

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2018

N° 2018-108

THESE

pour le

DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES de Dermatologie-Vénérologie

par

Marion MUNCH

née le 1^{er} novembre 1989 à Lomme (59)

Présentée et soutenue publiquement le 27 septembre 2018

MALADIE DE VERNEUIL, USTEKINUMAB ET VITAMINE D :

UNE ETUDE PILOTE

Membres du jury :

Professeur Brigitte DRENO

Professeur Gaëlle QUEREUX-BAUMGARTNER

Professeur Mohamed HAMIDOU

Docteur Jean-Michel NGUYEN

Docteur Mélanie SAINT-JEAN

Président du jury : Professeur Brigitte DRENO

Directeur de thèse : Professeur Brigitte DRENO

REMERCIEMENTS AUX MEMBRES DU JURY

A Madame le Professeur Brigitte DRENO,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse. Je vous remercie de votre confiance, et pour votre aide et vos précieux conseils lors la réalisation de ce travail.

A Madame le Professeur Gaëlle QUEREUX-BAUMGARTNER,

Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse. Merci pour ton enseignement de grande qualité auprès des internes, pour ton professionnalisme et ta gentillesse durant ces années d'internat.

A Monsieur le Professeur Mohamed HAMIDOU

Merci d'avoir accepté de me faire l'honneur de faire partie de ce jury de thèse. Je vous remercie pour vos si riches enseignements qui ont rendus passionnants mes deux semestres passés dans vos différentes unités de médecine interne.

A Madame le Docteur Mélanie SAINT-JEAN,

Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse. Merci pour ton enseignement de qualité, ton dynamisme naturel, et ta gentillesse.

A Monsieur le Docteur Jean-Michel NGUYEN,

Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse. Merci pour vos précieux conseils et votre aide tout au long de ce travail de thèse, et des autres travaux de recherche que j'ai pu effectuer au cours de mon internat.

REMERCIEMENTS A L'EQUIPE DE DERMATOLOGIE

A Monsieur le Docteur Sébastien BARBAROT et à Mesdames les Docteurs Claire BERNIER, Lucie PEUVREL, Hélène AUBERT, Sylvie DE BATAILLE, Marie LE MOIGNE, Justine DAGUZE, Louise MUGUET-GUENOT, Cécile FRENARD et Barbara BREGEON.

Merci pour vos encouragements, votre gentillesse, et toutes les connaissances que vous m'avez transmises durant mon internat.

Merci à toutes et tous mes co-internes pour tous les bons moments partagés ensemble durant ces quatre années.

Merci à l'ensemble des aides soignant(e)s, infirmier(e)s, secrétaires et toute l'équipe de recherche clinique du service de dermatologie, pour leur bonne humeur et leur gentillesse quotidienne.

Enfin, merci à l'ensemble des équipes des services de médecine interne et d'allergologie du CHU de Nantes, et de dermatologie du CH du Mans, dans lesquels j'ai réalisé une partie de mes semestres d'internat, et qui ont grandement contribué à ma formation.

REMERCIEMENTS PERSONNELS

Merci Olivier, mon grand frère, toi le premier médecin de notre cordée familiale. Merci de m'avoir poussé, à l'aube même de ton passage, à venir te rejoindre sur les bancs de la fac de médecine. Te savoir à mes côtés depuis le début m'a donné le courage nécessaire à la réalisation de ces belles et longues études.

Merci Papa et Maman, pour tout votre amour, votre soutien et votre aide si précieuse, en toutes circonstances, et sans limites, depuis toujours...et en particulier du premier jour du P1 jusqu'à ce jour de ma soutenance de thèse !

Merci ma chère familia, Pauline et Aymeric, Laure-Marie et Augustin, Zélie, Héloïse ma petite filleule, Gaspard et Charlotte de m'avoir toujours accompagnée et soutenue durant cette longue aventure des études de médecine. Merci de m'avoir donné la foi et la force d'avancer malgré les épreuves, portée par votre présence et votre amour.

Merci ma chère belle-famille, Franck et Domi, Grégoire et Sarah, Stanislas, et Claire, pour votre amour et votre soutien, et pour la joie que j'ai à partager la vie avec vous maintenant.

Merci à mes chers amis de toujours, Charlotte, Raph, Marion, Claire, Caro, Charles, Masap, Lauriane, les Courges & Courgeons, et bien sur toute la fine équipe des moussaillons nantais pour votre amitié fidèle et qui rend la vie si belle.

Merci Thibaut, pour ton amour. Merci pour ta patience, ton soutien, ton écoute et ton énergie qui m'ont tant porté depuis cette fameuse année de D4 jusqu'à l'achèvement de ce long travail de thèse.

Merci ma petite Marguerite pour la joie que tu me donnes à être maman, pour tout l'amour que tu fais déborder au sein de notre jeune famille.

Merci mon Dieu pour la vie que Tu m'as donné, et pour la force et l'amour que Tu mets chaque jour en mon cœur de jeune médecin.

TABLE DES MATIERES

I - INTRODUCTION	8
II - LA MALADIE DE VERNEUIL	12
A/ GENERALITES	13
1- <i>Définition</i>	13
2- <i>Epidémiologie</i>	14
3- <i>Présentation clinique</i>	14
a. Lésions	14
b. Topographie	16
4- <i>Diagnostic</i>	17
a. Critères diagnostics	17
b. Un diagnostic retardé	18
c. Diagnostics différentiels	19
5- <i>Classification et scores de sévérité</i>	19
a. Classification de Hurley – 1989.	19
b. Score de Sartorius – 2003/2007.	20
c. Le score HSSI (Hidradenitis Suppurativa Severity Index) – 2010.	21
d. Le score HS-LASI (Hidradenitis Suppurativa Lesion, Area, and Severity Index).	22
e. Évaluation globale des médecins ou Physician global assessment (HS-PGA) – 2012.	22
f. Le score HiSCR – 2016.	23
6- <i>Evolution</i>	23
7- <i>Complications</i>	24
a. Infectieuses	24
b. Oncologiques	24
c. Lymphatiques	24
d. Systémiques	25
8- <i>Impact psychologique</i>	25
a. Phase aigüe	25
b. Phase chronique	25
9- <i>Les facteurs de mauvais pronostic</i>	27

10-	<i>Pathologies associées</i>	27
a.	Les maladies par occlusion folliculaire	28
b.	La maladie de Crohn	28
c.	Les maladies rhumatologiques	28
d.	Les affections neutrophiliques et syndromes auto-inflammatoires (71)	29
e.	Les autres associations (70)	29
B/PHYSIOPATHOLOGIE.....		30
1-	<i>Anomalies structurales et aspect histologique</i>	30
2-	<i>Facteurs génétiques</i>	31
3-	<i>Dérèglement de l'immunité innée et adaptative</i>	33
a.	Dysfonctionnement des polynucléaires neutrophiles et de la phagocytose	33
b.	Défaut d'expression des peptides anti microbiens cutanés	33
c.	Augmentation des cytokines pro inflammatoires et immunosuppressives.....	34
d.	Un biofilm bactérien polymorphe.....	34
4-	<i>Facteurs aggravants</i>	35
a.	L'obésité.....	35
b.	Le tabac.....	36
c.	Les hormones.....	36
C/ TRAITEMENTS		39
1-	<i>Mesures générales</i>	39
a.	Règles hygiéno-diététiques.....	39
b.	Pansements.....	39
c.	Antalgiques	40
d.	Prise en charge psychologique.....	40
2-	<i>Les traitements médicaux</i>	40
a.	Traitements locaux.....	40
b.	Les traitements systémiques	41
c.	Traitements expérimentaux.....	45
3-	<i>Traitement chirurgical</i>	46
a.	L'exérèse locale avec suture.	46
b.	L'extériorisation des abcès et des fistules avec cicatrisation dirigée.....	46
c.	L'excision chirurgicale large et profonde.	46
4-	<i>L'arrivée des biothérapies</i>	47

III - MALADIE DE VERNEUIL, USTEKINUMAB, VITAMINE D : UNE ETUDE PILOTE	51
IV - DISCUSSION	77
A/APPORT DE NOTRE ETUDE.....	78
B/ LIMITES DE NOTRE ETUDE.....	80
V - CONCLUSION.....	82
VI - BIBLIOGRAPHIE	84

ABREVIATIONS

APP : amyloid precursor protein

BMI : Body Mass Index

DLQI : Daily Life Quality Index

FGF : Fibroblast Growth Factor

GH : Growth Hormone

GS : gamma-sécrétase

HBD2 à 4 : Human Bêta Défensine 2 à 4

HS-LASI : Hidradenitis Suppurativa Lesion, Area, and Severity Index

HSSI : Hidradenitis Suppurativa Severity Index

EVA : Echelle Visuelle Analogique

IFN-Gamma : interféron-Gamma

IGF : Insulin-like Growth Factor

IL: Interleukine

IMC : indice de masse corporelle

EJD : European Journal of Dermatology

LB : lymphocytes B

LPS : lipopolysaccharides

LT : lymphocytes T

LTh : lymphocyte T helper

NK : natural killer

PAMP : pathogen-associated molecular patterns

PGA : Physician Global Assessment

PNN : polynucléaires neutrophiles

RC : réponse complète

RP : réponse partielle

TLR : toll-like receptor

TNF-alpha : Tumor Necrosis Factor alpha

WPAI : Work Productivity and Activity Impairment

I - INTRODUCTION

La maladie de Verneuil, ou hidradénite suppurée, est une maladie cutanée inflammatoire chronique touchant le follicule pilo-sébacé. Elle siège typiquement dans les régions des glandes sudoripares apocrines, soit au niveau des zones axillaires, inguinales, et ano-génitales. Elle correspond à une suppuration chronique fistulisante sclérosante développée dans ces régions. Les lésions cliniques correspondent à des nodules cutanés douloureux pouvant s'abcéder, des fistules, des macro-comédons, des granulomes, des zones de sclérose et des cicatrices. La chronicité de la symptomatologie douloureuse, la localisation des abcès, notamment au niveau périnéal, la relative inefficacité des traitements médicaux dans les formes évoluées et le retard diagnostique majorant le retentissement psychologique de la maladie (1). Elle altère de façon majeure la qualité de vie des patients en comparaison aux autres dermatoses inflammatoires chroniques (2,3).

La maladie de Verneuil est plus fréquente qu'on ne le pense, avec une prévalence de l'ordre de 1% probablement sous-estimée (4-7). Elle reste néanmoins une maladie méconnue par les médecins de manière générale (8).

La physiopathologie de la maladie reste complexe et certains points sont encore inconnus. A l'origine, des anomalies structurales de la peau ont été mises en évidence : une hyperplasie épidermique, une obstruction folliculaire, un infiltrat inflammatoire dermique, une involution des glandes sébacées, des formations kystiques (9). Récemment, des anomalies de l'immunité innée et adaptative de la peau, et des mutations de gènes codant pour des protéines de la gamma-sécrétase ont été identifiées (10,11). Certains facteurs tels que l'obésité, le tabagisme, sont également connus pour favoriser et aggraver la maladie (12,13).

Sur le plan thérapeutique, l'antibiothérapie a montré son efficacité lors des poussées inflammatoires, mais elle ne peut cependant pas être maintenue au long cours du fait de l'émergence de résistances bactériennes. Certains traitements anti-inflammatoires comme le méthotrexate, la dapsonne ou encore la colchicine, s'avèrent peu efficaces. Le gluconate de zinc, le finastéride, l'acitrétine, permettent une amélioration partielle, avec un effet suspensif (14). Dans les formes avancées ou étendues de la maladie, la résection chirurgicale du tissu affecté est impérative. Une étude s'intéressant aux différentes options de

traitements rapportées dans la littérature montre que plupart des schémas thérapeutiques sont étayés par des niveaux de preuves scientifiques limitées ou faibles (15).

Dans une maladie chronique imposant un traitement de fond, notamment pour les stades avancés, l'enjeu est d'être en mesure de proposer un traitement efficace et dont la tolérance clinique et biologique au long cours est certaine.

Etant donné l'absence d'amélioration clinique significative obtenue avec les thérapies médicales et chirurgicales standards, les études récentes se penchent sur l'intérêt des biothérapies dans la maladie de Verneuil (16–18). Dans le cadre de la maladie de Verneuil, plusieurs agents biologiques dont l'adalimumab, l'éta nercept, l'infliximab, l'ustekinumab, l'anakinra, le secukinumab, ont été explorés (14). C'est ainsi que l'agence européenne du médicament a accepté en juillet 2015 l'utilisation de l'adalimumab, un anti TNF alpha, dans le traitement des formes modérées à sévères de la maladie de Verneuil après échec des traitements conventionnels.

Concernant l'ustekinumab (anti IL12/IL23), une étude menée par Blok *et al.* sur 17 patients, s'est intéressée au rôle de l'IL12/IL23 dans les mécanismes inflammatoires de la maladie de Verneuil, avec des résultats encourageants (19,20).

Récemment, un déficit de l'immunité innée cutanée, notamment sur l'expression des Toll-Like Recepteurs et des peptides anti-microbiens, a été retrouvé dans la maladie de Verneuil (21,22). Cette altération de l'immunité innée, première barrière de défense contre les agents anti-infectieux, pourrait favoriser les surinfections bactériennes aboutissant à la formation d'abcès. D'autre part, elle pourrait entraîner une modification du microbiote cutané, appelée dysbiose, aggravée par les antibiotiques, favorisant l'activation chronique de l'immunité innée et donc l'inflammation (23). Des études récentes ont montré que la maladie de Verneuil est associée à une carence majeure en vitamine D, corrélée à la gravité de la maladie (23,24). Elle suggère que la supplémentation en vitamine D pourrait diminuer la fréquence des nodules inflammatoires, probablement en stimulant l'immunité innée de la peau. En effet il a été mis en évidence que la vitamine D joue un rôle majeur dans la stimulation de l'immunité innée de la peau (25,26).

Dans ce contexte, nous avons donc réalisé une étude pilote visant à évaluer l'association de l'ustekinumab et de la vitamine D dans la maladie de Verneuil modérée à sévère en échec thérapeutique.

L'objectif principal était l'évaluation de la tolérance d'un traitement combiné par ustekinumab et vitamine D. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer l'effet clinique d'un tel traitement sur le nombre de lésions inflammatoires, ainsi que son impact sur la qualité de vie des patients.

Dans la première partie de ce travail, nous ferons le point sur la maladie de Verneuil, notamment sur sa physiopathologie et les traitements actuels. Dans la seconde partie, nous exposerons notre étude, réalisée dans le service de dermatologie du CHU de Nantes, puis discuterons ses résultats et les nouvelles pistes thérapeutiques à explorer.

II - LA MALADIE DE VERNEUIL

A/ GENERALITES

1- Définition

Décrite en 1854 par le Pr Aristide Verneuil, la maladie de Verneuil est une affection chronique, suppurative, fistulisante et d'évolution cicatricielle des follicules pilo-sébacés des régions cutanées où sont présentes des glandes apocrines : creux axillaires, plis inguinaux, région périnéo-fessière, plis sous-mammaires, aréoles, espaces rétro-auriculaires et nuque (1,12,27).

Le "Second International Hidradenitis Suppurativa Research Symposium" (2009) la définit comme une "maladie chronique inflammatoire récurrente du follicule cutané, survenant habituellement après la puberté, avec des lésions profondes et douloureuses dans les aires des glandes sudorales apocrines, le plus souvent dans les régions axillaires, inguinales, et ano-génitales" (28). Les termes d'hidradénite ou hidrosadénite suppurée, d'acné inversée et de syndrome d'occlusion folliculaire sont également utilisés.

Ces localisations peuvent être uni ou bilatérales, touchant un seul ou plusieurs territoires. La lésion initiale de la maladie de Verneuil serait une infundibulo-folliculite avec atteinte secondaire des glandes apocrines par phénomène occlusif (29).



*Le **Professeur Aristide Verneuil** (1823-1895), professeur de pathologie chirurgicale à la Faculté de Médecine de Paris, associe la maladie aux glandes sudoripares et lui donne son nom en 1854.*

2- Epidémiologie

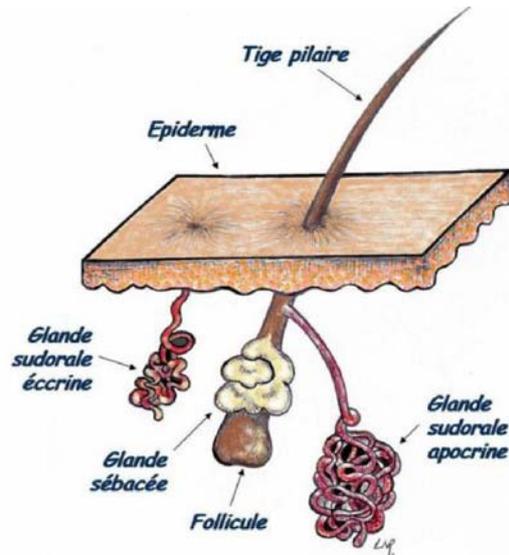
La maladie de Verneuil n'est pas rare, avec une prévalence de l'ordre de 1% en France, probablement sous-estimée. Sa prévalence est variable selon les études, de l'ordre de 0,05% aux Etats-Unis, 1% à 4% en Europe. Elle serait moins fréquente chez les asiatiques (1,5,12,27–30). Les divergences entre les études européennes et américaines peuvent être dues à des méthodologies différentes, mais peuvent également refléter des différences réelles de prévalence et incidence de la maladie, ou de différents critères diagnostiques (4,31).

La maladie de Verneuil touche aussi bien les hommes que les femmes, avec toutefois une prédominance féminine (sexe ratio de 3 femmes pour 1 homme) (5,27,32). Elle débute en moyenne entre 20 et 23 ans, et sa fréquence diminue après l'âge de 50 ans. Il existe de rares cas pré-pubertaires ou post ménopausiques (33). Elle est surtout observée au cours de la troisième décennie, avec un âge moyen des patients de 38,2 ans (27).

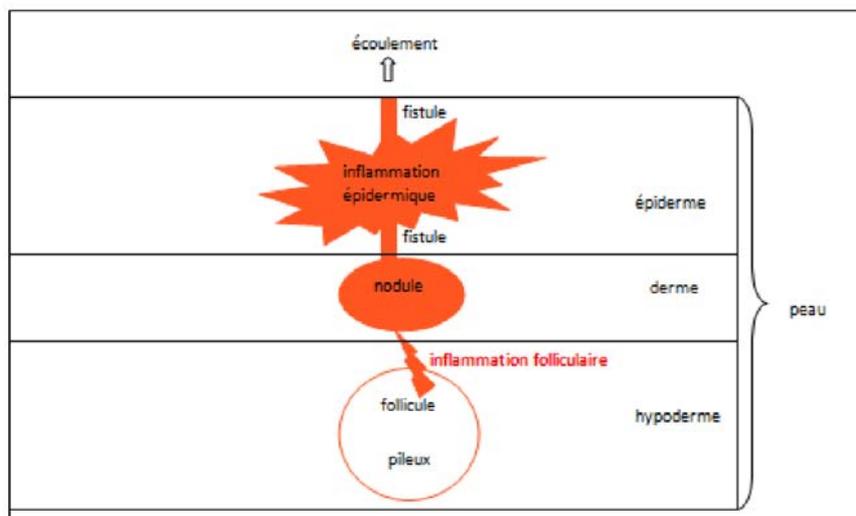
3- Présentation clinique

a. Lésions

La maladie de Verneuil est une maladie chronique, évoluant sous la forme de poussées inflammatoires imprévisibles, liées à une obstruction et à une inflammation du follicule pilo-sébacé.

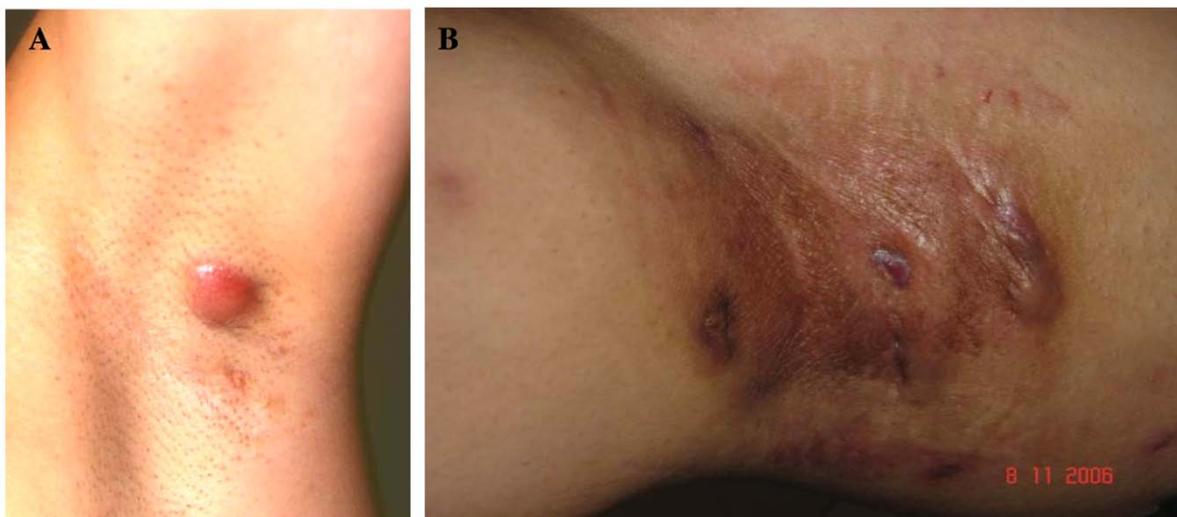


Lors d'une poussée, elle se manifeste au niveau des aires des glandes sudorales apocrines, par l'apparition de nodules dermiques profonds, inflammatoires et douloureux. Ces nodules peuvent involuer spontanément, mais le plus souvent ils évoluent vers l'abcédation et engendrent une fistulisation cutanée.



