Un cas de patient ayant développé une AF sous isotrétinoïne avait récidivé immédiatement à la réintroduction de ce traitement (118), sous couvert d'une corticothérapie. Cette observation est en faveur d'une hypersensibilité de type IV, mais elle est unique, la plupart des patients finissant par évoluer favorablement sous isotrétinoïne en association avec la corticothérapie. Ce n'est donc pas une explication suffisante.

Il est difficile de distinguer les manifestations purement réactionnelles à un état inflammatoire, des manifestations qui appartiennent elles-mêmes au spectre de l'auto-inflammation. Toutes les manifestations observées - érythème noueux, myopathie inflammatoire, organomégalie, hématurie, dépôt d'immunoglobulines en immunofluorescence, atteintes rhumatologiques et digestives, et pyoderma gangrenosum - sont probablement réactionnelles, sur un terrain propice à l'auto-inflammation. Dans le groupe AF sous isotrétinoïne, c'est ce médicament qui est sans doute le principal facteur déclenchant. Les atteintes digestives, rhumatologiques ainsi que le PG sont les phénomènes les plus évocateurs des pathologies auto-inflammatoires. Le groupe acné sous traitement hormonal se différencie des deux autres par la faible prévalence de ces symptômes associés, et l'absence d'histoire personnelle ou familiale faisant évoquer un terrain auto inflammatoire. En outre, l'âge de ces patients est plus élevé, surtout dans le sous-groupe de patients consommant des androgènes à visée esthétique, ce qui laisse penser que ces patients n'auraient probablement pas développé d'acné fulminans en l'absence de prise de supplémentation hormonale.

Chez les patients des deux autres groupes, la composante hormonale se limite au fait que les patients sont de jeunes adolescents, pour la grande majorité de sexe masculin. On notera aussi la description d'une patiente atteinte d'hirsutisme (119).

Nous avons vu que des phénomènes de sensibilisation, de stimulation de l'immunité via *C. acnes* pouvaient entrer en jeu, mais ne suffisaient pas à expliquer toutes ces observations. Comme au cours des précédents syndromes étudiés, un terrain auto-inflammatoire génétiquement déterminé semble être en cause, et plusieurs arguments nous permettent de l'affirmer. Tout d'abord, la présence d'antécédents familiaux concernant le spectre des maladies auto inflammatoires. Ensuite, la description de cas d'AF chez des jumeaux monozygotes, sans facteur déclenchant (120), ou sous isotrétinoïne (121). Il a aussi été rapporté deux cas d'AF au même âge chez des frères et sœurs ayant 10 ans d'écart. Ces deux derniers avaient un phénotype HLA identique (122). Cependant, aucune association génétique n'a été démontrée. Les études existant à ce sujet se sont intéressées au système HLA (123), mais aucune n'a fait de recherche sur les gènes des pathologies auto inflammatoires. Ainsi, il serait intéressant d'étudier les nombreux les gènes prédisposant à l'auto-inflammation, parmi lesquels *MEFV*, *NLRP3*, *NLRP12*, *NOD2*, *LPIN2* et *PSTPIP1* chez les patients atteints d'acné fulminans.

#### 4. Mise en perspective de nos recherches

Notre travail suggère, par la prévalence de l'acné sévère au cours des syndromes du spectre PAPA mais aussi au cours d'autres maladies auto inflammatoires, qu'il s'agit d'un marqueur d'auto-inflammation génétiquement déterminé.

Malgré le manque de données disponibles concernant la sémiologie des lésions d'acné au cours des syndromes du spectre PAPA, nous avons pu mettre en évidence qu'il s'agissait bien d'acné, et non d'une manifestation purement inflammatoire de ces maladies, se distinguant cependant par sa sévérité. Les sujets atteints du syndrome DIRA sont trop jeunes pour avoir développé une acné, on notera cependant les similitudes cliniques et radiographiques – pustulose, lésions osseuses - qui les relient au syndrome SAPHO, autre pathologie de ce spectre auto inflammatoire. Non seulement l'association entre la FMF et l'acné sévère est décrite, mais on observe aussi au cours de la FMF d'autres manifestations appartenant au spectre du syndrome PAPA (PG, colite ulcérée).

Le chevauchement avec de nombreuses pathologies faisant intervenir une dysfonction des voies de l'inflammation et plus précisément des PNN est clair. Ces pathologies partagent un terrain génétique commun. La distinction du PAPA, PASH, PAPASH, PsaPASH, PASS et PAC en de multiples syndromes paraît donc artificielle, et il nous semble préférable de les

unir sous la dénomination syndrome du spectre PAPA. Le syndrome SAPHO reste à la lisière de ce spectre de maladie, s'en distinguant cependant par un début de maladie pouvant être tardif chez l'adulte, et sans acné dans 75 % des cas environ (70). L'existence ou non de facteurs génétiques communs reste à déterminer.

L'acné est une pathologie commune, multifactorielle, impliquant notamment des facteurs hormonaux. Ceci est bien illustré par l'apparition d'acné fulminans chez des patients consommant des dérivés hormonaux, en dehors de tout marqueur d'auto-inflammation.

Il n'y a donc qu'un continuum entre l'acné vulgaire de l'adolescence et les acnés sévères syndromiques que nous avons décrites : il s'agit au cours des syndromes du spectre PAPA, du syndrome SAPHO, ou encore de la FMF de la surexpression de sa composante inflammatoire, modulée par des variations génétiques plus ou moins bien identifiées.