Après résolution de la phase inflammatoire, on observe une persistance de ces fistules ou « sinus dermiques », associées à des macro-comédons, des microkystes, des papulo-pustules folliculaires, des cicatrices inflammatoires et des granulomes dermiques (34). Ces cicatrices font le lit de la récurrence des nodules à l'occasion d'une prochaine poussée. Cependant les récurrences peuvent également toucher de nouvelles localisations (35).

La maladie de Verneuil évolue par poussées pour aboutir, à sa phase d'état, au tableau classique associant des lésions d'âges différents, les plus anciennes ayant un aspect cicatriciel chéloïdien caractéristique (34).



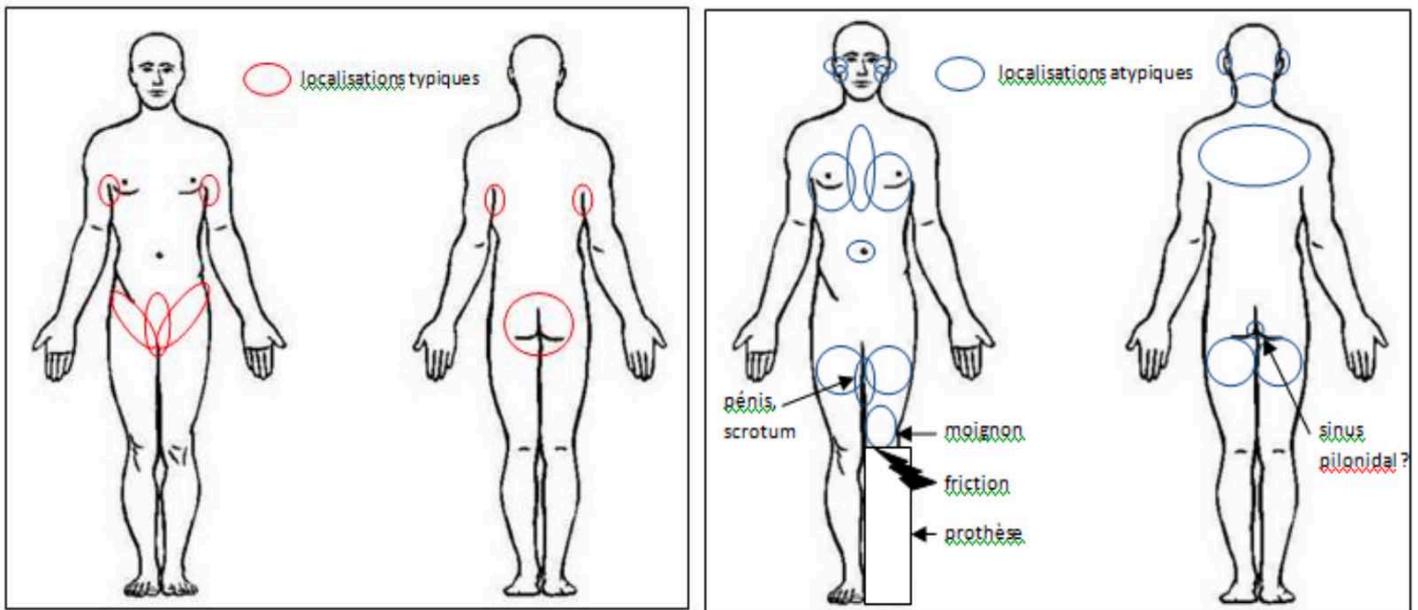
Evolution de la maladie de Verneuil.

A – Lésion initiale en creux axillaire.

B – Lésions anciennes scléreuses associées à des lésions plus récentes

b. Topographie

Les lésions de la maladie de Verneuil apparaissent au niveau des zones particulièrement riches en glandes apocrines que sont les régions axillaires, inguinales, pré-pubienne, ano-génitale, sous mammaires, pré-thoracique. Des localisations atypiques existent aussi : zones malaires, pré-auriculaires ou rétro-auriculaires, cervicales postérieures, péri-ombilicales, dorsales, scrotales, péniennes, sur moignon de jambe (par frottements secondaires à une prothèse) (27,36–39). Les régions peuvent être touchées de manière unie ou bilatérales. Les localisations antérieures sont plus fréquentes chez les femmes, et les localisations postérieures, périnéales et atypiques chez les hommes (1).



(A.Guillet)

4- Diagnostic

a. Critères diagnostics

Le diagnostic de la maladie de Verneuil est clinique (40). Il repose sur la présence de 3 critères :

- 1) Lésions typiques précoces (nodules profonds douloureux) ou lésions secondaires (abcès, sinus, cicatrices, comédons).
- 2) Topographie caractéristique (zone sudoripare apocrine).
- 3) Chronicité et récurrence des lésions.

D'autres critères diagnostiques existent également (14):

-Critères diagnostiques positifs primaires

- Antécédents : Lésions récidivantes douloureuses ou suppurantes plus de 2 fois sur 6 mois.
- Clinique : Présence de nodules, de fistules ou sinus, d'abcès, de cicatrices (atrophiques, maillées, rouges, hypertrophiques ou linéaires) au niveau des régions axillaires, inguinales, anogénitale, sous mammaires.

-Critères diagnostiques positifs secondaires

- Antécédents : Antécédent familial de maladie de Verneuil
- Microbiologie : Un écouvillon bactériologique en zone lésée négatif est évocateur d'une maladie de Verneuil.

En pratique, aucun examen complémentaire ne permet de poser le diagnostic : les analyses bactériologiques des sécrétions purulentes sont inutiles et l'histologie n'est pas spécifique de la maladie.

b. Un diagnostic retardé

Souvent non diagnostiquée à la phase initiale, la maladie de Verneuil est traitée au départ comme des cas d'abcès aigus récurrents. Dans la mesure où la maladie est méconnue et ses critères diagnostiques fréquemment ignorés, un long intervalle de temps sépare les premières manifestations de la maladie de l'établissement de son diagnostic, engendrant une considérable perte de temps et un risque réel de voir la maladie prendre de l'extension (41). Il a été constaté un retard diagnostique d'en moyenne 7,2 années (8). Ce retard de prise en charge thérapeutique, laisse ainsi le temps à la maladie de s'installer et progresser.

Un diagnostic précoce, permettrait une diminution des lésions parfois délabrantes. Un diagnostic tardif donne lieu à une situation plus grave, plus complexe à traiter et surtout engendrant des complications sur le plan esthétique et fonctionnel.

c. Diagnostics différentiels

- Infections cutanées (abcès, furonculoses, actinomycozes, mycobactéries).
- Maladies granulomateuses avec atteinte cutanée (Crohn, Behçet, lymphogranulomatose vénérienne, scrofuloderme).
- Tumeurs cutanées primaires (carcinomes cutanés) ou secondaires.
- Maladies par occlusion folliculaires : acné nodulaire, kyste épidermique, kyste pilonidal

5- Classification et scores de sévérité

Différents scores existent pour évaluer la sévérité de la maladie de Verneuil.

a. Classification de Hurley – 1989.

En 1989, Hurley propose de classer la maladie de Verneuil en 3 stades selon les critères de gravité et sévérité (5,27,32):

- Le stade I correspond à la forme légère (68 à 75%), avec un ou des abcès, unique ou multiples, sans fistules ni processus cicatriciel fibreux
- Le stade II correspond à la forme modérée (24 à 28%), avec des abcès récidivants compliqués de fistules et de cicatrice(s), unique ou multiples, formant des lésions non coalescentes.
- Le stade III, correspond à la forme sévère (1 à 4%), avec une atteinte diffuse dans l'aire touchée, de multiples abcédations interconnectées et des trajets fistuleux.



Maladie de Verneuil selon la classification de Hurley

Avantages :

Le score de Hurley est ainsi un score simple permettant rapidement une appréciation globale de la maladie. Il est encore largement utilisé actuellement.

Limites :

Il n'est pas quantitatif, consistant en seulement trois stades et basé sur des caractéristiques de maladie statiques telles que des cicatrices et des fistules. Par conséquent, il ne convient pas pour juger d'une évolution ou de l'efficacité des stratégies thérapeutiques utilisées.

b. Score de Sartorius – 2003/2007.

Un score de sévérité de la maladie de Verneuil, plus détaillé et dynamique, a été créé par Sartorius *et al.* en 2003 et a été modifié plus tard en 2007 par Revuz *et al.* (42). Le paramètre principal dans le score de Sartorius modifié est le décompte des nodules individuels et des fistules (43). Il a été le premier outil spécifique de la maladie permettant de mesurer dynamiquement la sévérité clinique (44,45).

Avantages :

Moins statique que le score de Hurley, ce score plus dynamique est fréquemment utilisé pour évaluer l'évolution de la maladie dans les essais thérapeutiques.

Limites :

Son applicabilité est limitée dans les stades sévères, lorsque les lésions deviennent coalescentes. Même si ce score est plus dynamique que le score de Hurley, il inclut toujours des lésions qui peuvent ne pas être sensibles au traitement médical (cicatrices, distance entre deux lésions significatives). La complexité de ce score rend son utilisation en pratique courante limitée.

<p>1 régions atteintes : axillaire, mammaire, <u>inguino-fémorale</u>, péri-anale et périnéale __ x 3 __ </p> <p>2 lésions:</p> <p>- nodules __ x 2 __ </p> <p>- abcès ou fistules __ x 4 __ </p> <p>- cicatrices hypertrophiques __ x 1 __ </p> <p>- autres (folliculite, pustules ...) __ x 0.5 __ </p> <p>3 distance maximale entre 2 lésions ou taille si une lésion unique : < 5 cm = 2; < 10 cm = 4; 10 cm = 6; si pas de lésion active = 0 __ x 1 __ </p> <p>4 toutes les lésions séparées par des zones saines : oui = 0; non = 6 __ x 1 __ </p> <p>TOTAL __ </p>

Score de Sartorius modifié - 2007

c. Le score HSSI (Hidradenitis Suppurativa Severity Index) – 2010.

Ce score a été créé par Kerdel *et al.* a été utilisé dans deux études étudiant l'efficacité clinique de l'infliximab (46,47).

Limites :

Il contient des paramètres objectifs et subjectifs.

nombre de sites atteints (axillaire droit, axillaire gauche, thoracique gauche, thoracique droit, inguinal droit, inguinal gauche, sacral, périnéal)

+ surface corporelle atteinte (en %) (paume de main = 1%)

+ nombre de lésions érythémateuses douloureuses

+ nombre de changements de vêtements/heure

+ douleur par score EVA (0-10) (Echelle Visuelle Analogique)

Score HSSI-2010

d. Le score HS-LASI (Hidradenitis Suppurativa Lesion, Area, and Severity Index).

- le type de lésions : fistule = 4; nodule = 2; abcès = 1; cicatrice = 1

- la distance entre 2 lésions, ou la taille de la lésion si lésion unique : ≤ 5 cm = 2; ≤ 10 cm = 4; > 10 cm = 8

- l'existence de peau normale entre les lésions : oui = 0; non = 6

Plus récemment deux nouveaux scores ont été utilisés dans le cadre d'essais thérapeutiques :

e. Évaluation globale des médecins ou Physician global assessment (HS-PGA) – 2012.

À l'heure actuelle, l'évaluation globale des médecins est l'outil d'évaluation le plus fréquemment utilisé pour mesurer l'amélioration clinique liée aux traitements médicaux (48).

Le HS-PGA permet de classer la maladie en plusieurs stades :

- Nul: absence de nodules
- Minimale: présence de nodules non inflammatoires uniquement.
- Léger: <5 nodules inflammatoires ou 1 abcès, ou 1 fistule sans autres nodules inflammatoires.
- Modéré: <5 nodules inflammatoires, ou 1 abcès, ou 1 fistule, associée à 1 ou plusieurs nodules inflammatoires, ou 2 à 5 abcès ou fistules et <10 nodules inflammatoires.
- Sévère: 2 à 5 abcès ou fistules et >10 nodules inflammatoires
- Très sévère: >5 abcès ou fistules

f. Le score HiSCR – 2016.

Il est défini par une réduction d'au moins 50% par rapport à l'évaluation initiale du nombre total d'abcès et de nodules inflammatoires (sans augmentation dans le même temps du nombre d'abcès ou de fistules drainantes).

Sa validité a été confirmée par une étude prospective récente, qui montrait une cohérence de cet outil de mesure simple avec le score de Sartorius modifié et les mesures de retentissements de la maladie faites par les patients (49).

6- Evolution

La maladie de Verneuil évolue par poussées successives et imprévisibles. Les périodes de rémission alternent avec les poussées. Généralement, la sévérité de la maladie reste stable dans le temps, les formes légères restant souvent bénignes et limitées, et les formes les plus graves et extensives l'étant au contraire souvent dès le départ (50). L'évolution de la maladie est émaillée de poussées inflammatoires douloureuses, sans signes généraux, ni adénopathies, régressant en 10 à 15 jours avec une possible fistulisation à la peau.

Après plusieurs poussées, les nodules peuvent se regrouper en placards infiltrés parsemés d'orifices purulents, et former des sinus dermiques. La maladie aboutit, dans les formes graves, à la constitution d'une gangue fibreuse avec brides rétractiles, formant des cicatrices caractéristiques hypertrophiques en cordes (34,35). Ces formes très extensives sont réellement handicapantes au quotidien.

7- Complications

a. Infectieuses

La surinfection aiguë par *S. aureus* et/ou *S. pyogenes* avec présence d'adénopathies est rare. Dans les formes chroniques négligées de localisation ano-génitale, l'infection peut gagner la profondeur avec formation de fistules rectales, osseuses, urétrales ou péritonéales.

b. Oncologiques

La cancérisation est rarissime et survient en général après une très longue période d'évolution de la maladie. Le carcinome épidermoïde peut se développer sur des lésions chroniques, après au moins 10 ans d'évolution, et en particulier chez les hommes, au niveau du pli anal. Sa fréquence a été estimée à 1,5 à 3%. La plupart des cas publiés sont des cas isolés. Une série de 13 nouveaux cas avec une revue des 52 cas publiés a précédemment été publiée (51). Le diagnostic du cancer est généralement tardif et par conséquent le pronostic est très mauvais. En pratique, devant toute lésion persistante de la région fessière, une biopsie doit être pratiquée.

c. Lymphatiques

Le lymphœdème et l'éléphantiasis scrotal peuvent compliquer l'inflammation chronique dans la région ano-génitale (52)

d. Systémiques

La suppuration chronique peut compliquer les formes sévères et étendues.

Sur le plan biologique, une anémie et une hypoprotidémie peuvent être observées.

Enfin, l'amylose AA est une complication historique devenue rare (53).

8- Impact psychologique

Le retentissement de la maladie de Verneuil sur la qualité de vie apparaît comme l'un des plus sévères par rapport aux autres dermatoses déjà évaluées telles que le psoriasis, l'urticaire chronique, la dermatite atopique, ou la neurofibromatose (54,55). La chronicité de la symptomatologie douloureuse, la localisation des abcès, notamment au niveau périnéal, la relative inefficacité des traitements médicaux dans les formes évoluées et le retard diagnostique majorent le retentissement psychologique de la maladie (54,56–58). Selon l'index *Global Question (GQ)*, l'impact de la maladie de Verneuil sur la qualité de vie est important à extrêmement important pour près de 60% des patients examinés (59).

a. Phase aiguë

Généralement secondaire aux nodules profonds inflammatoire et aux abcès, la douleur est l'un des symptômes les plus rapporté par les patients à la phase aiguë. S'y ajoutent les pansements itératifs, l'odeur, le suintement des lésions qui handicapent fortement la vie sociale et créent un stress notable dans le quotidien des patients. La vie professionnelle est affectée par les arrêts de travail successifs dus à la difficulté de mobilisation et à la douleur (58).

b. Phase chronique

-Cicatrices

En phase chronique, la gêne esthétique liée aux cicatrices hypertrophiques peut être majeure. Une étude récente montre que l'étendue des lésions, plus que la sévérité globale de la maladie aurait un impact négatif sur la qualité de vie (60).

-Dépression

Selon les études, le taux de prévalence de la dépression chez les patients atteints de maladie de Verneuil serait de 21%, soit un patient sur cinq, ce qui en fait une maladie à haut risque de dépression (55). Une étude danoise récente menée par Thorlacius *et al.* rapporte un risque accru de suicide et d'utilisation d'anti-dépresseurs chez les patients atteints de maladie de Verneuil (61). Dans plusieurs études récentes, la maladie de Verneuil était associée à la dépression et à l'anxiété de manière significative (55,62).

-Stigmatisation

Un grand impact émotionnel sur les patients est constaté et favoriserait l'isolement social, par peur de la stigmatisation, aussi bien dans la vie personnelle que dans la vie professionnelle. Dans l'étude menée par Matusiak *et al.* (59), le niveau de stigmatisation parmi les patients était proportionnellement corrélé au stade clinique de la maladie.

-Santé sexuelle

L'étude multicentrique menée sur 300 patients par Janse *et al.* (63) montre une diminution de la qualité de vie et de la santé sexuelle chez les patients atteints de la maladie de Verneuil. La détresse sexuelle était particulièrement élevée chez les femmes. Une étude menée récemment dans 13 pays européens (64) montre que l'impact sexuel est fortement associé à la dépression, à l'anxiété et aux idées suicidaires. Il est généralement plus fréquent chez les patients plus jeunes et positivement corrélé avec la sévérité clinique et l'intensité du caractère prurigineux des lésions.

-Retentissement professionnel

Un retentissement psychosocial et professionnel important affecte la vie des patients de plusieurs façons. Les patients soulignent les problèmes liés aux contacts interpersonnels, notamment en ce qui concerne l'apparence et l'odorat, les diverses réactions émotionnelles, ainsi que les sentiments de manque de confiance en soi, de honte, d'irritabilité. Il n'est pas surprenant qu'une telle maladie cutanée chronique se reflète dans le statut socio-économique, étroitement lié à l'activité professionnelle. Les études soulignent le taux élevé d'incapacité de travail ainsi que le taux de chômage élevé chez les personnes souffrant de maladie de Verneuil, alors que la plupart d'entre elles sont en âge de travailler (58,59).

9- Les facteurs de mauvais pronostic

Parmi les facteurs de mauvais pronostic, on trouve :

- un antécédent d'acné sévère,
- une obésité,
- un tabagisme actif,
- le sexe masculin,
- un début précoce,
- le nombre de zones atteintes,
- le nombre et le type de lésions (fistules, granulomes, cicatrices),
- la fréquence des poussées,
- la présence de localisations atypiques,
- le retard diagnostic,
- la résistance aux traitements.

Les facteurs de risque liés au mode de vie et à la forme de la maladie semblent influencer son pronostic. Le tabagisme et l'obésité sont significativement liés à un taux inférieur de rémission (65).

10- Pathologies associées

L'association de la maladie de Verneuil à d'autres pathologies est rapportée dans la littérature (66). Le lien avec d'autres maladies systémiques peut être en rapport avec des facteurs génétiques ou environnementaux communs, ou des voies de signalisation inflammatoires communes. Dans la revue systémique de Fimmel et Zouboulis (12), le syndrome d'occlusion folliculaire, la maladie de Crohn, la spondylarthropathie et d'autres maladies hyperergiques sont les maladies les plus fréquemment associées à la maladie de Verneuil.

a. Les maladies par occlusion folliculaire

On peut noter l'association de la maladie de Verneuil avec les pathologies folliculaires suivantes :

- acné conglobata, folliculite disséquante du cuir chevelu (Triade folliculaire)

- acné conglobata, folliculite disséquante du cuir chevelu, sinus pilonidal (Tétrade folliculaire)

La présence de kystes épidermiques diffus, ou sébocystomatose, peut également s'y associer. La coexistence d'un sinus pilonidal est très fréquente (35).

b. La maladie de Crohn

Il s'agit à la fois d'un diagnostic différentiel et d'une maladie associée. Une maladie de Crohn cutanée doit être différenciée d'une maladie de Verneuil de localisation périanale. En effet, l'aspect clinique des lésions cutanées de la maladie de Verneuil peut être très similaire à celles de la maladie de Crohn. Ces deux pathologies ont aussi en commun une prédisposition génétique, le rôle du tabac, la formation de fistules, le caractère aseptique des lésions cutanées, la présence d'un taux sanguin élevé d'anticorps sériques anti-Saccharomyces-Cerevisiae (ASCA), l'efficacité des anti TNF alpha. La littérature a montré que, dans le cadre de cette association, la maladie de Verneuil semble en général plus sévère avec un score de Hurley à 2 ou 3 chez plus de 90 % des patients (67,68).

c. Les maladies rhumatologiques

Les atteintes rhumatologiques associées à la maladie de Verneuil les plus documentées sont les spondylarthropathies, parfois associées également à la maladie de Crohn. Les poussées articulaires semblent être concomitantes aux poussées de la maladie de Verneuil, ce qui suggère que des mécanismes communs soient impliqués dans les deux maladies. La spondylarthropathie est la manifestation inflammatoire prédominante, apparaissant le plus souvent après le début des signes de la maladie de Verneuil (69). On retrouve fréquemment

une atteinte axiale, parfois une atteinte rachidienne, et une atteinte sacro-iliaque souvent unilatérale. L'atteinte articulaire périphérique est plus souvent oligoarticulaire, touchant les grosses articulations et évoluant par poussées (70).

d. Les affections neutrophiliques et syndromes auto-inflammatoires (71)

Le Pyoderma gangrenosum (PG) a été décrit à plusieurs reprises en association avec la maladie de Verneuil (72).

Le Syndrome SAPHO (Synovite, Acné, Pustulose palmo-plantaire, Hyperostose, Ostéite), est parfois associé à des formes cliniques sévère de la maladie de Verneuil (73).

Le syndrome PASH (PG, HS et Acné), nouvelle entité clinique au sein des syndromes auto-inflammatoires, a été décrit en 2011 (74). Il associe une dermatose neutrophilique de forme variable et une maladie de Verneuil sévère.

Décrit en 2013, le syndrome PAPASH (arthrite pyogénique, PG, acné et HS) est associé à une nouvelle mutation du gène PSTPIP1 (75).

e. Les autres associations (70)

La maladie de Verneuil a été observée de façon ponctuelle en association avec (76) :

- la maladie de Behçet
- la maladie de Fox Fordyce
- le syndrome KID
- la maladie de Dowling-Degos
- la pachyonychie congénitale

B/PHYSIOPATHOLOGIE

La maladie de Verneuil est une maladie complexe, dont la physiopathologie n'a pas fini d'être étudiée. Des nouvelles avancées sur la connaissance de ses mécanismes et de ses traitements sont aujourd'hui encore nombreuses (9). On connaît désormais bien les principales prédispositions au développement de cette maladie :

- Des anomalies structurales
- Une prédisposition génétique
- Un dérèglement de l'immunité innée
- Des facteurs favorisants (obésité, tabac, terrain hormonal)

1- Anomalies structurales et aspect histologique

Dès 1854, Verneuil relie la maladie de Verneuil aux glandes sudoripares. En 1955, Shelley, après occlusion expérimentale de la peau axillaire, met en évidence que « l'événement primaire était un bouchon de kératine dans le canal de la glande sudoripare apocrine » (77). Plus tard, Yu montre qu'une occlusion folliculaire est la caractéristique la plus constante retrouvée au niveau du derme, et l'évènement primaire dans la maladie (78).

L'anomalie structurale la plus précoce observée est donc un événement folliculaire avec hyperkératinisation infundibulaire aboutissant à une image histologique compatible avec une occlusion (79). Ceci est à l'origine d'une dilatation de la glande apocrine, et la formation de kystes folliculaires. La rupture de ces kystes folliculaires se traduit par la présence dans le derme de fragments de kératine libres. Ceci engendre l'apparition d'un infiltrat inflammatoire dermique avec présence de cellules géantes multi nucléées pour la phagocytose de ces fragments, de polynucléaires neutrophiles (PNN), de cellules mononuclées (lésions précoces), ou de lymphocytes B (LB) et de lymphocytes T (LT) (lésions chroniques). Secondairement, cet état inflammatoire engendre une destruction des glandes apocrines, ou apocrinite. A la phase d'état de la maladie, on observe une occlusion folliculaire, des kystes folliculaires, un volume réduit de glandes sébacées, une hyperplasie

psoriasiforme, des abcès neutrophiles, des voies sinusales bordées par un épithélium stratifié (80,81).

Dans les formes chroniques sévères, on observe la formation de granulomes, des cellules B et plasmocytaires dans des pseudo-follicules, des abcès et des sinus entourés d'un infiltrat inflammatoire chronique contenant des histiocytes et des cellules géantes, des tissus de granulation et une réaction occasionnelle à corps étrangers, souvent considéré comme un résultat tardif de cette inflammation (82).

2- Facteurs génétiques

30 à 40 % des patients atteints de maladie de Verneuil, présentent une forme familiale, selon un mode de transmission autosomique dominant, avec cependant une pénétrance variable (27,35). La maladie de Verneuil semble être une maladie génétiquement hétérogène, présentant plusieurs types de mutations, sur de multiples localisations.

Les premières mutations génétiques ont été mises en évidence sur les chromosomes 1, 6 et 19 (83). Récemment, il a été identifié différentes mutations hétérozygotes dans les gènes codant pour les sous-unités de la gamma-sécrétase (84). Les premières d'entre elles ont été trouvées dans plusieurs familles chinoises, puis également dans d'autres familles en Grande-Bretagne. Ces cas familiaux avec mutations retrouvées, correspondraient à des formes de la maladie plus sévères et étendues. Elles semblent cependant responsables d'environ seulement 5% des cas de maladie de Verneuil (10,85–87).

La gamma sécrétase est un complexe enzymatique trans-membranaire composé de quatre protéines hydrophobes :

- la Prenséniline (sous-unité catalytique) : gènes PSEN1 ou PSEN2
- le Prensilin enhancer 2 (sous-unité activatrice) : gène PSENEN
- la Nicastrine (sous-unité stabilisatrice) : gène NCSTN
- l'anterior pharynx defective-1 : gènes APH1A ou APH1B.

Ce complexe a pour rôle de cliver plusieurs protéines transmembranaires de type 1, y compris les récepteurs Notch.

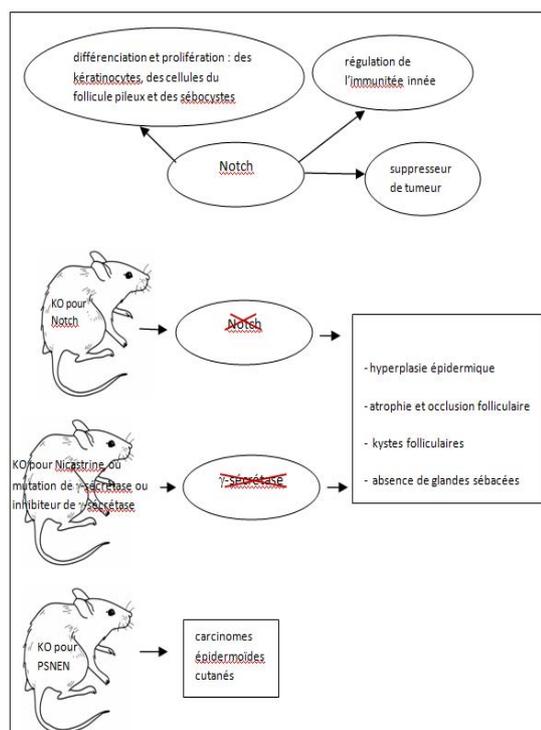
Notch est un facteur de transcription impliqué dans :

- la différenciation et la prolifération des kératinocytes, des cellules du follicule pileux et du sébocyste
- la régulation de l'immunité innée
- la suppression des tumeurs.

La majorité des mutations de la gamma-sécrétase retrouvées dans la maladie de Verneuil sont des mutations de perte de fonction, conduisant à une haplo-insuffisance au niveau de ces gènes et par conséquent, à une signalisation Notch atténuée (11).

Chez la souris déficiente en gamma-sécrétase, on peut observer des lésions cutanées comparables aux lésions chez patients atteints de la maladie de Verneuil : hyperkératinisation folliculaire, hyperplasie et kystes épidermiques.

Ces mutations des gènes de la gamma-sécrétase, par inactivation de Notch, pourraient expliquer les anomalies de structure et les troubles de l'immunité innée présents chez les patients atteints de la maladie de Verneuil (88,89).



3- Dérèglement de l'immunité innée et adaptative

L'altération de l'immunité innée et adaptative cutanée, probablement à l'origine de la modification du microbiome et de l'inflammation cutanée chronique, est un élément clé dans la physiopathologie de la maladie de Verneuil (90,91). Dans les lésions précoces, l'inflammation est à l'origine d'un afflux de polynucléaires neutrophiles, de macrophages, de monocytes, et de cellules dendritiques. Dans les lésions chroniques, l'infiltrat inflammatoire est plus important et l'on observe davantage de lymphocytes B et de plasmocytes (82).

Plusieurs anomalies ont été mises en évidence en peau lésionnelle chez les patients atteints de la maladie de Verneuil :

a. Dysfonctionnement des polynucléaires neutrophiles et de la phagocytose

Ceci étant à l'origine d'une augmentation des radicaux libres, d'une diminution des LT CD4, des LTh1 et des LTh17, et d'une augmentation des cellules NK (92).

b. Déficit d'expression des peptides anti microbiens cutanés

Cette anomalie d'expression des peptides anti microbiens s'associe à des anomalies de l'expression des TLR (TLR2,3,4,7,9) et des cytokines (93). Dans une étude de Dreno *et al.* on mettait en évidence une diminution des Human-Bêta Défensines (hBD)2 à 4, des TLR2, 3, 4, 7, 9, et des cytokines IL-6 et du TNF, dès le stade modéré de la maladie, en comparaison à d'autres maladies inflammatoires comme les folliculites, l'acné ou le psoriasis (90). D'autres études montraient une augmentation de l'expression cutanée de la cathélicidine, de la psoriasine et de hBD2 et hBD3 (93,94).

Ainsi, au stade précoce de la maladie, on peut observer un déficit de l'immunité innée avec une diminution de l'expression des TLR et des peptides anti-microbiens (90,95). Au stade tardif, on observerait plutôt une surexpression liée à l'inflammation chronique.

c. Augmentation des cytokines pro inflammatoires et immunosuppressives

Des études ont montré l'existence dans la maladie de Verneuil d'une surexpression de diverses cytokines comme l'IL-1, l'IL-8, l'IL-10, l'IL-12, l'IL-23, l'IL-17, et une augmentation de la cytokine immunosuppressive IL-10 (96). La diminution de l'expression de l'IL-20, de l'IL-22, permet l'up-régulation de l'expression des peptides anti-microbiens (97).

Dans la peau lésée par la maladie de Verneuil, il a été mis en évidence une surexpression des cytokines IL-12 et IL-23 par des macrophages infiltrant le derme papillaire et réticulaire. Ces deux cytokines sont des facteurs déclenchants importants du processus inflammatoire chronique (98). L'IL-12 induit la différenciation des LT en LTh1 produisant l'IL-2, le TNF et l'interféron, et favorise la prolifération des kératinocytes qui pourrait conduire à l'occlusion folliculaire et à la formation des kystes. L'IL-23 est impliquée dans l'induction d'un sous-ensemble de lymphocytes nommé LTh17, qui est distinct des sous-ensembles Th1 / Th2 classiques (99). Dans les lésions chroniques de la maladie de Verneuil, des lymphocytes T producteurs d'IL-17 infiltrent le derme. L'IL-17 joue un rôle dans le chimiotactisme des PNN (98).

d. Un biofilm bactérien polymorphe

La flore cutanée retrouvée au niveau des lésions dues à la maladie de Verneuil est polymicrobienne, de composition variable : *Staphylocoques Aureus*, *Staphylocoques Coagulase Négative*, *Streptocoques Alpha-hémolytiques*, *Streptocoques Béta-Hémolytiques*, anaérobies, *Propionibacterium Acnes*, *germes digestifs (Proteus Mirabilis, entérocoques...)* (100,101). L'ensemble de ces agents forment le biofilm bactérien ou microbiome cutané. Selon les dernières études, ce biofilm, bien que ne comportant pas de bactéries pathogènes, stimulerait l'inflammation chronique, par son action sur les mécanismes de l'immunité innée (100,102).

L'étude de Van der Zee *et al.* met en évidence le fait que l'activation aberrante des TLR par les bactéries commensales de la peau, associée au dérèglement de l'immunité innée existant, entraînerait la production de cytokines pro-inflammatoires comme le TNF- α et l'IL-

1 β , et une prolifération kératinocytaire aboutissant à l'occlusion folliculaire et à l'inflammasome, qui favoriserait lui aussi à son tour l'inflammation chronique (82).

Un prélèvement superficiel est cependant généralement stérile ou aboutit à l'isolement de bactéries retrouvées normalement au niveau de la flore cutanée. Un prélèvement profond est difficile et peut être contaminé par la flore superficielle. Il n'est donc pas possible d'adapter une antibiothérapie sur la base de la culture de lésions.

4- Facteurs aggravants

a. L'obésité

Le surpoids et l'obésité sont aujourd'hui reconnus pour être des facteurs favorisant et aggravant la maladie de Verneuil (103,104). Une étude montre que la prévalence de la maladie chez les patients obèses est de l'ordre de 20% alors qu'elle est estimée entre 1 et 4 % dans la population générale (105). L'augmentation de l'indice de masse corporelle ou IMC est corrélé à la sévérité de la maladie (28,50). La friction, la macération dans les zones des plis sont majorées chez les personnes en surpoids. Elles favorisent la prolifération bactérienne, l'inflammation cutanée, et par conséquent l'installation et la pérennisation des lésions de la maladie de Verneuil.

En outre, l'obésité (en particulier de type « androïde ») entre dans les critères du syndrome métabolique (en association avec l'hypertension artérielle, le diabète, les dyslipidémies). Il existe une augmentation de la prévalence du syndrome métabolique chez les patients atteints de maladie de Verneuil (104). Une revue de la littérature comparant 6174 patients atteints de la maladie de Verneuil, à 24993 sujets sains, montre une nette augmentation des facteurs de risque cardiovasculaire (hypertriglycémie, diabète, tabac, obésité) chez ces patients (103). Un dépistage et un suivi rapproché sur le plan cardiovasculaire paraît donc indispensable chez ces patients à risque.

b. Le tabac

Le tabagisme est extrêmement répandu chez les patients atteints de la maladie de Verneuil avec une prévalence allant jusqu'à 70-90% (7,50,65). Une étude récente menée par Garg *et al.* aux Etats-Unis montre que l'incidence de la maladie de Verneuil semble doubler chez les sujets tabagiques (13,106). Ces résultats s'ajoutent à la présence dans la littérature de plusieurs études établissant ce lien et sensibilisant au tabagisme en tant que facteur de risque modifiable affectant l'incidence, la sévérité et la réponse au traitement. En effet, la nicotine est à l'origine d'une augmentation de la sécrétion sudorale, d'une hyperplasie épidermique, d'un chimiotactisme sur les PNN, et de la synthèse de cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, IL-8). Elle stimule la prolifération de *Staphylocoque Aureus*.

c. Les hormones

De manière générale, on observe dans la maladie de Verneuil :

- une prédominance féminine,
- des poussées rythmées par les cycles menstruels, plus importantes en période prémenstruelle,
- la survenue fréquente après la puberté,
- une amélioration durant la grossesse,
- une disparition de la maladie chez les femmes après la ménopause.

Ces observations ont attiré l'attention sur d'éventuels facteurs hormonaux. De manière générale dans la littérature, les dosages hormonaux chez les patients ne mettent pas particulièrement en évidence d'anomalies (107).

La testostérone libre peut être augmentée en raison d'un faible taux de sex-hormone-binding globulin, lié à un poids corporel élevé. Aucune différence significative du métabolisme des androgènes n'a été notée dans des glandes apocrines isolées de patients atteints de la maladie de Verneuil, en comparaison à des témoins appariés (107).

De plus, l'absence de signes cliniques de virilisme, la normalité du taux d'androgènes circulants, l'effet limité des traitements antiandrogènes excluent un rôle majeur de l'hyperandrogénisme.

Une étude récente suggère que la maladie de Verneuil serait associée à une hyperthyroïdie (108) mais ce lien reste à approfondir.

Conclusion sur la physiopathologie – (A. Guillet)

<p>Anomalies structurales</p> <ul style="list-style-type: none"> - hyperplasie épidermique <ul style="list-style-type: none"> ▪ occlusion infundibulaire /kystes ▪ apocrinite ▪ involution des glandes sébacées - fragilité de la jonction pilo-sébacée <ul style="list-style-type: none"> ▪ rupture des kystes ▪ débris de kératine et infiltrat inflammatoire dermique 	<p style="text-align: center;">Anomalies génétiques</p> <p style="text-align: center;">- polymorphismes génétiques</p> <p style="text-align: center;">- mutations génétiques (40% de formes familiales)</p> <div style="text-align: center; margin: 10px 0;"> <p>dont gènes de la γ-sécrétase</p> </div>	<p style="text-align: center;">Facteurs aggravants</p> <ul style="list-style-type: none"> - tabac : ↗ sueur, hyperplasie épidermique, ↗ TNF-α, IL-1, IL-8 - obésité : ↗ sueur et frottements, ↗ IL-1, IL-6, TNF-α
<p style="text-align: center;">Anomalies de l'immunité adaptative et innée</p> <ul style="list-style-type: none"> - dysfonction des PNN et de phagocytose, ↗ radicaux libres, ↘ LT CD4, ↗ LTh1 et LTh17, ↗ des NK - défaut d'expression des peptides anti-microbiens (hBD2, hBD3, hBD4, ribonucléase 7) et des TLR (TLR2, 3, 4, 7, 9) - biofilm bactérien - ↗ des cytokines pro-inflammatoires (IL-1β, IL-8, IL-10, IL-17, IL-23), immunosuppressive (IL-10) 	<p style="text-align: center;">Rôles du facteur de transcription Notch</p> <ul style="list-style-type: none"> - prolifération kératinocytes/follicule pilosébacé - inhibe le signal pro-inflammatoire initié par les TLR <ul style="list-style-type: none"> ▪ inhibe la voie TLR/TNF-α/IL-1β ▪ inhibe la voie TLR/IL-23/LTh17/IL-17) - suppresseur de tumeurs 	<p style="text-align: center;">Facteurs aggravants</p> <ul style="list-style-type: none"> - tabac : ↗ sueur, hyperplasie épidermique, ↗ TNF-α, IL-1, IL-8 - obésité : ↗ sueur et frottements, ↗ IL-1, IL-6, TNF-α

C/ TRAITEMENTS

Le traitement de la maladie de Verneuil repose sur les mesures hygiéno-diététiques, les traitements médicaux, et la chirurgie.

1- Mesures générales

a. Règles hygiéno-diététiques

Hygiène stricte avec séchage soigneux des plis

Limiter la transpiration

Surveillance du poids et prise en charge nutritionnelle en cas de surcharge pondérale

Activité physique adaptée

Port de vêtements et sous-vêtements amples, en coton

Arrêt du tabac

Eviction des longs trajets en voiture, et de la position assise prolongée

Eviction du rasage

b. Pansements

Il n'existe pas de pansements spécifiquement recommandés dans le cadre de la maladie de Verneuil. Il est cependant indispensable de pouvoir diminuer la macération et la suppuration au niveau des zones atteintes, responsables d'odeurs désagréables et d'une gêne psychosociale, et de lutter contre la surinfection des lésions. Un spray antiseptique au niveau des nodules en poussée, et des pansements absorbants et s'adaptant le mieux possible aux zones des plis, au niveau des lésions suppuratives sont donc indiqués.

c. Antalgiques

La prise en charge de la douleur liée aux poussées nécessite l'utilisation d'analgésiques adaptés à son intensité (paracétamol, tramadol...). Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) peuvent être utilisés pour l'amélioration de la douleur aiguë liée aux poussées de la maladie.

d. Prise en charge psychologique

Il n'existe pas à ce jour d'étude prouvant l'efficacité d'une prise en charge psychologique sur la maladie de Verneuil. Devant l'impact psychologique très important de cette maladie, il est recommandé une prise en charge psychologique en parallèle d'un traitement bien conduit, visant à améliorer la qualité de vie chez ces patients, et à limiter les complications telles que la dépression.