Les maladies auto inflammatoires offrent donc des clés de compréhension de la physiopathologie de l'acné. Ainsi, on peut se poser la question de nouvelles pistes thérapeutiques pour les acnés sévères survenant en dehors de tout syndrome auto inflammatoire. Les thérapeutiques utilisées au cours des maladies neutrophiliques telles que la disulone ou la colchicine semblent pertinentes. La dapsonsone par voie topique (124) a bien été étudiée mais peu d'études s'intéressent à son utilisation par voie systémique au cours des acnés sévères. Quelques succès thérapeutiques ont cependant été rapportés (71, 83). Les résultats concernant l'utilisation de la colchicine sont plus mitigés. Toutefois ces traitements constituent tantôt des alternatives, tantôt des compléments intéressants à l'isotrétinoïne, et qui mériteraient d'être davantage étudiés. Enfin pour les acnés très sévères avec composante inflammatoire majeure, l'utilisation des anti-TNF alpha et des anti-IL-1 pourrait être une option à documenter. Trois cas d'acné nodulokystique ou conglobata isolée ont été traitée avec succès par anti TNF alpha (125,127), de même que dans notre série d'acné fulminans, où trois cas ont aussi été traités avec succès par adalimumab (128,129) ou infliximab (105). Des observations supplémentaires sont nécessaires pour conclure quant à la place de ces traitements dans l'arsenal thérapeutique pour les acnés sévères non syndromiques.

De façon pratique, pour tout clinicien, il est intéressant de connaître l'association de l'acné sévère avec ces autres manifestations auto inflammatoires. Chez un patient connu pour une acné sévère, l'apparition de douleurs articulaires ou de troubles digestifs devra amener à interroger soigneusement le patient, et, le cas échéant, à réaliser d'autres examens complémentaires afin de ne pas méconnaître une atteinte inflammatoire accessible à des traitements de plus en plus efficaces.

## VI. Conclusions

L'acné est une affection commune qui peut parfois s'intégrer dans le cadre de maladies auto-inflammatoires, comme les syndromes du spectre PAPA (Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, acne). L'objectif de ce travail a été : 1) de déterminer s'il existe des spécificités phénotypiques propres à ces acnés syndromiques ; 2) de rechercher si des phénotypes d'acné similaires étaient décrits en association avec d'autres maladies auto-inflammatoires caractérisées par une élévation de la sécrétion d'IL-1 $\beta$ , telles que le syndrome DIRA (deficiency of interleukin-1 receptor antagonist) et la FMF (fièvre méditerranéenne familiale) ; 3) enfin, de déterminer si les sujets atteints d'acné fulminans (AF) avaient d'autres signes pouvant orienter vers une maladie auto-inflammatoire.

Notre travail a été mené selon trois axes de recherche dans la littérature, grâce à la base de données Pubmed. Le premier concernait les syndromes du spectre PAPA, qui regroupe six syndromes : PAPA (et son sous-groupe PAMI), PASH (Pyoderma gangrenosum, acne, and hidradenitis suppurativa), PAPASH (Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, acne, and hidradenitis suppurativa syndrome), PsAPASH (Psoriatic arthritis, pyoderma gangrenosum, acne, hidradenitis suppurativa), PAC (Pyoderma gangrenosum, acne, and ulcerative colitis syndrome), et PASS (Pyoderma gangrenosum, acne, seronegative spondylarthritis). Une attention particulière a été portée sur les données qui concernaient l'acné des cas rapportés, et nous avons classé les phénotypes selon quatre catégories - acné modérée, acné sévère GEA3-4, acné nodulo-kystique, et AF.

Le second concernait le syndrome DIRA d'une part, et les cas d'acné rapportés en association avec la FMF d'autre part.

Le troisième portait sur l'AF, terme recherché dans tous les titres des articles. Pour chaque recherche, un relevé de toutes les caractéristiques cliniques et paracliniques des patients était effectué.

Quarante-huit articles ont été inclus dans l'analyse des syndromes du spectre PAPA, identifiant au total 88 patients : 48 cas de syndrome PAPA dont 12 sans acné et 5 appartenant au sous-groupe PAMI, 32 cas de PASH, 4 cas de PAPASH, 2 cas de PASS, 1 cas de PsAPASH et 1 cas de PAC. Le ratio homme/femme était de 2,3 et l'âge moyen du diagnostic syndromique était de 33 ans. Le premier élément syndromique était cependant plus précoce au

cours du syndrome PAPA, l'arthrite pyogénique se développant à un âge moyen de 8 ans. Pour les autres syndromes, les symptômes survenaient à partir de la puberté. L'âge moyen de début de l'acné était de 15 ans, et sa topographie similaire à celle de l'acné commune. L'acné était au moins sévère selon l'échelle GEA dans 84% des cas. Des mutations ou variants génétiques de signification pathologique possible ont été mis en évidence chez 48 patients. Les traitements étaient les anti-TNF alpha, les anti-IL-1, des immunomodulateurs systémiques et des antibiothérapies, parfois en association avec l'isotrétinoïne.

Vingt patients atteints de syndrome DIRA ont été identifiés, avec un âge moyen à l'apparition des premiers symptômes de 28 jours. Deux patients atteignaient la puberté (13 et 15 ans), mais sous traitement anti IL-1 et avec un retard de croissance pour l'un d'eux. Les symptômes cutanés étaient les premiers à apparaître, dès les premiers jours de vie, le plus fréquent étant la pustulose (85% des cas). Des douleurs squelettiques révélaient une ostéomyélite dans 40% des cas.

L'acné a été décrite en association avec la FMF chez 5 patients, à l'âge de la puberté. Elle était de type nodulo-kystique dans 3 cas sur 5, et sévère dans 1 cas, avec nombreux comédons ouverts et fermés. On notait l'association à une hidradénite suppurée chez 3 patients sur 5. Une patiente développait un pyoderma gangrenosum et une spondyloarthrite HLAB27 -. L'acné était traitée avec succès par isotrétinoïne chez 2 patients.

Enfin concernant l'AF, les données de 139 patients ont été analysées selon 3 groupes : AF développée sous supplémentation hormonale (n=11), AF sous isotrétinoïne (n=28), et AF en dehors de ces deux contextes (n= 100). Sur les 139 patients, seuls 5 étaient des femmes. Pour les groupes AF idiopathique et AF sous isotrétinoïne, la moyenne d'âge avoisinait les 16 ans, elle était un peu plus élevée (19 ans) pour le groupe AF sous substitution hormonale.