2- Les traitements médicaux

a. Traitements locaux

Les traitements topiques, sont généralement peu efficaces en raison de la profondeur des lésions.

-Exfoliants et peelings

Le **résorcinol** topique est le seul exfoliant ayant été décrit (109). Il présente une action kératolytique, antiseptique et anti prurigineuse. Le résorcinol 15% a été utilisé chez des patients de stade Hurley I ou II, en application locale, deux fois par jour, chez 12 femmes, avec amélioration et involution des lésions. Il s'agit cependant d'une observation unique.

-Antibiotiques topiques

La **clindamycine** est le seul antibiotique topique à avoir été étudié. Elle a été testée dans un essai randomisé en double aveugle portant sur 27 patients atteints de la maladie de Verneuil de stade I ou II (110). Les patients ont reçu localement soit la clindamycine 0,1% soit un placebo. A 2 et 3 mois, une amélioration significative du nombre de lésions superficielles (papules, pustules, folliculite) était notée ($P < 0,01$).

-Autres traitements topiques expérimentaux :

-**Adapalène**

-**Acide Azélaïque**

b. Les traitements systémiques

-Antibiotiques

L'antibiothérapie systémique est indiquée en cas de lésions plus sévères et étendues. Prise dès les premiers signes de la poussée, elle permettrait de raccourcir sa durée ou d'empêcher l'apparition d'un abcès. Divers antibiotiques ont été utilisés à cette fin. Cependant, une antibiothérapie ne peut être maintenue trop longtemps du fait du risque élevé d'émergence de résistances bactériennes.

L'association amoxicilline-acide clavulanique reste la plus employée (14,27). Elle serait à privilégier afin d'éviter les résistances bactériennes qui sont fréquentes avec les cyclines. Une dose de charge doit être absorbée immédiatement (3 g pour un poids corporel de 70 kg) et suivie de la même dose fractionnée sur la journée durant les 5 jours suivants.

Les cyclines et l'association **rifampicine-clindamycine** sont également des protocoles classiques (14,111–114).

Une étude contrôlée randomisée en double aveugle a comparé l'utilisation de la clindamycine topique 0,1% avec **tétracycline** 500mg par jour (115). Il n'a pas été mis en évidence de différence significative sur la douleur, le nombre de nodules ou d'abcès, et l'évolution globale de la maladie entre les deux traitements. On retrouvait une diminution

d'environ 30% de la sévérité de la maladie. Trois séries de cas, sur un total de 116 patients ont étudié l'effet de l'utilisation combinée de la clindamycine systémique (600mg/jour) et de la rifampicine systémique (600mg/jour) durant 10 semaines, avec de bons résultats (réduction moyenne de 50% du score Sartorius et douleur de 7 à 3) (113). Cependant, les effets indésirables gastro intestinaux semblent souvent faire arrêter ces traitements plus tôt, et les taux de rechutes demeurent importants dans les mois suivant une cure d'antibiotiques.

Quand la chirurgie est indiquée, une cure d'antibiothérapie avant l'intervention peut être utile pour prévenir des infections, réduire et mieux délimiter la surface à réséquer.

-Anti inflammatoires

Plusieurs traitements ont été également étudiés dans la maladie de Verneuil, du fait de leurs propriétés anti inflammatoires.

La **corticothérapie**, systémique ou sous forme d'injections intra lésionnelles, n'a pas démontré d'efficacité prolongée dans la maladie de Verneuil. Ses nombreux effets indésirables, ainsi que les phénomènes de rebond à l'arrêt, n'en font pas un traitement indiqué dans la maladie de Verneuil (14).

La **dapsone** (4040-diaminodiphénylesulfone) est un sulfone aux propriétés antibactériennes et anti-inflammatoires. La molécule a démontré son efficacité dans les dermatoses associées à une infiltration neutrophile ou à des dépôts de complexes immun. Dans la maladie de Verneuil, une étude menée sur 24 patients a montré une amélioration des lésions chez 38% des patients, tous de stade Hurley non sévère (116). De manière générale, pour les répondeurs, la rechute à l'arrêt est rapide et inéluctable (116,117).

La **ciclosporine A**, est un inhibiteur de la calcineurine à activité immunosuppressive puissante. Il cible spécifiquement les lymphocytes T, limitant à la fois l'induction et la prolifération des cellules effectrices T et inhibant la production de lymphokines (par exemple

TNF- α et IL-2). Un effet direct de la ciclosporine A sur les kératinocytes a été démontré. Dans la maladie de Verneuil, des doses quotidiennes de 2 à 6 mg / kg ont été utilisées pour une durée variable (de 6 semaines à 7 mois), mais il s'agit de rares cas, sans suivi au long court, avec un niveau de preuve faible (118,119).

La **colchicine** inhibe l'inflammasome en inhibant la polymérisation des microtubules en inhibant plusieurs voies de signalisation des cytokines. Elle s'accumule également dans les polynucléaires neutrophiles, ou elle diminue leur dégranulation, leur chimiotactisme et leur phagocytose. Dans une petite étude pilote prospective (n = 8) après avoir reçu de la colchicine à la dose de 0,5mg durant 1 mois, deux des huit patients ont présenté une légère amélioration de leurs symptômes, tandis que six sur huit n'ont signalé aucun changement. La tolérance digestive médiocre et le peu d'efficacité notée n'en font pas un traitement de référence (120).

Le **méthotrexate** est inefficace (121).

-Rétinoïdes

L'**isotrétinoïne** est peu efficace, contrairement à ce que l'on observe dans l'acné. Si elle est administrée assez tôt, elle peut potentiellement empêcher l'occlusion d'une unité pilosébacée affectée. Cependant, son utilisation est souvent décevante, les effets secondaires nombreux, et les données de la littérature sont incohérentes à son sujet (122,123).

Certaines publications ont fait état de la réussite d'un traitement par étrétinate ou **acitrétine** (124). L'acitrétine aide à normaliser la différenciation cellulaire et diminue le taux de prolifération des kératinocytes. Elle diminue également l'inflammation dans le derme et l'épiderme en inhibant le chimiotactisme des polynucléaires et la libération de médiateurs pro-inflammatoires par les neutrophiles. Des résultats satisfaisants ont été observés au cours de plusieurs études. Tel que rapporté par Matusiak *et al.* (125), le traitement par acitrétine a montré une amélioration statistiquement significative et de longue durée sur le plan clinique et sur le plan de la qualité de vie (DLQI et HSSI).

-Traitements hormonaux

Le **finastéride** a été administré chez environ dix patientes avec des résultats présentés comme bons.

Il semblerait que les **antiandrogènes**, tels que l'acétate de cyprotérone, et les œstrogènes améliorent les poussées de la maladie de Verneuil, tandis que les progestatifs en induisent ou les aggravent en raison de leurs propriétés androgènes (107,126–128).

L'acétate de cyprotérone associé à des œstrogènes et à un contraceptif oral a été comparé à une « pilule contraceptive classique » sans différence significative mise en évidence (128). A ce jour, aucune donnée réellement fondée n'existe concernant l'efficacité des traitements hormonaux dans la maladie de Verneuil.

-Traitements régulant l'immunité innée

Le **gluconate de zinc** inhibe la production de radicaux libres, régule l'immunité innée et adaptative, ainsi que la transcription génique. Il semble être un traitement de fond efficace dans la maladie de Verneuil légère à modérée. En effet, une altération de l'immunité innée de la peau lésionnelle a été partiellement restaurée chez 12 patients après 3 mois de gluconate de zinc 90 mg / jour (90,129).

La maladie de Verneuil est associée à un déficit majeur en **vitamine D**, qui est corrélé à la sévérité de la maladie (23,90). Une étude de Guillet *et al.* (23) suggère qu'un traitement par vitamine D pourrait améliorer significativement le nombre de nodules inflammatoires, par la stimulation de l'immunité innée. Un essai randomisé serait nécessaire pour confirmer ces résultats.

c. Traitements expérimentaux

Des injections de **toxine botulique** ont été utilisées avec des résultats présentés comme positifs dans deux cas dans la littérature (130,131).

La **gamma-globuline intramusculaire** a une action immunomodulatrice. Il n'y a qu'un seul cas d' utilisation de la gamma-globuline intramusculaire au cours de la maladie de Verneuil (132), son utilisation actuelle n'est donc pas recommandée.

Un traitement par **laser CO2** peut également être utilisé dans les formes légères à modérées pour détruire les zones atteintes par la maladie (133–135). Le traitement par laser au dioxyde de carbone assisté par scanner vise la vaporisation radicale focale de tous les nodules, abcès et fistules, laissant des tissus sains entre les lésions pathologiques. Les lésions sont vaporisées de l'intérieur et de l'extérieur jusqu'à ce que les tissus sains environnants soient atteints, superficiellement et profondément. Les plaies sont ensuite laissées en cicatrisation dirigée.

L'**épilation laser** pour la prévention de nouvelles lésions est une procédure expérimentale dans les formes débutantes légères de la maladie de Verneuil (133).

Le **laser YAG** a plutôt montré de bons résultats (133). Au-delà de l'effet dépilatoire, l'action sur le remodelage du derme peut être le mécanisme d'action majeur.

La **photothérapie dynamique** a été décevante (136). Les lésions profondes provoquées par la maladie de Verneuil ne semblent pas être de bonnes cibles pour ce type de traitement superficiel.

3- Traitement chirurgical

Le traitement chirurgical est l'une des solutions les plus efficaces dans la maladie de Verneuil modérée à sévère, résistante au traitement médical (137). Différentes techniques sont utilisées.

a. L'exérèse locale avec suture.

Elle se fait sous anesthésie locale, pour les abcès chroniques et suppuratifs. Elle est fréquemment réalisée dans les services d'urgences. Elle doit être réalisée par un chirurgien expérimenté bien informé des difficultés et des risques de récives.

b. L'extériorisation des abcès et des fistules avec cicatrisation dirigée.

Chez les patients de stade modéré, ayant un trajet fistuleux permanent ou récurrent, cette intervention est extrêmement utile avec un minimum de gêne. Cette technique est moins agressive que l'excision chirurgicale large, elle peut être réalisée sous anesthésie locale sans hospitalisation. Une excision limitée doit être discutée chaque fois qu'une lésion réapparaît à la même localisation. Cette intervention est inutile en cas d'abcès multiples ou de nouvelles lésions apparaissant régulièrement à des localisations différentes. Cependant, le taux de récurrence de l'excision partielle est relativement élevé en comparaison à l'excision radicale et aux reconstructions plus complexes (138).

c. L'excision chirurgicale large et profonde.

Elle semble la meilleure option pour les formes sévères (stade III) (139,140) Elle se fait sous anesthésie générale par une équipe spécialisée dans ce genre d'intervention. Le préalable majeur pour un bon résultat définitif est la cartographie des trajets des sinus et des fistules, habituellement réalisée durant l'intervention chirurgicale. Cette technique a pour but de réaliser une exérèse étendue en profondeur emportant les lésions suppuratives et les fistules ainsi que les glandes apocrines, si possible, afin d'éviter une récive sur la zone. Après une intervention chirurgicale large, la cicatrisation peut être menée par différentes méthodes. La méthode de reconstruction n'a aucune influence sur la récive et doit être choisie en fonction de la taille et de l'emplacement de la zone excisée (141).

-La cicatrisation spontanée dirigée est souvent la meilleure solution, sauf dans les aisselles où elle peut aboutir à une limitation de la mobilité des bras.

-La fermeture secondaire est réalisée au moyen d'une greffe ou de lambeaux. Une dérivation colique transitoire peut être nécessaire à la cicatrisation dans une localisation périanale.

Des récurrences peuvent néanmoins survenir en cas d'exérèse insuffisante ou par la présence d'anomalies structurelles prédisposantes telles que la présence de glandes apocrines dans des zones aberrantes. Dans l'étude de Deckers *et al.* menée sur 253 interventions, une récurrence a eu lieu dans 37,6% des cas, sur une période de suivi moyenne de 3 ans (140). L'exérèse large ne modifie pas l'évolution spontanée de la maladie, qui peut apparaître sur une autre localisation précédemment non atteinte, sans que l'on parle de récurrence.

Il est difficile de comparer les modalités de traitement chirurgical de la maladie de Verneuil, étant donné le caractère complexe et les variétés d'atteintes de la maladie, et des multiples techniques chirurgicales utilisées, donnant des résultats très variables dans la littérature.

4- L'arrivée des biothérapies

Des agents biologiques, en particulier des inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (anti TNF), ont été proposés ces dernières années pour traiter des formes résistantes de maladie de Verneuil. Ces médicaments peuvent être utiles, et leur efficacité est parfois spectaculaire. Actuellement, ils doivent être utilisés en cas d'échec d'un traitement par antibiothérapie adaptée. Parmi les anti-TNF, l'adalimumab et l'infliximab semblent obtenir les meilleurs résultats (14,142).

L'**adalimumab** est la seule biothérapie validée dans le traitement de la maladie de Verneuil (47,143–145). Il s'agit d'un anticorps monoclonal entièrement humain. Il correspond à l'immunoglobuline humaine IgG1 et présente des régions variables de chaînes lourdes et légères présentant une spécificité pour le TNF-alpha humain. L'adalimumab se lie

avec une grande affinité et spécificité au TNF-alpha soluble et membranaire. Ainsi, la liaison au récepteur du TNF-alpha est empêchée (p55 et p75) et bloque l'effet biologique du TNF-alpha. Les résultats d'essais cliniques multicentriques démontrent que 58,9% des patients peuvent obtenir une réponse clinique sans événements indésirables importants (145). Le traitement continu semble maintenir la réponse thérapeutique, mais l'arrêt du traitement entraîne habituellement une rechute rapide de la maladie. L'adalimumab a obtenu l'AMM depuis le 28/07/2015 pour la prise en charge de la maladie de Verneuil chez l'adulte en cas de réponse insuffisante au traitement systémique conventionnel. Néanmoins, la dernière « commission de transparence de l'HAS » du 02/03/2016 décide de ne pas rembourser le médicament dans le cadre de la maladie de Verneuil. En février 2017, Madame Anne Émery-Dumas, sénatrice, alerte Madame la ministre des affaires sociales et de la santé dans un débat au Sénat pour rediscuter du remboursement de l'adalimumab. A ce jour ce dernier n'est toujours pas pris en charge à 100%.

L'**infiximab** est un anticorps monoclonal chimérique contre le TNF-alpha. Il s'agit d'une immunoglobuline IgG1 avec des séquences humaines dans les régions constantes et des séquences murines dans les régions déterminant la complémentarité des chaînes légères et lourdes. Il se lie spécifiquement au TNF-alpha soluble et transmembranaire, lié au récepteur. Le TNF-alpha soluble est ligaturé et son activité pro-inflammatoire est neutralisée. De plus, la liaison au TNF-alpha lié à la membrane cellulaire conduit à l'élimination des cellules affectées, probablement en raison de l'activation du complément et de la cytotoxicité cellulaire dépendant des anticorps, mais aussi en raison de l'induction de l'apoptose. L'infiximab peut également obtenir un bon profil de réponse avec une amélioration de 50% des lésions (46,146).

L'**étanercept** est une protéine recombinante de fusion qui fusionne avec le récepteur du TNF et interfère avec le TNF-alpha. Le consensus général des essais cliniques de phase II est que l'étanercept n'est pas efficace dans le traitement de la maladie de Verneuil modérée à sévère (147-149).

De manière générale, la réponse clinique obtenue par les inhibiteurs du TNF semble durer seulement tant que le traitement est poursuivi. En raison de cet inconvénient, ainsi que de leurs effets secondaires et de leur coût élevé, les inhibiteurs du TNF sont relégués à un traitement de deuxième ou de troisième ligne.

De nouvelles thérapies sont régulièrement étudiées, au fur et à mesure que les connaissances sur la physiopathologie de la maladie progressent (17).

Dans un essai randomisé en 2016, l'**anakinra**, un antagoniste recombinant du récepteur de l'IL-1, donne une réduction de l'activité de la maladie chez 67% des patient (134,135).

Plusieurs essais cliniques avec **apremilast**, et **anti-interleukine-1 alpha** sont actuellement en cours (17).

Récemment, une étude menée par Matusiak *et al.* a mis en évidence un taux sérique élevé d'IL-17 chez les patients atteints de la maladie de Verneuil (151). Le **sécukinumab**, est un anticorps monoclonal entièrement humain qui inhibe l'IL-17, et est actuellement utilisé dans le traitement du rhumatisme psoriasique modéré à sévère et de la spondylarthrite ankylosante. Plusieurs publications sur cette biothérapie sont actuellement en faveur de bonnes réponses cliniques (152–154). Des essais randomisés, contrôlés par placebo à grande échelle sont nécessaires afin de conforter ces données récentes.

Actuellement, il semble que les biothérapies pourraient constituer une option thérapeutique efficace pour les patients atteints de maladie de Verneuil sévère. Des réponses cliniques complètes et persistantes sont rarement obtenues (15%) et des réponses partielles sont obtenues chez environ 50% des patients. Les poussées de la maladie se développent généralement indépendamment du traitement prescrit. A ce jour, aucun marqueur spécifique pour une réponse thérapeutique n'a été identifié, et aucune conclusion définitive concernant la biothérapie la plus efficace pour la maladie de Verneuil n'a pu être tirée (14,17,155,156).

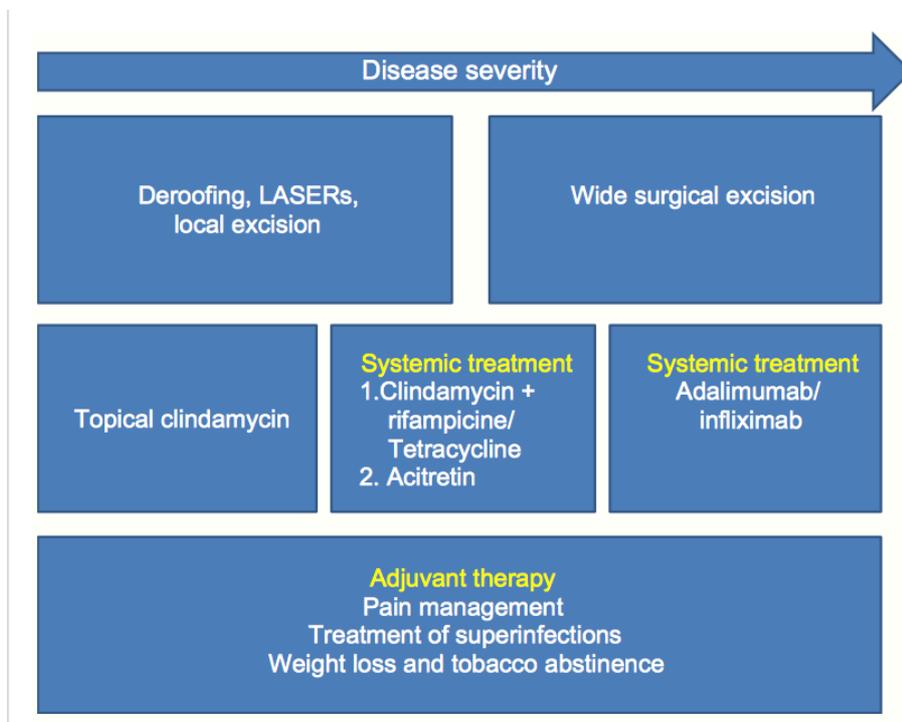
Conclusions sur les traitements

La directive européenne S1 HS suggère que « la maladie doit être traitée en fonction de son impact subjectif individuel et de sa gravité objective. » (14)

Les mesures adjuvantes, telles que la prise en charge de la douleur, le traitement des surinfections, la perte de poids et l'abstinence tabagique, doivent être considérées.

Les recommandations actuelles sont une prise en charge médico-chirurgicale. Les antibiotiques, les corticostéroïdes et les rétinoïdes peuvent être utiles aux stades précoces et pendant les poussées. Dans les formes avancées ou étendues de la maladie, la résection chirurgicale du tissu affecté est impérative. La plupart des schémas thérapeutiques dans les études sont étayés par des niveaux de preuves scientifiques limitées ou faibles.

Récemment, les recherches scientifiques ont mis en évidence le rôle du système immunitaire et de son action pro-inflammatoire, notamment la surexpression des interleukines 12 et 23 et du TNF (98), permettant ainsi d'identifier de nouvelles cibles possibles avec les biothérapies.



Choix des traitements en fonction de la sévérité de la maladie (Guideline européen)

**III - MALADIE DE VERNEUIL,
USTEKINUMAB, VITAMINE D :
UNE ETUDE PILOTE**

■

HIDRADENITIS SUPPURATIVA, USTEKINUMAB AND VITAMIN D : A PILOT STUDY

M. Poulain-Munch,¹ J.-M. Nguyen,² A. Khammari,¹ M. Saint-Jean, ¹

M. Le Moigne,¹ B. Bregeon, ¹ B. Dreno¹

¹Dermato-Oncology Department – Nantes University Hospital, CIC1413, CRCINA, Nantes
University, Nantes, France

²Epidemiology and Biostatistics – CHU Nantes, CIC1413, CRCINA, Nantes University,
Nantes, France

RESUME

Contexte :

La maladie de Verneuil est une maladie cutanée inflammatoire chronique du follicule pilo-sébacé dans les régions sudorales apocrines : zones axillaires, inguinales, et ano-génitales. Les traitements actuels sont peu efficaces et mal codifiés, nécessitant le développement de thérapies innovantes plus efficaces.

Objectifs :

L'objectif de l'étude était d'évaluer la tolérance d'un traitement combiné par ustekinumab (anti IL12/23) et vitamine D dans la maladie de Verneuil modérée à sévère. Un déficit en vitamine D ayant été identifié chez ces patients, la vitamine D par son action activatrice de l'immunité innée, potentialiserait l'effet thérapeutique attendu de l'anti IL12/23. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer si un tel traitement pouvait diminuer le nombre de lésions cliniques inflammatoires des patients dans la maladie de Verneuil modérée à sévère, ainsi que son impact sur la qualité de vie des patients.

Matériel et méthodes :

Nous avons réalisé une étude pilote mono centrique ouverte, rétrospective de janvier 2013 à décembre 2015. Onze patients en échec thérapeutique ont été inclus. Ils ont tous reçu un traitement combiné par ustekinumab, à la dose de 90mg toutes les 12 semaines, associé à une supplémentation en vitamine D. La tolérance du traitement, la réponse clinique (déterminée sur le décompte clinique des lésions inflammatoires), ainsi que l'évolution des scores de qualité de vie, ont été évaluées après 6 mois et 12 mois de traitement.

Résultats :

Sur le plan de la tolérance, on notait 3 effets indésirables grade 1, et un effet indésirable grade 2. On notait à M6 puis à M12, une diminution significative ($p < 0,05$) du nombre de nodules (respectivement -61,25% puis -80%), du nombre d'abcès (respectivement -47,62% puis -76,19%), et ainsi du nombre total de lésions inflammatoires (respectivement -58,42% puis -79,21 %). Les scores EVA, DLQI, WPAI, Quality of Life montraient une amélioration de la qualité de vie après mise en place du traitement.

Conclusion :

Notre étude montre que l'ustekinumab en association avec la vitamine D peut représenter une alternative dans le traitement de la maladie de Verneuil modérée à sévère en échec des traitements classiques. La bonne tolérance de l'association ainsi que les réponses cliniques obtenues soulignent l'intérêt d'une étude multicentrique sur un plus grand nombre de patients comparant cette association à l'adalimumab.

ABSTRACT

Background:

Hidradenitis suppurativa is a chronic inflammatory skin disorder of the pilosebaceous follicle involving the apocrine sweat areas. Current treatments are poorly effective and codified, so that developing more effective innovative therapies is required.

Objectives:

The aim of this study was to assess the safety of a treatment combining ustekinumab (anti-IL-12/23) and vitamin D in moderate-to-severe hidradenitis suppurativa. Vitamin D, through its activating action on innate immunity could potentiate the expected therapeutic effect of anti-IL-12/23.

Materials and methods:

A monocentric, open-label, retrospective, pilot study was conducted between January 2013 and December 2015. Eleven patients with treatment failure were included. They had all received a treatment with ustekinumab, at a dose of 90 mg every 12 weeks, combined with vitamin D supplementation. The safety of the treatment, clinical response and the evolution of quality of life scores, were assessed after 6 and 12 months of treatment.

Results:

Regarding safety, three grade 1 and one grade 2 adverse events were observed. Our study showed a good clinical response (HiSCR50) in 8 out of our 11 patients (72,73%) with a significant decrease ($p < 0.05$) by 79.21% in the number of inflammatory lesions, nodules and abscesses, at M12. The VAS, DLQI, WPAI and quality of life scores showed an improvement in quality of life after treatment initiation.

Conclusion:

The safety of the combination of ustekinumab with vitamin D and the clinical responses observed on hidradenitis suppurativa show the interest of conducting a larger multicenter study comparing this combination with adalimumab.

INTRODUCTION

Hidradenitis suppurativa (HS) or Verneuil's disease, is a chronic inflammatory skin disorder of the pilosebaceous follicle. It typically affects the areas of apocrine sweat glands, i.e. the axillary, inguinal and anogenital areas. It corresponds to a chronic sclerosing fistulising suppuration developed in these areas. It is characterized by painful cutaneous nodules that can be abscessed, fistulas, macro-comedones, granulomas, sclerosis areas and scars. The chronicity of the painful symptomatology, the location of abscesses, especially at the the perineum, the relative inefficacy of medical treatments in advanced forms and the diagnostic delay increase the psychological impact of the disease (1). It significantly alters patient quality of life compared to other inflammatory dermatoses (2,3).

HS is not rare, with a probably underestimated prevalence of about 1% (4–7). Nevertheless, it is still an orphan disease because it is generally not recognized by physicians (8).

The pathophysiology of the disease is complex. Structural abnormalities observed in this disease include: epidermal hyperplasia, follicular obstruction, dermal inflammatory infiltrate, involution of sebaceous glands, cystic formations (9). Mutations in genes coding for gamma-secretase proteins have been identified, but they are responsible for only a small number of family cases (10,11).

Therapeutically, antibiotics have been shown to be effective during inflammatory flare-ups, but they cannot be maintained in the long-term due to the risk of inducing bacterial resistances. Some treatments such as isotretinoin, methotrexate, dapsone or colchicine are not very effective. Treatments such as zinc gluconate, finasteride and acitretin allow only a partial improvement, with a suspensive effect (12). In a chronic disease requiring a background treatment, particularly for advanced stages, the challenge is to be able to offer an effective treatment whose long-term biological and clinical safety is guaranteed.

Given the lack of significant clinical improvement achieved with standard medical and surgical treatments, recent studies focus on the benefit of biotherapies in HS (13). In the context of HS, five agents: adalimumab, anakinra, etanercept, infliximab and ustekinumab, have been investigated (14). Thus, in July 2015, the European Medicines Agency has approved the use of adalimumab, an anti-TNF alpha agent, in the treatment of moderate-to-severe forms of HS after failure of conventional treatments. A study conducted by Blok and al. in 17 patients has assessed the role of IL-12/IL-23 in the inflammatory mechanisms of HS, and results were encouraging (15,16).

In recent years, several studies have also reported that a deficient cutaneous innate immunity, the first defense barrier against infectious agents, would be present in HS, with notably a deficit in the expression of Toll-Like Receptors and antimicrobial peptides (17,18). This deficient innate immunity could promote bacterial superinfections leading to abscess formation. On the other hand, it could lead to a change in cutaneous microbiota, referred to as dysbiosis, that is aggravated by antibiotics, which promotes the chronic activation of innate immunity and therefore inflammation (19). A recent study has shown that HS is associated with a major deficiency in vitamin D, correlated with the severity of the disease. It suggests that vitamin D could improve inflammatory nodules, probably by stimulating cutaneous innate immunity (19). Indeed, vitamin D has been shown to play a major role in stimulating cutaneous innate immunity (20,21).

In this context, we conducted a pilot study assessing the combination of ustekinumab and vitamin D in moderate-to-severe HS after therapeutic failure.

The primary endpoint was the assessment of the safety of a treatment combining ustekinumab and vitamin D. Secondary endpoint were to assess whether such treatment could decrease the number of clinical inflammatory lesions in patients with moderate-to-severe HS and its impact on patient quality of life.

MATERIALS AND METHODS

Study design

A monocentric, open-label, retrospective, pilot study was conducted between January 2013 and December 2015.

Studied population

Main inclusion criteria were: (i) man or woman with stage II or III HS according to Hurley classification, (ii) therapeutic failure after treatment with at least 3 adapted antibiotic regimens, (iii) treated by one subcutaneous injection of 90 mg of ustekinumab at M0, M1 and then every 12 weeks, in combination with systematic vitamin D supplementation with one ampoule of 100,000 IU every 15 days for 3 months and then one ampoule every 3 months.

Exclusion criteria were: (i) any patient with stage I HS according to Hurley classification, (ii) or not treated by one subcutaneous injection of 90 mg of ustekinumab at M0, M1 and then every 12 weeks, in combination with systematic vitamin D supplementation with one ampoule of 100,000 IU every 15 days for 3 months and then one ampoule every 3 months.

Collected data

Patient general characteristics were collected: personal history including of acne, family history of HS, smoking status, body mass index (BMI), current treatments, prior treatments of HS. The biological tests collected before treatment initiation included an inflammatory and nutritional assessment, a hormonal assessment (IGF1 assay, total testosterone assay and, in women, delta 4 androstenedione and DHEA sulfate assays), determination of zincemia, cupremia, 25-OH vitamin D level. The results of PET scan before treatment initiation were collected. For each patient, the quality of life scores determined using the Dermatology Life Quality Index (DLQI), the overall quality of life score on the 0-10 Work Productivity and Activity Impairment (WPAI) scale and pain assessment using a 0-10 visual analog scale (VAS), performed at M0, M6 and M12 were collected.

Study endpoints

The primary endpoint was the assessment of the biological and clinical safety of the treatment at M6 and M12, according to CTCAE grades (22).

The secondary endpoint was the number of nodules and abscesses assessed during the follow-up visits at M6 and M12. During these follow-up visits (at M6 and then at M12), was defined by HiSCR50 (23) a decrease greater than or equal to 50% in the number of nodules and abscesses compared to the initial visit (M0). In addition, for each patient, the quality of life scores determined using the Dermatology Life Quality Index (DLQI), the overall quality of life score on the 0-10 Work Productivity and Activity Impairment (WPAI) scale and pain assessment using a 0-10 visual analog scale (VAS), performed at M0, M6 and M12 were collected.

Statistical analysis

A descriptive analysis was performed and data are presented as mean and range of values for quantitative variables, with 95% CI for proportions.

RESULTS

1/Patients (Table 1)

General characteristics

A total of 11 patients were included in this study, 5 men and 6 women. Patient mean age was 36 years. Seven patients had a history of acne. Two patients had a first-degree family history of HS. The median BMI was of 28.1 (range: 20.9-38.4). Seven patients were active smokers.

Disease features

The median age at disease onset was 22 years (range: 15-47 years). Five patients showed an intermittent evolution of the disease, the 6 other patients suffered permanently. All patients had received at least 3 courses of suitable antibiotics (cyclins). Nine patients had received a previous treatment with zinc, without efficacy. Five patients had undergone at least one surgical excision/drainage. One patient had previously been treated with an anti-TNF alpha (adalimumab), without success.

Initial clinical evaluation

The cohort initially included 6 stage II and 5 stage III patients according to Hurley classification. In all patients, there were a total of 80 nodules (mean: 7.3 per patient [3-13]) and 21 abscesses (mean: 1.9 per patient [0-6]).

Assessment of the initial quality of life

The mean initial VAS score was 6.1 [2-9], the mean DLQI score was 12.9 [3-23] and the mean WPAI score was 6.6 [0-13]. A mean number of 23.9 [6-30] painful days per month was estimated. The mean overall quality of life score was of 3.8/10 [1-8].

Initial biological testing

Regarding inflammation, the CRP level was elevated in 6 out of the 11 patients with a median level of 6.6 mg/L (range: 0-31.2 mg/L). The fibrinogen level was elevated in 4 out of the 11 patients with a median level of 3.9 g/L (range: 3.1-4.8 g/L). Regarding the nutritional status, the albuminemia and protein concentration were lowered in one patient and normal in the other patients. Regarding the hormonal status, the IGF1 level was elevated to 277 ng/mL in one man and normal in the other patients. The total testosterone level was elevated to 3.5 ng/mL (normal <0.8 ng/mL) in one woman, and lowered to 2.44 ng/mL in one man, normal in the other patients. In one woman, the delta 4 androstenedione level was elevated to 4.89 ng/mL, and normal in the other patients. The DHEA sulfate level was within normal range in all patients. Regarding trace elements, zincemia and cupremia were low in one patient. The vitamin D level was initially lowered in 8 out of the 11 patients, with a median level of 20.4 ng/dL (range: 7.9-35.9).

Initial imaging

The initial PET scan generally showed a cutaneous and subcutaneous hyper-metabolism next to the areas affected by the disease, and a hyper-metabolism in the lymph nodes located next to these areas. In 3 patients, a hyper-metabolism was observed in the ENT sphere.

2/6-month results

Primary endpoint

Safety (Table 2): Four grade 1 adverse events were reported. The patient who experienced asthenia following the first injection at M0 reduced the dose of her subsequent injections to 45 mg and, due to a good efficacy and a decrease in asthenia, the dose of 90 mg was resumed at the M6 visit.

Secondary endpoints

Clinical assessment (Fig. 1): At M6, 8 patients (72,73%) presented HiSCR50. A total of 31 nodules (mean: 2.8 per patient [0-11]) and 11 abscesses (mean: 1 per patient [0-4]) were observed. The number of nodules was reduced by 61.25% ($p < 0.05$), the number of abscesses by 47.62% ($p < 0.05$), and the total number of inflammatory lesions (nodules + abscesses) by 58.42% ($p < 0.05$) compared to the initial visit. None of the patients experienced an increase in the total number of lesions compared to the initial M0 visit. The treatment was discontinued due to a lack of therapeutic response and switched to adalimumab in one patient. The treatment was continued in the 10 other patients.

Quality of life (Fig. 2): The mean VAS score was 1.9 [0-8], the mean DLQI score was 3.9 [0-9] and the mean WPAI score was 2.5 [0-7]. The mean VAS score assessed over the 6 months was of 3.3 [0-8], the mean number of painful days per month was of 9.3 [0-30]. The mean overall quality of life score was of 6.6/10 [1-8].

3/12-month results

Primary endpoint

Safety (Table 2): One grade 2 adverse event was reported in one patient and corresponded to a persistent and disabling erectile dysfunction. This adverse event was reported to the pharmacovigilance, ustekinumab was discontinued at the M12 follow-up visit.

Secondary endpoints

Clinical assessment (Fig. 1): At M12, 8 patients (72,73%) presented HiSCR50. A total of 16 nodules (mean: 1.6 per patient [0-5]) and 5 abscesses (mean: 0.5 per patient [0-3]) were observed. The number of nodules was reduced by 80% ($p < 0.05$), the number of abscesses by 76.19% ($p < 0.05$), and the total number of inflammatory lesions (nodules + abscesses) by 79.21% ($p < 0.05$) compared to the initial visit. None of the patients experienced an increase in the total number of lesions compared to the initial M0 visit. The treatment was discontinued in 3 patients due to grade 2 erectile dysfunction in one patient, desire for pregnancy in one patient and inefficacy in one patient. After 12 months, the treatment was continued due to good efficacy and safety in the 7 other patients (95% CI = 31-89%).

Quality of life (Fig. 2): The mean VAS score was 1 [0-4], the mean DLQI score was 4.8 [0-15] and the mean WPAI score was 0 [0-0]. The mean VAS score assessed over the 6 months was of 1.7 [0-5], the mean number of painful days per month was of 11 [0-30]. The mean overall quality of life score was of 7.8/10 [5-10].

DISCUSSION

Our study focused on a treatment combining ustekinumab (anti-IL-12/23) and vitamin D, known to activate innate immunity, in 11 patients with stage II or III HS according to Hurley classification, after failure of conventional treatments. To our knowledge, this is the first study of this type published in the literature.

Regarding safety, we observed three grade 1 (27.3%) and one grade 2 (9.1%) adverse events. Grade 1 adverse events were asthenia, abdominal pain and facial folliculitis. These adverse events were comparable to those reported in the literature with ustekinumab. One patient experienced disabling grade 2 erectile dysfunction. He recovered after treatment discontinuation. This effect was not previously known with the administration of ustekinumab. In the case of our patient, the intrinsic imputability of the treatment was plausible (I2) according to the chronological (C2) and semiological (S2) criteria. It was reported to the pharmacovigilance, ustekinumab was discontinued.

On treatment combining ustekinumab and vitamin D, our study showed a good clinical response (HiSCR50) in 8 out of our 11 patients (72,73%) with a significant decrease ($p < 0.05$) by 79.21% in the number of inflammatory lesions, nodules and abscesses at M12. Regarding quality of life, we also found an overall improvement in quality of life scores achieved in these patients, 6 and 12 months after treatment initiation. In none of the patients, this therapeutic management worsened the disease.

Multiple new therapies for HS are regularly assessed as new insights into the pathogenesis of the disease are elucidated. Ustekinumab is a fully human IgG1 monoclonal antibody that specifically binds to the p40 protein subunit common to the human cytokines IL-12 and IL-23. In the literature, a few recent data suggest the benefit of this biotherapy in patients with severe HS. In 2011, Gulliver *et al.* have assessed the effect of ustekinumab treatment in 3 patients after therapeutic failure. At 6 months, one patient presented a complete remission of the disease, another presented a partial remission (24). In 2012, Sharon *et al.* have described a case of severe HS resistant to conventional treatments and to two anti-TNF agents, showing a good response after 3 months of treatment (25). In 2013, Baerveldt has published the case of 3 patients with HS associated with another inflammatory skin disorder (psoriasis and Behcet's disease), showing a successful response to ustekinumab treatment (26). In 2014, in a case of severe HS resistant to conventional treatments and to two anti-TNF agents, ustekinumab treatment has allowed stopping disease progression from the start of the treatment, a significant improvement in lesions after 3 months of treatment, and a CR after 8 months, maintained until the time of writing, after 18 months of treatment (27).

More recently, Blok et al. have reported their experience with ustekinumab in 17 patients with moderate-to-severe HS (15,16). The study focused on patient clinical response to ustekinumab treatment and also to serological factors predictive of a possible response to treatment. A moderate-to-significant improvement in the Sartorius score was observed in 82% of patients at week 40. No biomarker was identified. Adverse events were mild and included ENT infections, asthenia, headache, hives. These adverse events were in line with those described in the literature with the use of ustekinumab for psoriasis.

HS is associated with a deficient cutaneous innate immunity. Recently, the major role of vitamin D in stimulating cutaneous innate immunity has been shown (20,21). A study has shown that 75% of patients with HS had a level of 25-OH vitamin D <50 nmol/L (28). The study by Guillet *et al* (19) has confirmed that HS is associated with a major deficiency in vitamin D, correlated with the severity of the disease. This study suggests that vitamin D could significantly improve inflammatory nodules, probably by stimulating cutaneous innate immunity. Our study showed the presence of vitamin D deficiency in most patients (73%). Based on these results, we chose to administer vitamin D in all patients in our study, whether or not they presented with a deficiency. In our study, the rate of good response of patients may lead to discuss the hypothesis of a potentiation of the response to anti-IL-12/23 by adding vitamin D, in patients with HS.

In recent years, the use of biological agents, in particular anti-TNF agents, has been proposed for refractory forms of HS (29). Among the anti-TNF agents, adalimumab and infliximab seem to provide the best results. Adalimumab is the only biotherapy approved in the treatment of HS. The results of multicenter clinical trials have shown that 58.9% of patients can achieve a clinical response without significant adverse events. Infliximab can also lead to a good response profile with a 50% improvement in lesions (30). However, the effect of these two treatments appears to be suspensive as their discontinuation is associated with a relapse. Because of this disadvantage as well as their adverse effects and high cost, anti-TNF agents are only used as a second- or third-line treatment. Results from trials and case report about secukinumab, another biologic agent targeting IL 17, are promising (14,31–35). Large-scale, randomized, placebo-controlled trials are needed.

CONCLUSION

This study shows that ustekinumab in combination with vitamin D may be an alternative in the treatment of moderate-to-severe HS after failure of conventional treatments. The safety of the combination and the clinical responses observed show the interest of conducting a larger multicenter study comparing this combination with adalimumab.