Dans le groupe AF idiopathique, aucune mention n'était faite des antécédents personnels ou familiaux dans 70% des cas. Cependant, on notait une histoire familiale d'acné chez 19% des patients, dont 6% d'AF. Des antécédents remarquables étaient notés chez 4% des patients : une arthrite juvénile idiopathique, une colite ulcérée, une sclérite postérieure et une spondylarthrite ankylosante. Parmi les signes associés, l'atteinte rhumatologique dominait, en particulier pour les groupes AF idiopathique et AF sous isotrétinoïne (respectivement 77 et 86% des cas). Une anomalie en imagerie était présente chez 35% des patients : ces lésions étaient bien caractérisées dans 57% des cas, correspondant à des lésions ostéolytiques, des lésions attribuées à une ostéomyélite, des lésions évocatrices de sacro-iliite, ou des arthrites périphériques. Les autres anomalies étaient une hyperfixation d'au moins un site à la scintigraphie (13%), ou n'étaient pas caractérisées (28%). Les sites étaient majoritairement la

région sterno-claviculaire (55%), les os longs (44%), et les articulations sacro-iliaques (32%). Les traitements comprenaient dans au moins 50 % des cas une corticothérapie, associée dans 42% des cas à l'isotrétinoïne, dans 13% à un immunosuppresseur ou un anti IL-1, et dans 8% à des antibiotiques.

L'acné au cours des syndromes du spectre PAPA est caractérisée par une composante inflammatoire majeure vraisemblablement du fait du terrain génétique. Il s'agit d'une manifestation commune modulée par cette susceptibilité génétique et non d'une manifestation propre à ces maladies auto-inflammatoires. Sa prise en charge fait donc intervenir des traitements ciblant l'inflammation - plus particulièrement l'IL-1 - associés aux traitements classiques de l'acné, comme l'isotrétinoïne.

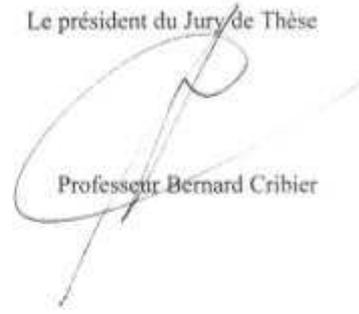
Aucune acné n'est décrite au cours du syndrome DIRA, qui se manifeste de façon sévère et précoce : elle aboutit soit au décès soit à la mise en place rapide de puissants traitements anti inflammatoires. En revanche, plusieurs cas d'acné sévère ont été décrits au cours de la FMF, et des facteurs génétiques communs à ceux des syndromes du spectre PAPA ont été identifiés. Plusieurs arguments laissent penser que l'acné fulminans s'apparente aux maladies auto inflammatoires : des antécédents familiaux et personnels comme l'arthrite juvénile idiopathique, quelques cas d'AF familiale, et surtout des manifestations rhumatologiques chez plus de 75% des sujets. Il est intéressant de noter un chevauchement avec le syndrome SAPHO (Synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis) au cours duquel une AF peut survenir. Cette entité permet d'ailleurs d'établir un lien avec le syndrome DIRA, dont les caractéristiques cliniques et radiologiques sont proches du SAPHO, même si elles sont nettement plus marquées.

L'acné sévère pourrait donc être un marqueur d'auto-inflammation génétiquement déterminé. Le terrain génétique prédisposant aux réactions inflammatoires exagérées modulerait l'expression clinique d'une affection commune, l'acné, qui survient habituellement à l'adolescence. L'acné fulminans, forme la plus inflammatoire de l'acné, est probablement en lien avec des facteurs génétiques multiples. Parmi ces facteurs, les mutations de protéines de régulation de l'immunité innée comme celles impliquées dans les maladies du spectre PAPA sont possiblement en cause. Du reste, l'association de l'AF à d'autres manifestations auto-inflammatoires suggère fortement son appartenance à ce spectre de maladies.

VU

Strasbourg, le 14/2/20.....

Le président du Jury de Thèse



Professeur Bernard Cribier

VU et approuvé

Strasbourg, le 14 FEV. 2020.....

Le Doyen de la Faculté de Médecine



Professeur Jean Sibilia



## BIBLIOGRAPHIE

1. 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.* juill 1997;72(7):611-5.
2. Nestle FO, Di Meglio P, Qin J-Z, Nickoloff BJ. Skin immune sentinels in health and disease. *Nat Rev Immunol.* oct 2009;9(10):679-91.
3. Bird JA, Sánchez-Borges M, Ansotegui IJ, Ebisawa M, Ortega Martell JA. Skin as an immune organ and clinical applications of skin-based immunotherapy. *World Allergy Organ J.* 2018;11(1):38.
4. Contassot E, Beer H, French L. Interleukin-1, inflammasomes, autoinflammation and the skin. *Swiss Med Wkly* [Internet]. 31 mai 2012 [cité 28 déc 2019]; Disponible sur: <http://doi.emh.ch/smw.2012.13590>
5. Mantovani A, Dinarello CA, Molgora M, Garlanda C. Interleukin-1 and Related Cytokines in the Regulation of Inflammation and Immunity. *Immunity.* 16 2019;50(4):778-95.
6. Gabay C, Lamacchia C, Palmer G. IL-1 pathways in inflammation and human diseases. *Nat Rev Rheumatol.* avr 2010;6(4):232-41.
7. Doria A, Dayer J-M, Punzi L. Autoinflammatory diseases: how to put the fire inside the body out? *Autoimmun Rev.* nov 2012;12(1):1-4.
8. Aróstegui JI. [Hereditary systemic autoinflammatory diseases]. *Reumatol Clin.* févr 2011;7(1):45-50.
9. Azizi G, Khadem Azarian S, Nazeri S, Mosayebian A, Ghiasy S, Sadri G, et al. Monogenic Auto-inflammatory Syndromes: A Review of the Literature. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* déc 2016;15(6):430-44.
10. Yeretsian G, Labbé K, Saleh M. Molecular regulation of inflammation and cell death. *Cytokine.* sept 2008;43(3):380-90.
11. Meng G, Zhang F, Fuss I, Kitani A, Strober W. A mutation in the Nlrp3 gene causing inflammasome hyperactivation potentiates Th17 cell-dominant immune responses. *Immunity.* 19 juin 2009;30(6):860-74.
12. Wise CA, Bennett LB, Pascual V, Gillum JD, Bowcock AM. Localization of a gene for familial recurrent arthritis. *Arthritis Rheum.* sept 2000;43(9):2041-5.
13. Wise CA, Gillum JD, Seidman CE, Lindor NM, Veile R, Bashiardes S, et al. Mutations in CD2BP1 disrupt binding to PTP PEST and are responsible for PAPA syndrome, an autoinflammatory disorder. *Hum Mol Genet.* 15 avr 2002;11(8):961-9.
14. Demidowich AP, Freeman AF, Kuhns DB, Aksentijevich I, Gallin JI, Turner ML, et al. Brief report: genotype, phenotype, and clinical course in five patients with PAPA syndrome (pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne). *Arthritis Rheum.* juin 2012;64(6):2022-7.
15. 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.* mars 2012;66(3):409-15.