REFERENCES

1. Jemec GBE. Clinical practice. Hidradenitis suppurativa. *N Engl J Med.* 2012;366(2):158-64.
2. Patel ZS, Hoffman LK, Buse DC, Grinberg AS, Afifi L, Cohen SR, et al. Pain, Psychological Comorbidities, Disability, and Impaired Quality of Life in Hidradenitis Suppurativa. *Curr Pain Headache Rep.* 2017;21(12):49.
3. Kirby JS, Butt M, Esmann S, Jemec GBE. Association of Resilience With Depression and Health-Related Quality of Life for Patients With Hidradenitis Suppurativa. *JAMA Dermatol.* 2017;
4. Cosmatos I, Matcho A, Weinstein R, Montgomery MO, Stang P. Analysis of patient claims data to determine the prevalence of hidradenitis suppurativa in the United States. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68(3):412-9.
5. Shahi V, Alikhan A, Vazquez BG, Weaver AL, Davis MD. Prevalence of hidradenitis suppurativa: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Dermatol Basel Switz.* 2014;229(2):154-8.
6. Vazquez BG, Alikhan A, Weaver AL, Wetter DA, Davis MD. Incidence of hidradenitis suppurativa and associated factors: a population-based study of Olmsted County, Minnesota. *J Invest Dermatol.* 2013;133(1):97-103.
7. Ingram JR, Jenkins-Jones S, Knipe DW, Morgan CLI, Cannings-John R, Piguet V. Population-based Clinical Practice Research Datalink study using algorithm modelling to identify the true burden of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* 2017;
8. Saunte DM, Boer J, Stratigos A, Szepietowski JC, Hamzavi I, Kim KH, et al. Diagnostic delay in hidradenitis suppurativa is a global problem. *Br J Dermatol.* 2015;173(6):1546-9.
9. Prens E, Deckers I. Pathophysiology of hidradenitis suppurativa: An update. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73(5 Suppl 1):S8-11.

10. Miskinyte S, Nassif A, Merabtene F, Ungeheuer M-N, Join-Lambert O, Jais J-P, et al. Nicastrin mutations in French families with hidradenitis suppurativa. *J Invest Dermatol*. 2012;132(6):1728-30.
11. Frew JW, Vekic DA, Woods J, Cains GD. A systematic review and critical evaluation of reported pathogenic sequence variants in hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2017;177(4):987-98.
12. Zouboulis CC, Desai N, Emtestam L, Hunger RE, Ioannides D, Juhász I, et al. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2015;29(4):619-44.
13. Shanmugam VK, Zaman NM, McNish S, Hant FN. Review of Current Immunologic Therapies for Hidradenitis Suppurativa. *Int J Rheumatol*. 2017;2017:8018192.
14. Maarouf M, Clark AK, Lee DE, Shi VY. Targeted Treatments for Hidradenitis Suppurativa: A Review of the Current Literature and Ongoing Clinical Trials. *J Dermatol Treat*. 2017;1-31.
15. Blok JL, Li K, Brodmerkel C, Horvátovich P, Jonkman MF, Horváth B. Ustekinumab in hidradenitis suppurativa: clinical results and a search for potential biomarkers in serum. *Br J Dermatol*. 2016;174(4):839-46.
16. Eisen DB. Ustekinumab, another biologic with potential to help patients with hidradenitis suppurativa? *Br J Dermatol*. 2016;174(4):718-9.
17. Kelly G, Sweeney CM, Tobin A-M, Kirby B. Hidradenitis suppurativa: the role of immune dysregulation. *Int J Dermatol*. 2014;53(10):1186-96.
18. Dréno B, Khammari A, Brocard A, Moyse D, Blouin E, Guillet G, et al. Hidradenitis suppurativa: the role of deficient cutaneous innate immunity. *Arch Dermatol*. 2012;148(2):182-6.
19. Guillet A, Brocard A, Bach Ngohou K, Graveline N, Leloup A-G, Ali D, et al. Verneuil's disease, innate immunity and vitamin D: a pilot study. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2015;29(7):1347-53.

20. Dombrowski Y, Peric M, Koglin S, Ruzicka T, Schaubert J. Control of cutaneous antimicrobial peptides by vitamin D3. *Arch Dermatol Res.* 2010;302(6):401-8.
21. Antal AS, Dombrowski Y, Koglin S, Ruzicka T, Schaubert J. Impact of vitamin D3 on cutaneous immunity and antimicrobial peptide expression. *Dermatoendocrinol.* 2011;3(1):18-22.
22. CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf. Available at : https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf (accessed 05 march 2018)
23. Kimball AB, Jemec GBE, Yang M, Kageleiry A, Signorovitch JE, Okun MM, et al. Assessing the validity, responsiveness and meaningfulness of the Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR) as the clinical endpoint for hidradenitis suppurativa treatment. *Br J Dermatol.* 2014;171(6):1434-42.
24. Gulliver WP, Jemec GBE, Baker KA. Experience with ustekinumab for the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* 2012;26(7):911-4.
25. Santos-Pérez MI, García-Rodicio S, Del Olmo-Revuelto MA, Pozo-Román T. Ustekinumab for hidradenitis suppurativa: a case report. *Actas Dermosifiliogr.* 2014;105(7):720-2.
26. Baerveldt EM, Kappen JH, Thio HB, van Laar JA, van Hagen PM, Prens EP. Successful long-term triple disease control by ustekinumab in a patient with Behcet's disease, psoriasis and hidradenitis suppurativa. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(4):626-7.
27. Sharon VR, Garcia MS, Bagheri S, Goodarzi H, Yang C, Ono Y, et al. Management of recalcitrant hidradenitis suppurativa with ustekinumab. *Acta Derm Venereol.* 2012;92(3):320-1.
28. Kelly G, Sweeney CM, Fitzgerald R, O'Keane MP, Kilbane M, Lally A, et al. Vitamin D status in hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* 2014;170(6):1379-80.

29. Andersen R, Jemec GBE. New treatment strategies for hidradenitis suppurativa. *Drugs Today Barc Spain 1998*. 2016;52(8):439-51.
30. Grant A, Gonzalez T, Montgomery MO, Cardenas V, Kerdel FA. Infliximab therapy for patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(2):205-17.
31. Matusiak Ł, Szczęch J, Bieniek A, Nowicka-Suszek D, Szepietowski JC. Increased interleukin (IL)-17 serum levels in patients with hidradenitis suppurativa: Implications for treatment with anti-IL-17 agents. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(4):670-5.
32. Lima AL, Karl I, Giner T, Poppe H, Schmidt M, Presser D, et al. Keratinocytes and neutrophils are important sources of proinflammatory molecules in hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2016;174(3):514-21.
33. Kelly G, Hughes R, McGarry T, van den Born M, Adamzik K, Fitzgerald R, et al. Dysregulated cytokine expression in lesional and nonlesional skin in hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2015;173(6):1431-9.
34. Schuch A, Fischer T, Boehner A, Biedermann T, Volz T. Successful Treatment of Severe Recalcitrant Hidradenitis Suppurativa with the Interleukin-17A Antibody Secukinumab. *Acta Derm Venereol*. 2018;98(1):151-2.
35. Thorlacius L, Theut Riis P, Jemec GBE. Severe hidradenitis suppurativa responding to treatment with secukinumab: a case report. *Br J Dermatol*. 2017;

Conflicts of interest: None

APPENDICES

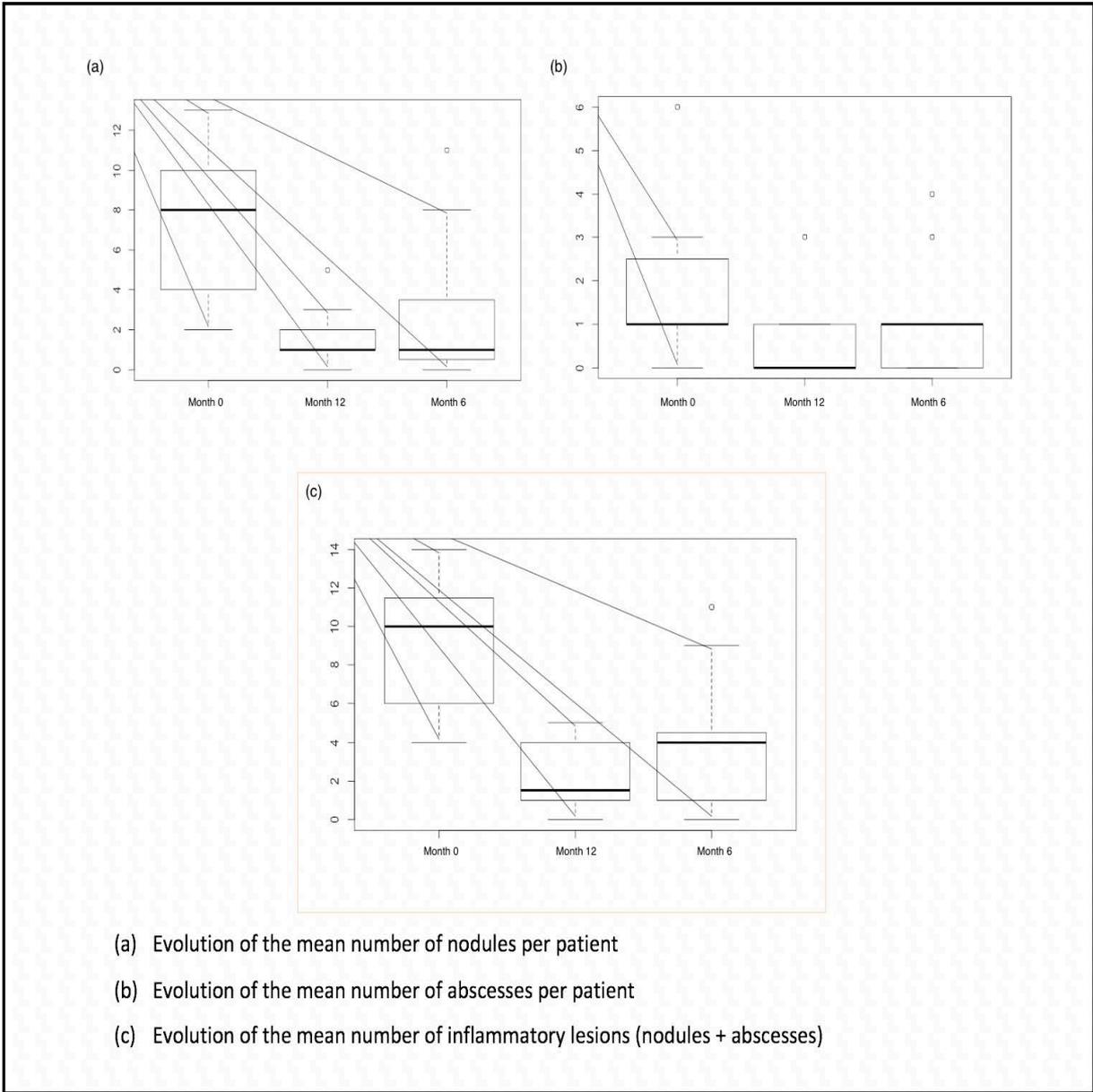
Table 1 - Patient general characteristic

PATIENT	GENDER	AGE (years)	BMI	ACNE HISTORY, GEA score >3	FIRST-DEGREE FAMILY HISTORY OF HS	ACTIVE SMOKING	PROFESSIONAL ACTIVITY	AGE AT DISEASE ONSET	EVOLUTION	Zinc salts	>3 courses of antibiotics	Number of surgeries (incisions/exercises)	Anti-TNF
1	Women	43	34.8	No	No	Yes	Director of a temporary employment agency	42	Permanent	Yes	Yes	2	No
2	Women	56	23.2	No	No	No	Preschool assistant	47	Intermittent	Yes	Yes	0	No
3	Women	32	31.5	No	Yes	Yes	Self-employed	22	Permanent	No	Yes	3	No
4	Man	32	22.5	Yes	Yes	Yes	Interim, restoration	17	Intermittent	No	Yes	0	No
5	Women	36	38.4	No	No	Yes	Sales assistant	24	Permanent	Yes	Yes	4	No
6	Man	33	28.1	No	No	Yes	Sales representative	17	Permanent	Yes	Yes	0	No
7	Man	41	30.7	No	No	No	Chemistry	41	Intermittent	Yes	Yes	0	No
8	Women	25	23	Yes	No	No	Administrative officer	22	Permanent	Yes	Yes	1	Yes
9	Man	44	36.7	No	No	No	Sales representative	22	Intermittent	Yes	Yes	0	No
10	Women	32	23.8	No	No	Yes	Assisting officer	15	Permanent	Yes	Yes	1	No
11	Man	22	20.9	Yes	No	Yes	Marketing and communication	17	Intermittent	Yes	Yes	0	No

Table 2 - Adverse events

Type	Number of patients	Grade (CTCAE)	Time to onset	Duration	Treatment initiated	Study continuation
Abdominal pain	1	I	24h	2 days	Phloroglucinol	Yes
Facial folliculitis	1	I	2 months	2 months	Lymecycline	Yes
Asthenia	1	I	12h	3 months	50% decrease in ustekinumab dose	Yes
Erectile dysfunction	1	II	1 months	11 months	Ustekinumab discontinuation at M12 (grade II)	No

Figure 1- Evolution of the mean number of lesions per patient



(a) Evolution of the mean number of nodules per patient
(b) Evolution of the mean number of abscesses per patient
(c) Evolution of the mean number of inflammatory lesions (nodules + abscesses)

Figure 2- Evolution of the quality of life

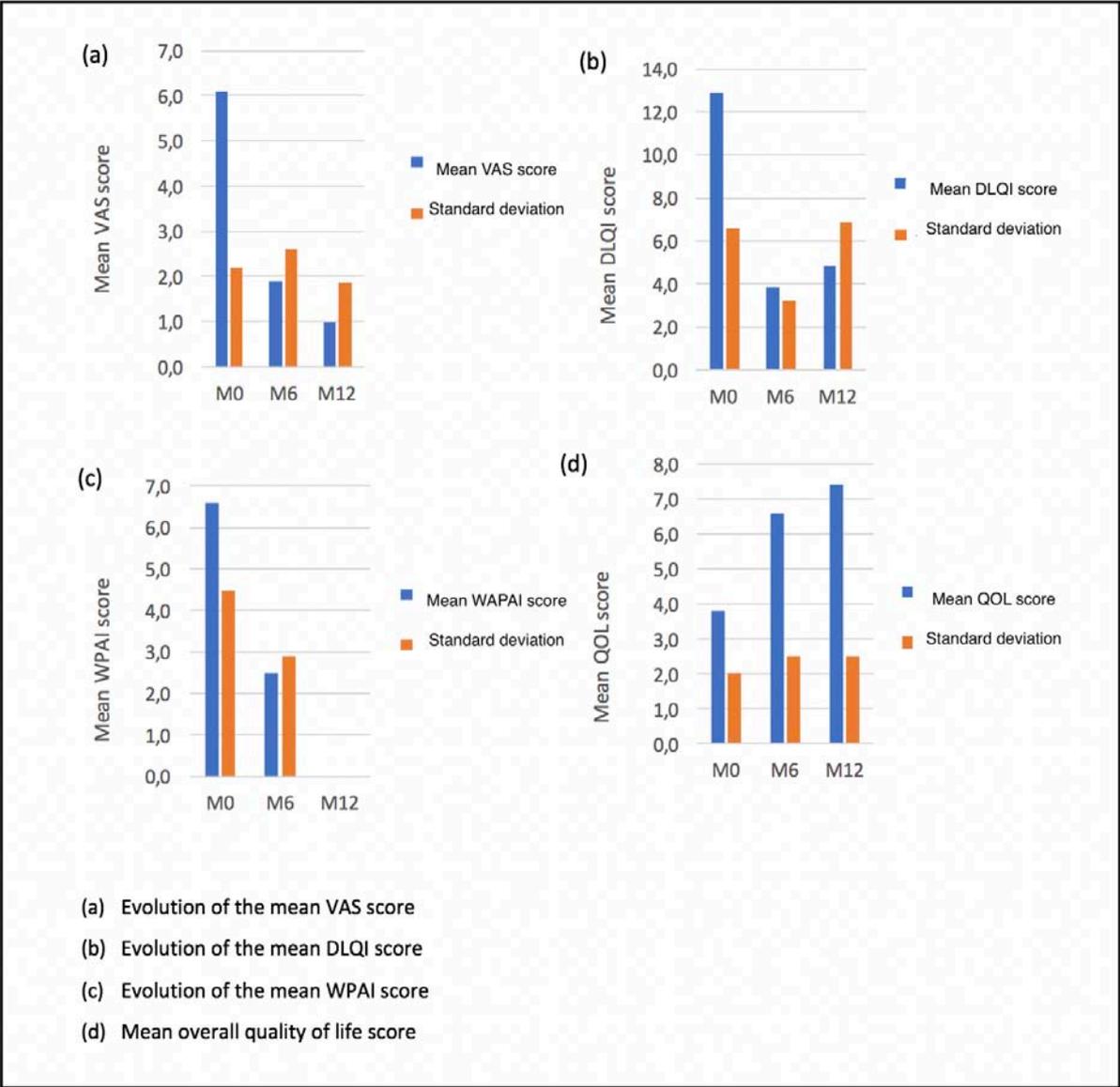


Image 1 - Patient 1 at M0 and then at M12



Image 2 - Patient 2 at M0 and then at M12



Image 3 - Patient 3 at M0 and then at M12



IV - DISCUSSION

A/Apport de notre étude

Notre étude s'est intéressée à un traitement combiné associant l'ustekinumab (anti IL-12/IL-23) et la vitamine D, connue pour activer l'immunité innée, chez 11 patients atteints de maladie de Verneuil stade II ou III de Hurley, en échec des traitements classiques. Il s'agit à notre connaissance de la première étude de ce type dans la littérature.

Sur le plan de la tolérance, nous avons noté 3 effets indésirables grade 1 (27,3%), et 1 effet indésirable grade 2 (9,1%). Les effets indésirables grade 1 étaient une asthénie, des douleurs abdominales, une folliculite du visage. Ces effets étaient comparables à ceux rapportés dans la littérature, avec l'ustekinumab. Un patient a présenté un trouble de l'érection grade 2, invalidant. Le patient a récupéré après arrêt du traitement. Cet effet n'était pas connu antérieurement avec l'administration d'ustekinumab. Dans le cas de notre patient, l'imputabilité intrinsèque au traitement était plausible (I2) selon les critères chronologiques (C2) et séméiologiques (S2). Il a été déclaré à la pharmacovigilance, et l'ustekinumab a été arrêté.

Sous traitement combiné par ustekinumab et vitamine D, notre étude montre une bonne réponse clinique (RC + RP) chez 9 de nos 11 patients avec une diminution significative ($p < 0,05$) de 79,21 % du nombre de lésions inflammatoires, nodules et abcès à M12. Sur le plan de la qualité de vie, on retrouve également une amélioration globale des scores de qualité de vie réalisés chez ces patients, à 6 et 12 mois de l'introduction du traitement. La maladie n'a été aggravée chez aucun patient suite à cette prise en charge thérapeutique.

L'ustekinumab est un anticorps monoclonal IgG1 entièrement humain qui se lie spécifiquement à la sous-unité protéique p40 commune aux cytokines humaines IL-12 et IL-23. Il est actuellement utilisé dans le traitement du psoriasis en plaques, du rhumatisme psoriasique, et de la maladie de Crohn (157,158).

L'ustekinumab inhibe la bioactivité de l'IL-12 et de l'IL-23 humaines en empêchant la p40 de se lier au récepteur protéique IL-12R exprimé à la surface de cellules immunitaires. L'ustekinumab ne peut pas se lier à l'IL-12 ou à l'IL-23 si elles sont préalablement fixées à leurs récepteurs cellulaires de surface IL-12R. IL-12 et IL-23 sont des cytokines hétérodimériques sécrétées par des cellules présentatrices d'antigènes activées telles que les macrophages et les cellules dendritiques. Chacune des cytokines participe aux

fonctions immunitaires. L'IL-12 stimule les cellules natural killer (NK) et conduit à la différenciation des lymphocytes T CD4+ vers le phénotype T helper 1 (Th1), l'IL-23 induit la différenciation en lymphocyte T helper 17 (Th17). Cependant, une anomalie de la régulation des IL-12 et IL-23 a été associée à des maladies à médiation immunitaire, telles que le psoriasis, le rhumatisme psoriasique et la maladie de Crohn. En se fixant à la sous-unité p40 commune aux IL-12 et IL-23, l'ustekinumab peut exercer ses effets cliniques à la fois sur le psoriasis, sur le rhumatisme psoriasique et la maladie de Crohn par inhibition des voies cytokiniques Th1 et Th17, qui occupent une place centrale dans la physiopathologie de ces maladies (157,158).

Dans la littérature, on retrouve quelques données récentes suggérant l'intérêt de cette biothérapie, pour les patients atteints de maladie de Verneuil sévère. En 2011, Gulliver *et al.* a évalué l'effet d'un traitement par ustekinumab chez 3 patients en échec thérapeutique. À 6 mois, un patient présentait une rémission complète de la maladie, un autre était en rémission partielle (145). En 2012, Sharon *et al.* a décrit un cas de maladie de Verneuil sévère résistante aux traitements conventionnels et à deux anti-TNF, avec bonne réponse dès 3 mois de traitement (160). En 2013, Baerveldt publie le cas de 3 patients atteints chacun d'une maladie de Verneuil et d'une autre maladie inflammatoire de peau associée (psoriasis et maladie de Behçet), répondant avec succès à un traitement par ustekinumab (161). En 2014, dans un cas de maladie de Verneuil sévère résistante aux traitements conventionnels et à deux anti-TNF, un traitement par ustekinumab a permis l'arrêt de progression de la maladie dès le début du traitement, une nette amélioration des lésions après 3 mois de traitement, et une rémission complète au bout de 8 mois, maintenue jusqu'au moment de l'écriture, après 18 mois de traitement (162).

Plus récemment, Blok et ses collègues rapportent leur expérience avec l'ustekinumab chez 17 patients atteints de maladie de Verneuil modérée à sévère (19,20). L'étude s'intéressait à la réponse clinique des patients à un traitement par ustekinumab, et également aux facteurs sérologiques prédictif d'une éventuelle réponse au traitement. Une amélioration modérée à importante du score Sartorius a été notée chez 82% des patients à la semaine 40. Aucun biomarqueur n'a été découvert. Les événements indésirables étaient bénins : infections ORL, asthénie, céphalées, urticaire. Ces effets étaient conformes à ceux connus décrits dans la littérature au cours de l'utilisation de l'ustekinumab pour le psoriasis.

La maladie de Verneuil est associée à un déficit de l'immunité innée de la peau. Récemment, il a été mis en évidence le rôle majeur de la vitamine D pour stimuler l'immunité innée de la peau (25,26,90). Une étude montre que 75% des patients atteints de maladie de Verneuil avaient un taux de 25-OH vitamine D <50 nmol/L (24). L'étude de Guillet *et al.* (23) confirme que la maladie de Verneuil est associée à un déficit majeur en vitamine D, corrélé à la sévérité de la maladie. Cette étude suggère que la vitamine D pourrait améliorer considérablement les nodules inflammatoires, probablement en stimulant l'immunité innée de la peau. Notre étude montre la présence d'une carence en vitamine D chez la majorité des patients (73%). Tenant compte de ces résultats, nous avons choisi d'administrer la vitamine D chez tous les patients de notre étude, carencés ou non. Le taux de bonne réponse des patients de notre étude peut amener à discuter l'hypothèse d'une potentialisation de la réponse à l'anti IL12-13 par l'ajout de la vitamine D, chez les patients atteints de la maladie de Verneuil.

Au total, notre étude conforte les données actuelles de la littérature sur le potentiel prometteur de l'ustekinumab dans la maladie de Verneuil modérée à sévère. La supplémentation concomitante en vitamine D pourrait potentialiser son action, par le rôle primordial qu'elle joue dans la régulation de l'immunité innée.

B/ Limites de notre étude

Cette étude présente néanmoins des limites. En effet, il s'agit d'une étude descriptive, non contrôlée, rétrospective, portant sur un faible effectif de patients. Elle conforte cependant les données de la littérature concernant l'utilisation de l'ustekinumab et de la vitamine D dans la maladie de Verneuil, et met en avant l'intérêt d'une étude de phase II sur ce sujet. Une étude comparant l'efficacité de l'ustekinumab avec ou sans vitamine D pourrait être également intéressante.

Il existe probablement dans notre étude un biais de mémorisation lié aux questions portant sur l'évaluation de la douleur et de la qualité de vie (définition de l'EVA sur les 6 derniers mois, nombre de poussées douloureuses, nombre de jours douloureux par mois ...).

Enfin, une dernière limite de notre étude réside dans la difficulté des méthodes d'évaluation d'une telle maladie. En effet, on peut imaginer que le décompte des lésions inflammatoires peut être examinateur-dépendant. Pour cela, nous avons évalué les lésions par fiches de suivi du décompte des lésions détaillées, ainsi que par support photographiques. On sait que l'utilisation des échelles de scores dans cette maladie est exigeante et peu réalisée en pratique. Ainsi, le développement d'outils d'évaluation cliniques plus standardisés et accessibles à tous pourrait être une autre piste de réflexion dans l'amélioration de la prise en charge de cette maladie.

V - CONCLUSION

La maladie de Verneuil est une maladie inflammatoire chronique et récurrente qui provoque des lésions délabrantes dans les régions riches en glandes sudoripares apocrines. Son étiologie et sa pathogénèse sont de mieux en mieux connues. Elle est considérée comme une maladie multifactorielle dans laquelle le système immunitaire joue un rôle important.

La prise en charge de la maladie de Verneuil doit être adaptée à la gravité de l'atteinte selon la classification de Hurley. Comme aucun traitement spécifique n'est disponible, une large gamme d'options thérapeutiques est utilisée avec des résultats très variables. Nous sommes encore au début de l'amélioration de la prise en charge thérapeutique dans cette maladie chronique, pour laquelle il existe un besoin évident de traitement de fond efficace, avec de meilleurs niveaux de preuve.

Notre étude montre que l'ustekinumab en association avec la vitamine D peut représenter une alternative dans le traitement de la maladie de Verneuil modérée à sévère. Elle conforte les données actuelles de la littérature sur le potentiel prometteur de l'ustekinumab dans la maladie de Verneuil modérée à sévère. La supplémentation concomitante en vitamine D pourrait potentialiser son action, par le rôle primordial qu'elle joue dans la régulation de l'immunité innée.

La bonne tolérance de l'association ainsi que les réponses cliniques obtenues soulignent l'intérêt d'une étude multicentrique sur un plus grand nombre de patients comparant cette association à l'adalimumab.

VI - BIBLIOGRAPHIE

1. Jemec GBE. Clinical practice. Hidradenitis suppurativa. *N Engl J Med*. 12 janv 2012;366(2):158-64.
2. Patel ZS, Hoffman LK, Buse DC, Grinberg AS, Afifi L, Cohen SR, et al. Pain, Psychological Comorbidities, Disability, and Impaired Quality of Life in Hidradenitis Suppurativa. *Curr Pain Headache Rep*. 1 nov 2017;21(12):49.
3. Kirby JS, Butt M, Esmann S, Jemec GBE. Association of Resilience With Depression and Health-Related Quality of Life for Patients With Hidradenitis Suppurativa. *JAMA Dermatol*. 8 nov 2017;
4. Ingram JR, Jenkins-Jones S, Knipe DW, Morgan CLI, Cannings-John R, Piguet V. Population-based Clinical Practice Research Datalink study using algorithm modelling to identify the true burden of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 1 nov 2017;
5. Cosmatos I, Matcho A, Weinstein R, Montgomery MO, Stang P. Analysis of patient claims data to determine the prevalence of hidradenitis suppurativa in the United States. *J Am Acad Dermatol*. mars 2013;68(3):412-9.
6. Shahi V, Alikhan A, Vazquez BG, Weaver AL, Davis MD. Prevalence of hidradenitis suppurativa: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Dermatol Basel Switz*. 2014;229(2):154-8.
7. Vazquez BG, Alikhan A, Weaver AL, Wetter DA, Davis MD. Incidence of hidradenitis suppurativa and associated factors: a population-based study of Olmsted County, Minnesota. *J Invest Dermatol*. janv 2013;133(1):97-103.
8. Saunte DM, Boer J, Stratigos A, Szepietowski JC, Hamzavi I, Kim KH, et al. Diagnostic delay in hidradenitis suppurativa is a global problem. *Br J Dermatol*. déc 2015;173(6):1546-9.
9. Prens E, Deckers I. Pathophysiology of hidradenitis suppurativa: An update. *J Am Acad Dermatol*. nov 2015;73(5 Suppl 1):S8-11.
10. Miskinyte S, Nassif A, Merabtene F, Ungeheuer M-N, Join-Lambert O, Jais J-P, et al. Nicastrin mutations in French families with hidradenitis suppurativa. *J Invest Dermatol*. juin 2012;132(6):1728-30.
11. Frew JW, Vekic DA, Woods J, Cains GD. A systematic review and critical evaluation of reported pathogenic sequence variants in hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. oct 2017;177(4):987-98.
12. Fimmel S, Zouboulis CC. Comorbidities of hidradenitis suppurativa (acne inversa). *Dermatoendocrinol*. janv 2010;2(1):9-16.

13. Micheletti R. Tobacco smoking and hidradenitis suppurativa: associated disease and an important modifiable risk factor. *Br J Dermatol.* mars 2018;178(3):587-8.
14. Zouboulis CC, Desai N, Emtestam L, Hunger RE, Ioannides D, Juhász I, et al. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* avr 2015;29(4):619-44.
15. Rambhatla PV, Lim HW, Hamzavi I. A systematic review of treatments for hidradenitis suppurativa. *Arch Dermatol.* avr 2012;148(4):439-46.
16. Shanmugam VK, Zaman NM, McNish S, Hant FN. Review of Current Immunologic Therapies for Hidradenitis Suppurativa. *Int J Rheumatol.* 2017;2017:8018192.
17. Maarouf M, Clark AK, Lee DE, Shi VY. Targeted Treatments for Hidradenitis Suppurativa: A Review of the Current Literature and Ongoing Clinical Trials. *J Dermatol Treat.* 3 nov 2017;1-31.
18. Blok JL, van Hattem S, Jonkman MF, Horváth B. Systemic therapy with immunosuppressive agents and retinoids in hidradenitis suppurativa: a systematic review. *Br J Dermatol.* févr 2013;168(2):243-52.
19. Blok JL, Li K, Brodmerkel C, Horvátovich P, Jonkman MF, Horváth B. Ustekinumab in hidradenitis suppurativa: clinical results and a search for potential biomarkers in serum. *Br J Dermatol.* avr 2016;174(4):839-46.
20. Eisen DB. Ustekinumab, another biologic with potential to help patients with hidradenitis suppurativa? *Br J Dermatol.* avr 2016;174(4):718-9.
21. Kelly G, Sweeney CM, Tobin A-M, Kirby B. Hidradenitis suppurativa: the role of immune dysregulation. *Int J Dermatol.* oct 2014;53(10):1186-96.
22. Dréno B, Khammari A, Brocard A, Moyse D, Blouin E, Guillet G, et al. Hidradenitis suppurativa: the role of deficient cutaneous innate immunity. *Arch Dermatol.* févr 2012;148(2):182-6.
23. Guillet A, Brocard A, Bach Ngohou K, Graveline N, Leloup A-G, Ali D, et al. Verneuil's disease, innate immunity and vitamin D: a pilot study. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* juill 2015;29(7):1347-53.
24. Kelly G, Sweeney CM, Fitzgerald R, O'Keane MP, Kilbane M, Lally A, et al. Vitamin D status in hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* juin 2014;170(6):1379-80.
25. Dombrowski Y, Peric M, Koglin S, Ruzicka T, Schaubert J. Control of cutaneous antimicrobial peptides by vitamin D3. *Arch Dermatol Res.* août 2010;302(6):401-8.

26. Antal AS, Dombrowski Y, Koglin S, Ruzicka T, Schaubert J. Impact of vitamin D3 on cutaneous immunity and antimicrobial peptide expression. *Dermatoendocrinol.* janv 2011;3(1):18-22.
27. Revuz J. Hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* sept 2009;23(9):985-98.
28. Revuz JE, Canoui-Poitaine 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.
29. Kurzen H, Kurokawa I, Jemec GBE, Emtestam L, Sellheyer K, Giamarellos-Bourboulis EJ, et al. What causes hidradenitis suppurativa? *Exp Dermatol.* mai 2008;17(5):455-6; discussion 457-472.
30. Shlyankevich J, Chen AJ, Kim GE, Kimball AB. Hidradenitis suppurativa is a systemic disease with substantial comorbidity burden: a chart-verified case-control analysis. *J Am Acad Dermatol.* déc 2014;71(6):1144-50.
31. Jemec GBE, Kimball AB. Hidradenitis suppurativa: Epidemiology and scope of the problem. *J Am Acad Dermatol.* nov 2015;73(5 Suppl 1):S4-7.
32. Meixner D, Schneider S, Krause M, Sterry W. Acne inversa. *J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG.* mars 2008;6(3):189-96.
33. Palmer RA, Keefe M. Early-onset hidradenitis suppurativa. *Clin Exp Dermatol.* sept 2001;26(6):501-3.
34. Scheinfeld N. An atlas of the morphological manifestations of hidradenitis suppurativa. *Dermatol Online J.* 16 avr 2014;20(4):22373.
35. von der Werth JM, Williams HC. The natural history of hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* sept 2000;14(5):389-92.
36. Baughman SM, Cespedes RD. Unusual presentation of hidradenitis suppurativa with massive enlargement of penis. *Urology.* août 2004;64(2):377-8.
37. Syed ZU, Hamzavi IH. Atypical hidradenitis suppurativa involving the posterior neck and occiput. *Arch Dermatol.* nov 2011;147(11):1343-4.
38. Jain S, Sardana K, Garg VK, Sinha S. Hidradenitis suppurativa involving the preauricular region: an unusual location. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* avr 2012;78(2):229.
39. de Winter K, van der Zee HH, Prens EP. Is mechanical stress an important pathogenic factor in hidradenitis suppurativa? *Exp Dermatol.* mars 2012;21(3):176-7.

40. Zouboulis CC, Del Marmol V, Mrowietz U, Prens EP, Tzellos T, Jemec GBE. Hidradenitis Suppurativa/Acne Inversa: Criteria for Diagnosis, Severity Assessment, Classification and Disease Evaluation. *Dermatol Basel Switz.* 2015;231(2):184-90.
41. Loget J, Saint-Martin C, Guillem P, Kanagaratnam L, Becherel P-A, Nassif A, et al. [Misdiagnosis of hidradenitis suppurativa continues to be a major issue. The R-ENS Verneuil study]. *Ann Dermatol Venereol.* 25 avr 2018;
42. Revuz J. [Modifications to the Sartorius score and instructions for evaluating the severity of suppurative hidradenitis]. *Ann Dermatol Venereol.* févr 2007;134(2):173-4.
43. Revuz J. [Clinical evaluation of the severity of hidradenitis suppurativa]. *Ann Dermatol Venereol.* déc 2015;142(12):729-35.
44. Sartorius K, Emtestam L, Jemec GBE, Lapins J. Objective scoring of hidradenitis suppurativa reflecting the role of tobacco smoking and obesity. *Br J Dermatol.* oct 2009;161(4):831-9.
45. Sartorius K, Lapins J, Emtestam L, Jemec GBE. Suggestions for uniform outcome variables when reporting treatment effects in hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* juill 2003;149(1):211-3.
46. Grant A, Gonzalez T, Montgomery MO, Cardenas V, Kerdel FA. Infliximab therapy for patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *J Am Acad Dermatol.* févr 2010;62(2):205-17.
47. Amano M, Grant A, Kerdel FA. A prospective open-label clinical trial of adalimumab for the treatment of hidradenitis suppurativa. *Int J Dermatol.* août 2010;49(8):950-5.
48. Kimball AB, Kerdel F, Adams D, Mrowietz U, Gelfand JM, Gniadecki R, et al. Adalimumab for the treatment of moderate to severe Hidradenitis suppurativa: a parallel randomized trial. *Ann Intern Med.* 18 déc 2012;157(12):846-55.
49. Kimball AB, Sobell JM, Zouboulis CC, Gu Y, Williams DA, Sundaram M, et al. HiSCR (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response): a novel clinical endpoint to evaluate therapeutic outcomes in patients with hidradenitis suppurativa from the placebo-controlled portion of a phase 2 adalimumab study. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* juin 2016;30(6):989-94.
50. Canoui-Poitrine F, Revuz JE, Wolkenstein P, Viallette C, Gabison G, Pouget F, et al. Clinical characteristics of a series of 302 French patients with hidradenitis suppurativa, with an analysis of factors associated with disease severity. *J Am Acad Dermatol.* juill 2009;61(1):51-7.

51. Lavogiez C, Delaporte E, Darras-Vercambre S, Martin De Lassalle E, Castillo C, Mirabel X, et al. Clinicopathological study of 13 cases of squamous cell carcinoma complicating hidradenitis suppurativa. *Dermatol Basel Switz.* 2010;220(2):147-53.
52. Wortsman X, Revuz J, Jemec GBE. Lymph nodes in hidradenitis suppurativa. *Dermatol Basel Switz.* 2009;219(1):22-4.
53. Girouard SD, Falk RH, Rennke HG, Merola JF. Hidradenitis suppurativa resulting in systemic amyloid A amyloidosis: a case report and review of the literature. *Dermatol Online J.* 15 janv 2012;18(1):2.
54. Matusiak L, Bieniek A, Szepietowski JC. Psychophysical aspects of hidradenitis suppurativa. *Acta Derm Venereol.* mai 2010;90(3):264-8.
55. Onderdijk AJ, van der Zee HH, Esmann S, Lophaven S, Dufour DN, Jemec GBE, et al. Depression in patients with hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* avr 2013;27(4):473-8.
56. von der Werth JM, Jemec GB. Morbidity in patients with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* avr 2001;144(4):809-13.
57. Jemec GB, Heidenheim M, Nielsen NH. Hidradenitis suppurativa--characteristics and consequences. *Clin Exp Dermatol.* nov 1996;21(6):419-23.
58. Matusiak Ł. Profound consequences of hidradenitis suppurativa: a review. *Br J Dermatol.* 9 mai 2018;
59. Matusiak Ł, Bieniek A, Szepietowski JC. Hidradenitis suppurativa markedly decreases quality of life and professional activity. *J Am Acad Dermatol.* avr 2010;62(4):706-8, 708.e1.
60. Vangipuram R, Vaidya T, Jandarov R, Alikhan A. Factors Contributing to Depression and Chronic Pain in Patients with Hidradenitis Suppurativa: Results from a Single-Center Retrospective Review. *Dermatol Basel Switz.* 2016;232(6):692-5.
61. Thorlacius L, Cohen AD, Gislason GH, Jemec GBE, Egeberg A. Increased Suicide Risk in Patients with Hidradenitis Suppurativa. *J Invest Dermatol.* janv 2018;138(1):52-7.
62. Shavit E, Dreiherr J, Freud T, Halevy S, Vinker S, Cohen AD. Psychiatric comorbidities in 3207 patients with hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* févr 2015;29(2):371-6.
63. Janse IC, Deckers IE, van der Maten AD, Evers AWM, Boer J, van der Zee HH, et al. Sexual health and quality of life are impaired in hidradenitis suppurativa: a multicentre cross-sectional study. *Br J Dermatol.* avr 2017;176(4):1042-7.

64. Sampogna F, Abeni D, Gieler U, Tomas-Aragones L, Lien L, Titeca G, et al. Impairment of Sexual Life in 3,485 Dermatological Outpatients From a Multicentre Study in 13 European Countries. *Acta Derm Venereol.* 6 avr 2017;97(4):478-82.
65. Kromann CB, Deckers IE, Esmann S, Boer J, Prens EP, Jemec GBE. Risk factors, clinical course and long-term prognosis in hidradenitis suppurativa: a cross-sectional study. *Br J Dermatol.* oct 2014;171(4):819-24.
66. Miller IM, McAndrew RJ, Hamzavi I. Prevalence, Risk Factors, and Comorbidities of Hidradenitis Suppurativa. *Dermatol Clin.* janv 2016;34(1):7-16.
67. Cohen L, Fathallah N, Pommaret E, de Parades V, Cosnes J. [Crohn's disease and hidradenitis suppurativa: An announced crisis?]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. août 2017;46(7-8 Pt 1):777-8.
68. Kamal N, Cohen BL, Buche S, Delaporte E, Colombel J-F. Features of Patients With Crohn's Disease and Hidradenitis Suppurativa. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* janv 2016;14(1):71-9.
69. Richette P, Molto A, Viguiet M, Dawidowicz K, Hayem G, Nassif A, et al. Hidradenitis suppurativa associated with spondyloarthritis -- results from a multicenter national prospective study. *J Rheumatol.* mars 2014;41(3):490-4.
70. Dermatologue P. Maladies associées – ResoVerneuil [Internet]. [cité 15 mai 2018]. Disponible sur: <http://www.resoverneuil.fr/maladies-associees/>
71. Vinkel C, Thomsen SF. Autoinflammatory syndromes associated with hidradenitis suppurativa and/or acne. *Int J Dermatol.* août 2017;56(8):811-8.
72. 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.
73. Steinhoff JP, Cilursu A, Falasca GF, Guzman L, Reginato AJ. A study of musculoskeletal manifestations in 12 patients with SAPHO syndrome. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis.* févr 2002;8(1):13-22.
74. 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.
75. Marzano AV, Trevisan V, Gattorno M, Ceccherini I, De Simone C, Crosti C. Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, acne, and hidradenitis suppurativa (PAPASH): a new autoinflammatory syndrome associated with a novel mutation of the PSTPIP1 gene. *JAMA Dermatol.* juin 2013;149(6):762-4.