16. Vinkel C, Thomsen SF. Autoinflammatory syndromes associated with hidradenitis suppurativa and/or acne. *Int J Dermatol.* août 2017;56(8):811-8.
17. Hsiao JL, Antaya RJ, Berger T, Maurer T, Shinkai K, Leslie KS. Hidradenitis suppurativa and concomitant pyoderma gangrenosum: a case series and literature review. *Arch Dermatol.* nov 2010;146(11):1265-70.
18. Marzano AV, Ceccherini I, Gattorno M, Fanoni D, Caroli F, Rusmini M, et al. Association of pyoderma gangrenosum, acne, and suppurative hidradenitis (PASH) shares genetic and cytokine profiles with other autoinflammatory diseases. *Medicine (Baltimore).* 2014;93(27):e187.
19. Calderón-Castrat X, Bancalari-Díaz D, Román-Curto C, Romo-Melgar A, Amorós-Cerdán D, Alcaraz-Mas LA, et al. PSTPIP1 gene mutation in a pyoderma gangrenosum, acne and suppurative hidradenitis (PASH) syndrome. *Br J Dermatol.* juill 2016;175(1):194-8.
20. Bruzzese V. Pyoderma gangrenosum, acne conglobata, suppurative hidradenitis, and axial spondyloarthritis: efficacy of anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  therapy. *J Clin Rheumatol.* déc 2012;18(8):413-5.
21. Leuenberger M, Berner J, Di Lucca J, Fischer L, Kaparos N, Conrad C, et al. PASS Syndrome: An IL-1-Driven Autoinflammatory Disease. *Dermatology (Basel).* 2016;232(2):254-8.
22. Saraceno R, Babino G, Chiricozzi A, Zangrilli A, Chimenti S. PsAPASH: a new syndrome associated with hidradenitis suppurativa with response to tumor necrosis factor inhibition. *J Am Acad Dermatol.* janv 2015;72(1):e42-44.
23. Garzorz N, Papanagiotou V, Atenhan A, Andres C, Eyerich S, Eyerich K, et al. Pyoderma gangrenosum, acne, psoriasis, arthritis and suppurative hidradenitis (PAPASH)-syndrome: a new entity within the spectrum of autoinflammatory syndromes? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* janv 2016;30(1):141-3.
24. Kanazawa N, Furukawa F. Autoinflammatory syndromes with a dermatological perspective. *J Dermatol.* sept 2007;34(9):601-18.
25. Ben-Zvi I, Herskovizh C, Kukuy O, Kassel Y, Grossman C, Livneh A. Familial Mediterranean fever without MEFV mutations: a case-control study. *Orphanet J Rare Dis.* 25 mars 2015;10:34.
26. Dowds TA, Masumoto J, Chen FF, Ogura Y, Inohara N, Núñez G. Regulation of cryopyrin/Pypaf1 signaling by pyrin, the familial Mediterranean fever gene product. *Biochem Biophys Res Commun.* 14 mars 2003;302(3):575-80.
27. Chae JJ, Aksentijevich I, Kastner DL. Advances in the understanding of familial Mediterranean fever and possibilities for targeted therapy. *Br J Haematol.* sept 2009;146(5):467-78.
28. Aksentijevich I, Masters SL, Ferguson PJ, Dancey P, Frenkel J, van Royen-Kerkhoff A, et al. An autoinflammatory disease with deficiency of the interleukin-1-receptor antagonist. *N Engl J Med.* 4 juin 2009;360(23):2426-37.
29. Torres Peris V, Aloy Pantin M, Pinazo Canales I, Castells Rodellas A. [Acne fulminans]. *Ann Dermatol Venereol.* 1983;110(4):351-4.
30. Kelly AP, Burns RE. Acute febrile ulcerative conglobate acne with polyarthralgia. *Arch Dermatol.* août 1971;104(2):182-7.