76. Dessinioti C, Katsambas A, Antoniou C. Hidradenitis suppurativa (acne inversa) as a systemic disease. *Clin Dermatol.* juin 2014;32(3):397-408.
77. Shelley WB, Cahn MM. The pathogenesis of hidradenitis suppurativa in man; experimental and histologic observations. *AMA Arch Dermatol.* déc 1955;72(6):562-5.
78. Yu CC, Cook MG. Hidradenitis suppurativa: a disease of follicular epithelium, rather than apocrine glands. *Br J Dermatol.* juin 1990;122(6):763-9.
79. Jemec GB, Hansen U. Histology of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol.* juin 1996;34(6):994-9.
80. Kamp S, Fiehn AM, Stenderup K, Rosada C, Pakkenberg B, Kemp K, et al. Hidradenitis suppurativa: a disease of the absent sebaceous gland? Sebaceous gland number and volume are significantly reduced in uninvolved hair follicles from patients with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* mai 2011;164(5):1017-22.
81. von Laffert M, Stadie V, Wohlrab J, Marsch WC. Hidradenitis suppurativa/acne inversa: bilocated epithelial hyperplasia with very different sequelae. *Br J Dermatol.* févr 2011;164(2):367-71.
82. van der Zee HH, de Ruyter L, Boer J, van den Broecke DG, den Hollander JC, Laman JD, et al. Alterations in leucocyte subsets and histomorphology in normal-appearing perilesional skin and early and chronic hidradenitis suppurativa lesions. *Br J Dermatol.* janv 2012;166(1):98-106.
83. Gao M, Wang P-G, Cui Y, Yang S, Zhang Y-H, Lin D, et al. Inversa acne (hidradenitis suppurativa): a case report and identification of the locus at chromosome 1p21.1-1q25.3. *J Invest Dermatol.* juin 2006;126(6):1302-6.
84. Wang B, Yang W, Wen W, Sun J, Su B, Liu B, et al. Gamma-secretase gene mutations in familial acne inversa. *Science.* 19 nov 2010;330(6007):1065.
85. Nomura Y, Nomura T, Sakai K, Sasaki K, Ohguchi Y, Mizuno O, et al. A novel splice site mutation in NCSTN underlies a Japanese family with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* janv 2013;168(1):206-9.
86. Pink AE, Simpson MA, Desai N, Trembath RC, Barker JNW. γ -Secretase mutations in hidradenitis suppurativa: new insights into disease pathogenesis. *J Invest Dermatol.* mars 2013;133(3):601-7.
87. Pink AE, Simpson MA, Brice GW, Smith CH, Desai N, Mortimer PS, et al. PSENEN and NCSTN mutations in familial hidradenitis suppurativa (Acne Inversa). *J Invest Dermatol.* juill 2011;131(7):1568-70.

88. Melnik BC, Plewig G. Impaired Notch-MKP-1 signalling in hidradenitis suppurativa: an approach to pathogenesis by evidence from translational biology. *Exp Dermatol.* mars 2013;22(3):172-7.
89. Rangarajan A, Talora C, Okuyama R, Nicolas M, Mammucari C, Oh H, et al. Notch signaling is a direct determinant of keratinocyte growth arrest and entry into differentiation. *EMBO J.* 2 juill 2001;20(13):3427-36.
90. Dréno B, Khammari A, Brocard A, Moyse D, Blouin E, Guillet G, et al. Hidradenitis suppurativa: the role of deficient cutaneous innate immunity. *Arch Dermatol.* févr 2012;148(2):182-6.
91. Giamarellos-Bourboulis EJ, Antonopoulou A, Petropoulou C, Mouktaroudi M, Spyridaki E, Baziaka F, et al. Altered innate and adaptive immune responses in patients with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* janv 2007;156(1):51-6.
92. Lapins J, Asman B, Gustafsson A, Bergström K, Emtestam L. Neutrophil-related host response in hidradenitis suppurativa: a pilot study in patients with inactive disease. *Acta Derm Venereol.* mai 2001;81(2):96-9.
93. Emelianov VU, Bechara FG, Gläser R, Langan EA, Taungjaruwina WM, Schröder JM, et al. Immunohistological pointers to a possible role for excessive cathelicidin (LL-37) expression by apocrine sweat glands in the pathogenesis of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *Br J Dermatol.* mai 2012;166(5):1023-34.
94. Schlapbach C, Yawalkar N, Hunger RE. Human beta-defensin-2 and psoriasin are overexpressed in lesions of acne inversa. *J Am Acad Dermatol.* juill 2009;61(1):58-65.
95. Hofmann SC, Saborowski V, Lange S, Kern WV, Bruckner-Tuderman L, Rieg S. Expression of innate defense antimicrobial peptides in hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol.* juin 2012;66(6):966-74.
96. van der Zee HH, de Ruyter L, van den Broecke DG, Dik WA, Laman JD, Prens EP. Elevated levels of tumour necrosis factor (TNF)- α , interleukin (IL)-1 β and IL-10 in hidradenitis suppurativa skin: a rationale for targeting TNF- α and IL-1 β . *Br J Dermatol.* juin 2011;164(6):1292-8.
97. Wolk K, Warszawska K, Hoeflich C, Witte E, Schneider-Burrus S, Witte K, et al. Deficiency of IL-22 contributes to a chronic inflammatory disease: pathogenetic mechanisms in acne inversa. *J Immunol Baltim Md 1950.* 15 janv 2011;186(2):1228-39.
98. Kelly G, Hughes R, McGarry T, van den Born M, Adamzik K, Fitzgerald R, et al. Dysregulated cytokine expression in lesional and nonlesional skin in hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* déc 2015;173(6):1431-9.

99. Schlapbach C, Hänni T, Yawalkar N, Hunger RE. Expression of the IL-23/Th17 pathway in lesions of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol.* oct 2011;65(4):790-8.
100. Nikolakis G, Join-Lambert O, Karagiannidis I, Guet-Revillet H, Zouboulis CC, Nassif A. Bacteriology of hidradenitis suppurativa/acne inversa: A review. *J Am Acad Dermatol.* nov 2015;73(5 Suppl 1):S12-18.
101. Sartorius K, Killasli H, Oprica C, Sullivan A, Lapins J. Bacteriology of hidradenitis suppurativa exacerbations and deep tissue cultures obtained during carbon dioxide laser treatment. *Br J Dermatol.* avr 2012;166(4):879-83.
102. Ring HC, Bay L, Kallenbach K, Miller IM, Prens E, Saunte DM, et al. Normal Skin Microbiota is Altered in Pre-clinical Hidradenitis Suppurativa. *Acta Derm Venereol.* 8 févr 2017;97(2):208-13.
103. Tzellos T, Zouboulis CC, Gulliver W, Cohen AD, Wolkenstein P, Jemec GBE. Cardiovascular disease risk factors in patients with hidradenitis suppurativa: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Br J Dermatol.* nov 2015;173(5):1142-55.
104. Shalom G, Freud T, Harman-Boehm I, Polishchuk I, Cohen AD. Hidradenitis suppurativa and metabolic syndrome: a comparative cross-sectional study of 3207 patients. *Br J Dermatol.* août 2015;173(2):464-70.
105. Kromann CB, Ibler KS, Kristiansen VB, Jemec GBE. The influence of body weight on the prevalence and severity of hidradenitis suppurativa. *Acta Derm Venereol.* sept 2014;94(5):553-7.
106. Garg A, Papagermanos V, Midura M, Strunk A. Incidence of hidradenitis suppurativa among tobacco smokers: a population-based retrospective analysis in the U.S.A. *Br J Dermatol.* mars 2018;178(3):709-14.
107. Riis PT, Ring HC, Themstrup L, Jemec GB. The Role of Androgens and Estrogens in Hidradenitis Suppurativa - A Systematic Review. *Acta Dermatovenerol Croat ADC.* déc 2016;24(4):239-49.
108. Miller IM, Vinding G, Sørensen HA, Rytgaard H, Mogensen UB, Ellervik C, et al. Thyroid function in hidradenitis suppurativa: a population-based cross-sectional study from Denmark. *Clin Exp Dermatol.* 21 mai 2018;
109. Boer J, Jemec GBE. Resorcinol peels as a possible self-treatment of painful nodules in hidradenitis suppurativa. *Clin Exp Dermatol.* janv 2010;35(1):36-40.
110. Clemmensen OJ. Topical treatment of hidradenitis suppurativa with clindamycin. *Int J Dermatol.* juin 1983;22(5):325-8.

111. Ochi H, Tan LC, Oon HH. The effect of oral clindamycin and rifampicin combination therapy in patients with hidradenitis suppurativa in Singapore. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2018;11:37-9.
112. Dessinioti C, Zisimou C, Tzanetakou V, Stratigos A, Antoniou C. Oral clindamycin and rifampicin combination therapy for hidradenitis suppurativa: a prospective study and 1-year follow-up. *Clin Exp Dermatol*. déc 2016;41(8):852-7.
113. Gener G, Canoui-Poitrine F, Revuz JE, Faye O, Poli F, Gabison G, et al. Combination therapy with clindamycin and rifampicin for hidradenitis suppurativa: a series of 116 consecutive patients. *Dermatol Basel Switz*. 2009;219(2):148-54.
114. van der Zee HH, Boer J, Prens EP, Jemec GBE. The effect of combined treatment with oral clindamycin and oral rifampicin in patients with hidradenitis suppurativa. *Dermatol Basel Switz*. 2009;219(2):143-7.
115. Jemec GB, Wendelboe P. Topical clindamycin versus systemic tetracycline in the treatment of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. déc 1998;39(6):971-4.
116. Yazdanyar S, Boer J, Ingvarsson G, Szepietowski JC, Jemec GBE. Dapsone therapy for hidradenitis suppurativa: a series of 24 patients. *Dermatol Basel Switz*. 2011;222(4):342-6.
117. Kaur MR, Lewis HM. Hidradenitis suppurativa treated with dapsone: A case series of five patients. *J Dermatol Treat*. 2006;17(4):211-3.
118. Rose RF, Goodfield MJD, Clark SM. Treatment of recalcitrant hidradenitis suppurativa with oral ciclosporin. *Clin Exp Dermatol*. janv 2006;31(1):154-5.
119. Buckley DA, Rogers S. Cyclosporin-responsive hidradenitis suppurativa. *J R Soc Med*. mai 1995;88(5):289P-290P.
120. van der Zee HH, Prens EP. The anti-inflammatory drug colchicine lacks efficacy in hidradenitis suppurativa. *Dermatol Basel Switz*. 2011;223(2):169-73.
121. Jemec GBE. Methotrexate is of limited value in the treatment of hidradenitis suppurativa. *Clin Exp Dermatol*. sept 2002;27(6):528-9.
122. Boer J, van Gemert MJ. Long-term results of isotretinoin in the treatment of 68 patients with hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. janv 1999;40(1):73-6.
123. Soria A, Canoui-Poitrine F, Wolkenstein P, Poli F, Gabison G, Pouget F, et al. Absence of efficacy of oral isotretinoin in hidradenitis suppurativa: a retrospective study based on patients' outcome assessment. *Dermatol Basel Switz*. 2009;218(2):134-5.
124. Boer J, Nazary M. Long-term results of acitretin therapy for hidradenitis suppurativa. Is acne inversa also a misnomer? *Br J Dermatol*. janv 2011;164(1):170-5.

125. Matusiak L, Bieniek A, Szepietowski JC. Acitretin treatment for hidradenitis suppurativa: a prospective series of 17 patients. *Br J Dermatol.* juill 2014;171(1):170-4.
126. Sawers RS, Randall VA, Ebling FJ. Control of hidradenitis suppurativa in women using combined antiandrogen (cyproterone acetate) and oestrogen therapy. *Br J Dermatol.* sept 1986;115(3):269-74.
127. Stellon AJ, Wakeling M. Hidradenitis suppurativa associated with use of oral contraceptives. *BMJ.* 7 janv 1989;298(6665):28-9.
128. Mortimer PS, Dawber RP, Gales MA, Moore RA. A double-blind controlled cross-over trial of cyproterone acetate in females with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* sept 1986;115(3):263-8.
129. Brocard A, Dréno B. Innate immunity: a crucial target for zinc in the treatment of inflammatory dermatosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* oct 2011;25(10):1146-52.
130. Feito-Rodríguez M, Sendagorta-Cudós E, Herranz-Pinto P, de Lucas-Laguna R. Prepubertal hidradenitis suppurativa successfully treated with botulinum toxin A. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al.* août 2009;35(8):1300-2.
131. O'Reilly DJ, Pleat JM, Richards AM. Treatment of hidradenitis suppurativa with botulinum toxin A. *Plast Reconstr Surg.* oct 2005;116(5):1575-6.
132. Goo B, Chung HJ, Chung WG, Chung KY. Intramuscular immunoglobulin for recalcitrant suppurative diseases of the skin: a retrospective review of 63 cases. *Br J Dermatol.* sept 2007;157(3):563-8.
133. John H, Manoloudakis N, Stephen Sinclair J. A systematic review of the use of lasers for the treatment of hidradenitis suppurativa. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg JPRAS.* oct 2016;69(10):1374-81.
134. Finley EM, Ratz JL. Treatment of hidradenitis suppurativa with carbon dioxide laser excision and second-intention healing. *J Am Acad Dermatol.* mars 1996;34(3):465-9.
135. Hazen PG, Hazen BP. Hidradenitis suppurativa: successful treatment using carbon dioxide laser excision and marsupialization. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al.* févr 2010;36(2):208-13.
136. Scheinfeld N. The use of photodynamic therapy to treat hidradenitis suppurativa a review and critical analysis. *Dermatol Online J.* 15 janv 2015;21(1).
137. Seyed Jafari SM, Knüsel E, Cazzaniga S, Hunger RE. A Retrospective Cohort Study on Patients with Hidradenitis Suppurativa. *Dermatol Basel Switz.* 14 mai 2018;1-8.

138. Mandal A, Watson J. Experience with different treatment modules in hidradenitis suppurativa: a study of 106 cases. *Surg J R Coll Surg Edinb Irel.* févr 2005;3(1):23-6.
139. Shaughnessy DM, Greminger RR, Margolis IB, Davis WC. Hidradenitis suppurativa. A plea for early operative treatment. *JAMA.* 16 oct 1972;222(3):320-1.
140. Deckers IE, Dahi Y, van der Zee HH, Prens EP. Hidradenitis suppurativa treated with wide excision and second intention healing: a meaningful local cure rate after 253 procedures. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* mars 2018;32(3):459-62.
141. Rompel R, Petres J. Long-term results of wide surgical excision in 106 patients with hidradenitis suppurativa. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al.* juill 2000;26(7):638-43.
142. Saunte DML, Jemec GBE. Hidradenitis Suppurativa: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA.* 28 nov 2017;318(20):2019-32.
143. Kimball AB, Okun MM, Williams DA, Gottlieb AB, Papp KA, Zouboulis CC, et al. Two Phase 3 Trials of Adalimumab for Hidradenitis Suppurativa. *N Engl J Med.* 4 août 2016;375(5):422-34.
144. Zouboulis CC, Okun MM, Prens EP, Gniadecki R, Foley PA, Lynde C, et al. Long-term adalimumab efficacy in patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa/acne inversa: 3-year results of a phase 3 open-label extension study. *J Am Acad Dermatol.* 31 mai 2018;
145. Kimball AB, Sundaram M, Shields AL, Hudgens S, Okun M, Foley C, et al. Adalimumab Alleviates Skin Pain in Patients with Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa: Secondary Efficacy Results from the PIONEER I and PIONEER II Randomized Controlled Trials. *J Am Acad Dermatol.* 19 mai 2018;
146. Delage M, Samimi M, Atlan M, Machet L, Lorette G, Maruani A. Efficacy of infliximab for hidradenitis suppurativa: assessment of clinical and biological inflammatory markers. *Acta Derm Venereol.* mars 2011;91(2):169-71.
147. Giamarellos-Bourboulis EJ, Pelekanou E, Antonopoulou A, Petropoulou H, Baziaka F, Karagianni V, et al. An open-label phase II study of the safety and efficacy of etanercept for the therapy of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* mars 2008;158(3):567-72.
148. Lee RA, Dommasch E, Treat J, Sciacca-Kirby J, Chachkin S, Williams J, et al. A prospective clinical trial of open-label etanercept for the treatment of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol.* avr 2009;60(4):565-73.

149. Pelekanou A, Kanni T, Savva A, Mouktaroudi M, Raftogiannis M, Kotsaki A, et al. Long-term efficacy of etanercept in hidradenitis suppurativa: results from an open-label phase II prospective trial. *Exp Dermatol.* juin 2010;19(6):538-40.
150. Tzanetakou V, Kanni T, Giatrakou S, Katoulis A, Papadavid E, Netea MG, et al. Safety and Efficacy of Anakinra in Severe Hidradenitis Suppurativa: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* janv 2016;152(1):52-9.
151. Matusiak Ł, Szczęch J, Bieniek A, Nowicka-Suszko D, Szepietowski JC. Increased interleukin (IL)-17 serum levels in patients with hidradenitis suppurativa: Implications for treatment with anti-IL-17 agents. *J Am Acad Dermatol.* avr 2017;76(4):670-5.
152. Thorlacius L, Theut Riis P, Jemec GBE. Severe hidradenitis suppurativa responding to treatment with secukinumab: a case report. *Br J Dermatol.* 27 juin 2017;
153. Schuch A, Fischer T, Boehner A, Biedermann T, Volz T. Successful Treatment of Severe Recalcitrant Hidradenitis Suppurativa with the Interleukin-17A Antibody Secukinumab. *Acta Derm Venereol.* 12 2018;98(1):151-2.
154. Jørgensen A-HR, Yao Y, Thomsen SF. Therapeutic Response to Secukinumab in a 36-Year-Old Woman with Hidradenitis Suppurativa. *Case Rep Dermatol Med.* 2018;2018:8685136.
155. van der Zee HH, Gulliver WP. Medical Treatments of Hidradenitis Suppurativa: More Options, Less Evidence. *Dermatol Clin.* janv 2016;34(1):91-6.
156. Andersen R, Jemec GBE. New treatment strategies for hidradenitis suppurativa. *Drugs Today Barc Spain* 1998. août 2016;52(8):439-51.
157. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med.* 17 2016;375(20):1946-60.
158. Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary PO, Wasfi Y, Chan D, et al. Long-term efficacy and safety of ustekinumab, with and without dosing adjustment, in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 2 study through 5 years of follow-up. *Br J Dermatol.* 2015;172(5):1371-83.
159. Gulliver WP, Jemec GBE, Baker KA. Experience with ustekinumab for the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* juill 2012;26(7):911-4.
160. Santos-Pérez MI, García-Rodicio S, Del Olmo-Revuelto MA, Pozo-Román T. Ustekinumab for hidradenitis suppurativa: a case report. *Actas Dermosifiliogr.* sept 2014;105(7):720-2.

161. Baerveldt EM, Kappen JH, Thio HB, van Laar JA, van Hagen PM, Prens EP. Successful long-term triple disease control by ustekinumab in a patient with Behcet's disease, psoriasis and hidradenitis suppurativa. *Ann Rheum Dis.* avr 2013;72(4):626-7.

162. Sharon VR, Garcia MS, Bagheri S, Goodarzi H, Yang C, Ono Y, et al. Management of recalcitrant hidradenitis suppurativa with ustekinumab. *Acta Derm Venereol.* mai 2012;92(3):320-1.

Schémas : Guillet,A. Maladie de Verneuil, immunité innée et vitamine D : une étude pilote [Thèse d'exercice]. [France]: Université de Nantes. Dermatologie-Vénérologie; 2015.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés.

Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

Vu, le Président du Jury,

(tampon et signature)

Professeur Brigitte DRENO

Vu, le Directeur de Thèse,

(tampon et signature)

Professeur Brigitte DRENO

Vu, le Doyen de la Faculté,

Professeur Pascale JOLLIET

NOM : MUNCH

PRENOM : Marion

Titre de Thèse :

MALADIE DE VERNEUIL, USTEKINUMAB ET VITAMINE D : UNE ETUDE PILOTE

RESUME

La Maladie de Verneuil est une maladie cutanée inflammatoire chronique du follicule pilo-sébacé dans les régions sudorales apocrines : zones axillaires, inguinales, et ano-génitales. Les traitements actuels sont peu efficaces et mal codifiés. Notre étude s'est intéressée à un traitement combiné associant l'ustekinumab (antiIL-12/IL-23), et la vitamine D, connue pour activer l'immunité innée, chez 11 patients atteints de maladie de Verneuil stade II ou III de Hurley, en échec des traitements classiques. Notre étude montre que l'ustekinumab en association avec la vitamine D peut représenter une alternative dans le traitement de la maladie de Verneuil modérée à sévère. La bonne tolérance de l'association ainsi que les réponses cliniques obtenues soulignent l'intérêt d'une étude multicentrique sur un plus grand nombre de patients comparant cette association à l'adalimumab.

MOTS-CLES

MALADIE DE VERNEUIL, HIDRADENITE SUPPURATIVE, USTEKINUMAB, VITAMINE D, IMMUNITE INNEE