31. Goldschmidt H, Leyden JJ, Stein KH. Acne fulminans: investigation of acute febrile ulcerative acne. *Arch Dermatol.* avr 1977;113(4):444-9.
32. Seukeran DC, Cunliffe WJ. The treatment of acne fulminans: a review of 25 cases. *Br J Dermatol.* août 1999;141(2):307-9.
33. 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. *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* 1 déc 1999;29(3):159-71.
34. Chamot AM, Benhamou CL, Kahn MF, Beraneck L, Kaplan G, Prost A. [Acne-pustulosis-hyperostosis-osteitis syndrome. Results of a national survey. 85 cases]. *Rev Rhum Mal Osteoartic.* mars 1987;54(3):187-96.
35. Zimmermann P, Curtis N. Synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis (SAPHO) syndrome - A challenging diagnosis not to be missed. *J Infect.* 05 2016;72 Suppl:S106-114.
36. Kahn MF, Khan MA. The SAPHO syndrome. *Baillieres Clin Rheumatol.* mai 1994;8(2):333-62.
37. Hurtado-Nedelec M, Chollet-Martin S, Chapeton D, Hugot J-P, Hayem G, Gérard B. Genetic susceptibility factors in a cohort of 38 patients with SAPHO syndrome: a study of PSTPIP2, NOD2, and LPIN2 genes. *J Rheumatol.* févr 2010;37(2):401-9.
38. Hong J-B, Su Y-N, Chiu H-C. Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne syndrome (PAPA syndrome): report of a sporadic case without an identifiable mutation in the CD2BP1 gene. *J Am Acad Dermatol.* sept 2009;61(3):533-5.
39. Sardana K, Bajaj S, Bose SK. Successful treatment of PAPA syndrome with minocycline, dapsone, deflazacort and methotrexate: a cost-effective therapy with a 2-year follow-up. *Clin Exp Dermatol.* juill 2019;44(5):577-9.
40. Klötgen H-W, Beltraminelli H, Yawalkar N, van Gijn ME, Holzinger D, Borradori L. The expanding spectrum of clinical phenotypes associated with PSTPIP1 mutations: from PAPA to PAMI syndrome and beyond. *Br J Dermatol.* 2018;178(4):982-3.
41. 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.* févr 2013;149(2):209-15.
42. Horiuchi I, Fukatsu Y, Ushijima J, Nakamura E, Samajima K, Kadowaki K, et al. A pregnancy-associated nonfamilial case of PAPA (pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, acne) syndrome. *Clin Case Rep.* 2016;4(10):989-91.
43. Sonbol H, Duchatelet S, Miskinyte S, Bonsang B, Hovnanian A, Misery L. PASH syndrome (pyoderma gangrenosum, acne and hidradenitis suppurativa): a disease with genetic heterogeneity. *Br J Dermatol.* 2018;178(1):e17-8.
44. Zivanovic D, Masirevic I, Ruzicka T, Braun-Falco M, Nikolic M. Pyoderma gangrenosum, acne, suppurative hidradenitis (PASH) and polycystic ovary syndrome: Coincidentally or aetiologically connected? *Australas J Dermatol.* mai 2017;58(2):e54-9.
45. Duchatelet S, Join-Lambert O, Delage M, Miskinyte S, Guet-Revillet H, Lam T, et al. Remission of chronic acne fulminans and severe hidradenitis suppurativa with targeted antibiotherapy. *JAAD Case Rep.* juin 2019;5(6):525-8.

46. Marzano AV, Ishak RS, Colombo A, Caroli F, Crosti C. Pyoderma gangrenosum, acne and suppurative hidradenitis syndrome following bowel bypass surgery. *Dermatology (Basel)*. 2012;225(3):215-9.
47. Ursani MA, Appleyard J, Whiteru O. Pyogenic Arthritis, Pyoderma Gangrenosum, Acne, Suppurative Hidradenitis (PA-PASH) Syndrome: An Atypical Presentation of a Rare Syndrome. *Am J Case Rep*. 17 août 2016;17:587-91.
48. Zeeli T, Padalon-Brauch G, Ellenbogen E, Gat A, Sarig O, Sprecher E. Pyoderma gangrenosum, acne and ulcerative colitis in a patient with a novel mutation in the PSTPIP1 gene. *Clin Exp Dermatol*. juin 2015;40(4):367-72.
49. Edrees AF, Kaplan DL, Abdou NI. Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne syndrome (PAPA syndrome) associated with hypogammaglobulinemia and elevated serum tumor necrosis factor-alpha levels. *J Clin Rheumatol*. oct 2002;8(5):273-5.
50. Niv D, Ramirez JA, Fivenson DP. Pyoderma gangrenosum, acne, and hidradenitis suppurativa (PASH) syndrome with recurrent vasculitis. *JAAD Case Rep*. janv 2017;3(1):70-3.
51. Huber J, Lagally C, Buse S, Hatiboglu G, Höfner T, Hach C, et al. [Infiltrating perineal and scrotal inflammation: rare cutaneous manifestation of familial Mediterranean fever or acne inversa?]. *Urologe A*. mars 2008;47(3):345-7.
52. Vural S, Gundogdu M, Kundakci N, Ruzicka T. Familial Mediterranean fever patients with hidradenitis suppurativa. *Int J Dermatol*. juin 2017;56(6):660-3.
53. Alli N, Toy GG. Familial Mediterranean fever: attacks during isotretinoin treatment. *J Am Acad Dermatol*. déc 2002;47(6):967.
54. Kaptanoglu AF, Karademir A. Treatment of severe acne in Familial Mediterranean Fever. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. janv 2006;20(1):100-1.
55. Karvonen SL. Acne fulminans: report of clinical findings and treatment of twenty-four patients. *J Am Acad Dermatol*. avr 1993;28(4):572-9.
56. Wakabayashi M, Fujimoto N, Uenishi T, Danno K, Tanaka T. A case of acne fulminans in a patient with ulcerative colitis successfully treated with prednisolone and diaminodiphenylsulfone: a literature review of acne fulminans, rosacea fulminans and neutrophilic dermatoses occurring in the setting of inflammatory bowel disease. *Dermatology (Basel)*. 2011;222(3):231-5.
57. Kurokawa S, Tokura Y, Nham NX, Sudoh H, Wakita H, Furukawa F, et al. Acne fulminans coexisting with pyoderma gangrenosum-like eruptions and posterior scleritis. *J Dermatol*. janv 1996;23(1):37-41.
58. Heydenreich G. Testosterone and anabolic steroids and acne fulminans. *Arch Dermatol*. avr 1989;125(4):571-2.
59. 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.
60. Perez M, Navajas-Galimany L, Antunez-Lay A, Hasson A. When strength turns into disease: acne fulminans in a bodybuilder. *An Bras Dermatol*. oct 2016;91(5):706.
61. Alramthan A, Abdulkader A, Al-Rushood A. Acne fulminans and isotretinoin. *Eur J Dermatol*. 1 août 2019;29(4):438-9.

62. von Mühlendahl KE, Brämswig J, Traupe H, Happle R. [Acne fulminans following high-dose testosterone treatment in tall boys]. *Dtsch Med Wochenschr.* 5 mai 1989;114(18):712-4.
63. Weimann E, Böhles HJ. [Acute acne fulminans et conglobata after the end of high-dose testosterone therapy for hereditary tall stature]. *Klin Padiatr.* oct 1999;211(5):410-2.
64. Wollina U, Gesina H, Koch A, Köstler E. Case reports: acne fulminans in Marfan syndrome. *J Drugs Dermatol.* août 2005;4(4):501-5.
65. 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.* janv 2015;1(1):27-9.
66. McAuley D, Miller RA. Acne fulminans associated with inflammatory bowel disease. Report of a case. *Arch Dermatol.* janv 1985;121(1):91-3.
67. 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.
68. 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.
69. Pauli SL, Kokko ML, Suhonen R, Reunala T. Acne fulminans with bone lesions. *Acta Derm Venereol.* 1988;68(4):351-5.
70. Chua SL, Angus JE, Ravenscroft J, Perkins W. Synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis (SAPHO) syndrome and acne fulminans: are they part of the same disease spectrum? *Clin Exp Dermatol.* oct 2009;34(7):e241-243.
71. 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.
72. Marzano AV, Damiani G, Ceccherini I, Berti E, Gattorno M, Cugno M. Autoinflammation in pyoderma gangrenosum and its syndromic form (pyoderma gangrenosum, acne and suppurative hidradenitis). *Br J Dermatol.* juin 2017;176(6):1588-98.
73. De Wet J, Jordaan HF, Kannenberg SM, Tod B, Glanzmann B, Visser WI. Pyoderma gangrenosum, acne, and suppurative hidradenitis syndrome in end-stage renal disease successfully treated with adalimumab. *Dermatol Online J.* 15 déc 2017;23(12).
74. Bloch B. Metabolism, endocrine glands and skin diseases, with special reference to acne vulgaris and xanthoma. *British Journal of Dermatology.* 1931;43:77-87.
75. Daniel F, Dréno B, Dropsy R. Epidémiologie descriptive de l'acné dans la population scolarisée en France métropolitaine pendant l'automne 1996. *avr 2000;127(3):273.*
76. 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.
77. Nesterovitch AB, Hoffman MD, Simon M, Petukhov PA, Tharp MD, Glant TT. Mutations in the PSTPIP1 gene and aberrant splicing variants in patients with pyoderma gangrenosum. *Clin Exp Dermatol.* déc 2011;36(8):889-95.
78. Caorsi R, Picco P, Buoncompagni A, Martini A, Gattorno M. Osteolytic lesion in PAPA syndrome responding to anti-interleukin 1 treatment. *J Rheumatol.* nov 2014;41(11):2333-4.

79. Cantatore FP, Carrozzo M, Loperfido MC. Post biliopancreatic bypass arthritis. Dermatitis syndrome. *Clin Rheumatol.* déc 1991;10(4):449-51.
80. Shagrin JW, Frame B, Duncan H. Polyarthritis in obese patients with intestinal bypass. *Ann Intern Med.* sept 1971;75(3):377-80.
81. Delaney TA, Clay CD, Randell PL. The bowel-associated dermatosis--arthritis syndrome. *Australas J Dermatol.* 1989;30(1):23-7.
82. Cugno M, Borghi A, Marzano AV. PAPA, PASH and PAPASH Syndromes: Pathophysiology, Presentation and Treatment. *Am J Clin Dermatol.* août 2017;18(4):555-62.
83. Staub J, Pfannschmidt N, Strohal R, Braun-Falco M, Lohse P, Goerdts S, et al. Successful treatment of PASH syndrome with infliximab, cyclosporine and dapsone. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* nov 2015;29(11):2243-7.
84. Revuz JE, Canoui-Poitrine F, Wolkenstein P, Viallette C, Gabison G, Pouget F, et al. Prevalence and factors associated with hidradenitis suppurativa: results from two case-control studies. *J Am Acad Dermatol.* oct 2008;59(4):596-601.
85. Crowley JJ, Mekkes JR, Zouboulis CC, Scheinfeld N, Kimball A, Sundaram M, et al. Association of hidradenitis suppurativa disease severity with increased risk for systemic comorbidities. *Br J Dermatol.* déc 2014;171(6):1561-5.
86. Chen W, Obermayer-Pietsch B, Hong J-B, Melnik BC, Yamasaki O, Dessinioti C, et al. Acne-associated syndromes: models for better understanding of acne pathogenesis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* juin 2011;25(6):637-46.
87. Bourne S, Jacobs A. Observations on acne, seborrhoea, and obesity. *Br Med J.* 2 juin 1956;1(4978):1268-70.
88. Tsai M-C, Chen W, Cheng Y-W, Wang C-Y, Chen G-Y, Hsu T-J. Higher body mass index is a significant risk factor for acne formation in schoolchildren. *Eur J Dermatol.* juin 2006;16(3):251-3.
89. Halvorsen JA, Vleugels RA, Bjertness E, Lien L. A population-based study of acne and body mass index in adolescents. *Arch Dermatol.* janv 2012;148(1):131-2.
90. Melnik BC. Acne vulgaris: The metabolic syndrome of the pilosebaceous follicle. *Clin Dermatol.* févr 2018;36(1):29-40.
91. Brenner M, Ruzicka T, Plewig G, Thomas P, Herzer P. Targeted treatment of pyoderma gangrenosum in PAPA (pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum and acne) syndrome with the recombinant human interleukin-1 receptor antagonist anakinra. *Br J Dermatol.* nov 2009;161(5):1199-201.
92. Lee H, Park SH, Kim SK, Choe JY, Park JS. Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne syndrome (PAPA syndrome) with E250K mutation in CD2BP1 gene treated with the tumor necrosis factor inhibitor adalimumab. *Clin Exp Rheumatol.* juin 2012;30(3):452.
93. Hong J-B, Su Y-N, Chiu H-C. Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne syndrome (PAPA syndrome): report of a sporadic case without an identifiable mutation in the CD2BP1 gene. *J Am Acad Dermatol.* sept 2009;61(3):533-5.
94. Faleri S, Feichtner K, Ruzicka T. [Severe acne in autoinflammatory diseases]. *Hautarzt.* nov 2016;67(11):897-901.

95. Brau-Javier CN, Gonzales-Chavez J, Toro JR. Chronic cutaneous pustulosis due to a 175-kb deletion on chromosome 2q13: excellent response to anakinra. *Arch Dermatol.* mars 2012;148(3):301-4.
96. Ulusoy E, Karaca NE, El-Shanti H, Kilicoglu E, Aksu G, Kutukculer N. Interleukin-1 receptor antagonist deficiency with a novel mutation; late onset and successful treatment with canakinumab: a case report. *J Med Case Rep.* 23 juin 2015;9:145.
97. Abbara S, Georjin-Lavialle S, Stankovic Stojanovic K, Bachmeyer C, Senet P, Buob D, et al. Association of hidradenitis suppurativa and familial Mediterranean fever: A case series of 6 patients. *Joint Bone Spine.* mars 2017;84(2):159-62.
98. Beşer ÖF, Çokuğraş FÇ, Kutlu T, Erginöz E, Gülcü D, Kasapçopur Ö, et al. Association of familial Mediterranean fever in Turkish children with inflammatory bowel disease. *Turk Pediatri Ars.* sept 2014;49(3):198-202.
99. Akyuz F, Besisik F, Ustek D, Ekmekçi C, Uyar A, Pinarbasi B, et al. Association of the MEFV gene variations with inflammatory bowel disease in Turkey. *J Clin Gastroenterol.* mars 2013;47(3):e23-27.
100. Honda Y, Otsuka A, Yamashita K, Takaori-Kondo A, Kabashima K. MEFV gene mutation in two cases of pyoderma gangrenosum with aseptic arthritis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* déc 2016;30(12):e183-4.
101. Maboutol-Mandavo C, Monka M, Moyikoua RF, Ondima IPL, Miéret J-C. Osteomyelitis of flat bones: A report of 20 cases and review of the literature. *J Clin Orthop Trauma.* déc 2019;10(6):1116-20.
102. Earwaker JWS, Cotten A. SAPHO: syndrome or concept? Imaging findings. *Skeletal Radiol.* juin 2003;32(6):311-27.
103. Oranges T, Insalaco A, Diociaiuti A, Carnevale C, Strippoli R, Zambruno G, et al. Severe osteoarticular involvement in isotretinoin-triggered acne fulminans: two cases successfully treated with anakinra. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* juin 2017;31(6):e277-9.
104. Bölükbaş N, Bölükbaş S, Erel A, Talı ET. Sapho syndrome associated with acne fulminans and prominent acromioclavicular joint involvement. *Scand J Rheumatol.* 1996;25(3):180-2.
105. Iqbal M, Kolodney MS. Acne fulminans with synovitis-acne-pustulosis-hyperostosis-osteitis (SAPHO) syndrome treated with infliximab. *J Am Acad Dermatol.* mai 2005;52(5 Suppl 1):S118-120.
106. O'Malley BP, Anderson I, Rosenthal FD. Bone lesions in systemic acne (acne fulminans). *Br J Dermatol.* juin 1979;100(6):703-5.
107. Nault P, Lassonde M, St-Antoine P. Acne fulminans with osteolytic lesions. *Arch Dermatol.* mai 1985;121(5):662-4.
108. Jankowski M, Dyszkiewicz-Konwińska M, Magas M, Skorupski M, Gorecki G, Bukowska D, et al. Haematopoiesis: "living in the shadow" of stem cell differentiation. *J Biol Regul Homeost Agents.* févr 2018;32(1):1-6.
109. Ström S, Thyresson N, Boström H. Acute febrile ulcerative conglobate acne with leukemoid reaction. *Acta Derm Venereol.* 1973;53(4):306-12.
110. Jemec GB, Rasmussen I. Bone lesions of acne fulminans. Case report and review of the literature. *J Am Acad Dermatol.* févr 1989;20(2 Pt 2):353-7.

111. Serushan M, Spencer DL, Yeh WL, Kaminski M, Skosey JL. Osteomyelitis of cervical spine from *Propionibacterium acnes*. *Arthritis Rheum.* mars 1982;25(3):346-8.
112. Kersey P, Sussman M, Dahl M. Delayed skin test reactivity to *Propionibacterium acnes* correlates with severity of inflammation in acne vulgaris. *Br J Dermatol.* déc 1980;103(6):651-5.
113. 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.
114. Kellett JK, Beck MH, Chalmers RJ. Erythema nodosum and circulating immune complexes in acne fulminans after treatment with isotretinoin. *Br Med J (Clin Res Ed).* 16 mars 1985;290(6471):820.
115. Blanc D, Zultak M, Wendling D, Lonchamp F. Eruptive pyogenic granulomas and acne fulminans in two siblings treated with isotretinoin. A possible common pathogenesis. *Dermatologica.* 1988;177(1):16-8.
116. Reizis Z, Trattner A, Hodak E, David M, Sandbank M. Acne fulminans with hepatosplenomegaly and erythema nodosum migrans. *J Am Acad Dermatol.* mai 1991;24(5 Pt 2):886-8.
117. Choi EH, Bang D. Acne fulminans and 13-cis-retinoic acid. *J Dermatol.* juin 1992;19(6):378-83.
118. Joly P, Prost C, Gaudemar M, Revuz J. [Acne fulminans triggered by isotretinoin therapy]. *Ann Dermatol Venereol.* 1991;118(5):369-72.
119. Alakeel A, Ferneiny M, Auffret N, Bodemer C. Acne Fulminans: Case Series and Review of the Literature. *Pediatr Dermatol.* nov 2016;33(6):e388-92.
120. 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.
121. 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.
122. Wong SS, Pritchard MH, Holt PJ. Familial acne fulminans. *Clin Exp Dermatol.* sept 1992;17(5):351-3.
123. Jansen T, Romiti R, Plewig G. Acute severe acne in a female patient (acne fulminans?). *Br J Dermatol.* nov 1999;141(5):945-7.
124. Al-Salama ZT, Deeks ED. Dapsone 7.5% Gel: A Review in Acne Vulgaris. *Am J Clin Dermatol.* févr 2017;18(1):139-45.
125. Yiu ZZN, Madan V, Griffiths CEM. Acne conglobata and adalimumab: use of tumour necrosis factor- $\alpha$  antagonists in treatment-resistant acne conglobata, and review of the literature. *Clin Exp Dermatol.* juin 2015;40(4):383-6.
126. Schuttelaar MLA, Leeman FWJ. Sustained remission of nodular inflammatory acne after treatment with infliximab. *Clin Exp Dermatol.* août 2011;36(6):670-1.
127. Shirakawa M, Uramoto K, Harada FA. Treatment of acne conglobata with infliximab. *J Am Acad Dermatol.* août 2006;55(2):344-6.
128. Dawoud NM, Elnady BM, Elkhoully T, Yosef A. Adalimumab as a successful treatment for acne fulminans and bilateral acute sacroiliitis with hip synovitis complicating isotretinoin therapy. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* févr 2018;84(1):104-7.

129. Miguel D, Tittelbach J, Elsner P. A dramatic case of acne fulminans responding to adalimumab. *J Dtsch Dermatol Ges.* août 2019;17(8):837-8.

## RESUME

Introduction : L'acné est une affection commune qui peut parfois s'intégrer dans le cadre de maladies auto-inflammatoires. L'objectif de ce travail a été de montrer que l'acné grave était un marqueur d'auto-inflammation, plutôt qu'une manifestation propre de ces maladies.

Matériels et méthodes : Nous avons effectué une revue de la littérature selon trois axes de recherche, dans la base de données Pubmed. Le premier concernait les syndromes du spectre PAPA (Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, acne), qui regroupe six syndromes : PAPA, PASH, PAPASH, PsAPASH, PAC, et PASS. Le second concernait le syndrome DIRA d'une part, et les cas d'acné rapportés en association avec la Fièvre méditerranéenne familiale (FMF) d'autre part. Le troisième portait sur l'acné fulminans (AF).

Résultats : Quatre-vingt-huit patients ont été inclus dans l'analyse des syndromes du spectre PAPA. L'âge moyen de début de l'acné était de 15 ans, et sa topographie similaire à celle de l'acné commune. L'acné était au moins sévère selon l'échelle GEA dans 84% des cas. Des mutations ou variants génétiques de signification pathologique possible ont été mis en évidence chez 48 patients. L'adjonction de l'isotrétinoïne aux biothérapies était requise pour contrôler l'acné chez 7 patients. Sur les 20 patients atteints de syndrome DIRA, 2 atteignaient la puberté, sous traitement anti IL-1. Les symptômes cutanés étaient les premiers à apparaître, dès les premiers jours de vie, le plus fréquent étant la pustulose (85% des cas). Des douleurs squelettiques révélaient une ostéomyélite dans 40% des cas. L'acné a été décrite en association avec la FMF chez 5 patients, à l'âge de la puberté. Elle était de type nodulo-kystique dans 3 cas sur 5, et sévère dans 1 cas. On notait l'association à une hidradénite suppurée chez 3 patients sur 5, et à un pyoderma gangrenosum et une spondyloarthrite HLAB27 – dans 1 cas. L'acné était traitée avec succès par isotrétinoïne chez 2 patients. Enfin concernant l'AF, les données de 139 patients ont été analysées selon 3 groupes : AF développée sous supplémentation hormonale (n=11), AF sous isotrétinoïne (n=28), et AF en dehors de ces deux contextes (n= 100). Il y avait 5 femmes pour 95 hommes. Dans le groupe AF idiopathique, on notait une histoire familiale d'acné chez 16% des patients, dont 6% d'AF. Des antécédents remarquables étaient notés chez 4% des patients : arthrite juvénile idiopathique, colite ulcérée, sclérite postérieure et spondylarthrite ankylosante. Parmi les signes associés, l'atteinte rhumatologique dominait pour les groupes AF idiopathique et AF sous isotrétinoïne (respectivement 77 et 86% des cas). Une anomalie en imagerie était présente chez 37% des patients : ces lésions étaient bien caractérisées dans au moins 55% des cas, correspondant à des lésions ostéolytiques, des lésions attribuées à une ostéomyélite, ou des lésions évocatrices de sacro-iliite. Les sites impliqués étaient majoritairement la région sterno-claviculaire (55%), les os longs (44%), et les articulations sacro-iliaques (32%).

Conclusion : L'acné sévère pourrait donc être un marqueur d'auto-inflammation génétiquement déterminé. Ce terrain génétique modulerait l'expression clinique d'une affection commune, l'acné, qui survient habituellement à l'adolescence. L'acné fulminans, forme la plus inflammatoire de l'acné, est donc probablement en lien avec des facteurs génétiques multiples qui sont peu étudiés. Parmi ces facteurs, les mutations de protéines de régulation de l'immunité innée comme celles impliquées dans les maladies du spectre PAPA sont possiblement en cause. Du reste, l'association de l'AF à d'autres manifestations auto-inflammatoires suggère fortement son appartenance à ce spectre de maladies.

**Rubrique de classement** : Dermatologie et Vénérologie

**Mots clés** : acné, syndrome PAPA, syndrome PASH, syndrome SAPHO, *PSTPIP1*, anti-IL1-, Fièvre méditerranéenne familiale, syndrome DIRA, acné fulminans.

**Président** : Monsieur le Professeur Bernard Cribier

**Adresse de l'auteur** : 7, rue du Renard Prêchant 67000 Strasbourg

**Assesseurs** : Professeur Cribier, Professeur Lipsker, Professeur Arnaud, Dr Lenormand



### DECLARATION SUR L'HONNEUR

*Document avec signature originale devant être joint :*

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : MAITREPIERRE

Prénom : Flavie

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

**A écrire à la main** : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

*J'atteste sur l'honneur avoir pris connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète.*

**Signature originale :**

A Strasbourg, le 9/05/2020

**Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.**