

UNIVERSITE DE NANTES
FACULTE DE MEDECINE

Année 2015

N° 067

THESE pour l'obtention du
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE
DES de dermatologie-Vénéréologie

Présentée et soutenue publiquement le 18 février 2015

par Aurélia GUILLET

Née le 23 juillet 1984 à Brest

MALADIE DE VERNEUIL, IMMUNITE INNEE, ET VITAMINE D :
UNE ETUDE PILOTE

Membres du jury :

Professeur Brigitte DRENO

Professeur Gaëlle QUEREUX

Professeur Marc DENIS

Docteur Philippe CELLERIER

Docteur Stéphane CORVEC

Directeur de thèse : Professeur Brigitte DRENO

Président du Jury : Professeur Brigitte DRENO

REMERCIEMENTS AUX MEMBRES DU JURY

A Madame le Professeur Brigitte DRENO,

Vous me faites le grand 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. J'ai beaucoup appris auprès de vous. Soyez assurée de mon profond respect.

A Madame le Professeur Gaëlle QUEREUX,

Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse. Merci surtout pour ton enseignement, ta bonne humeur communicative, et ta gentillesse durant ces années d'internat. J'ai beaucoup apprécié travailler à tes côtés.

A Monsieur le Professeur Marc DENIS,

Vous me faites l'honneur d'avoir accepté de juger ce travail à l'interface entre la dermatologie, l'immunologie et la biochimie. Merci de me faire profiter de votre appréciation scientifique rigoureuse.

A Monsieur le Docteur Stéphane CORVEC,

Je vous remercie de votre participation à ce jury de thèse. Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Philippe CELERIER,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail, et tiens à vous assurer de ma sincère reconnaissance.

REMERCIEMENTS A L'EQUIPE DE DERMATOLOGIE

A Monsieur le Professeur Jean-François STALDER,

Je vous remercie pour votre enseignement tout au long de mon internat, et en particulier pour m'avoir transmis votre passion pour la dermatologie pédiatrique.

A Madame le Docteur Anabelle Brocard,

Merci pour ton accompagnement et tes conseils durant l'élaboration et l'écriture de ce travail.

A Monsieur le Docteur Sébastien BARBAROT et à Mesdames les Docteurs Morgane VOURCH, Hélène AUBERT, Lucie PEUVREL, et Mélanie SAINT JEAN

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

Merci à toutes et tous mes co-internes pour tous les bons moments partagés.

Merci à l'ensemble des aides soignant(e)s, infirmières et secrétaires du service de dermatologie, que ce soit à l'étage des consultations ou à celui des hospitalisations, pour leur bonne humeur, leur gentillesse, et leur patience. J'ai vraiment apprécié travailler à vos côtés.

Enfin, merci à l'ensemble des équipes des services d'endocrinologie et de médecine interne du CHU de Nantes, et d'anatomopathologie du CHD de La Roche sur Yon, dans lesquels j'ai réalisé une partie de mes semestres d'internat, et qui ont contribué à ma formation.

REMERCIEMENTS PERSONNELS

Merci à tous ceux qui ont fait le déplacement pour assister à ma soutenance de thèse, et à tous ceux qui seraient venus s'ils l'avaient pu.

Merci à ma famille qui m'a toujours soutenu dans mes choix. Merci pour votre amour inconditionnel malgré mon petit caractère, et mes périodes de silence radio dans mes périodes les plus occupées.

Papa, c'est toi qui m'a transmis le virus de la dermatologie, un virus manifestement très contagieux...Merci d'avaler régulièrement les kilomètres pour qu'on puisse se retrouver malgré la distance dans tous les moments importants, pour les discussions en toute simplicité, et pour ton humour à toute épreuve (et tes blagues internet).

Stéphanie, j'aimerais qu'on puisse se voir plus souvent ! Merci pour tous les bons moments partagés, tes bons conseils, ton rire, et les parties endiablées de Time's up.

Alexandra, tu restes ma 2ème super petite soeur, avec ta bonne humeur communicative et ton humour tantôt frais, tantôt caustique, mais toujours irrésistible.

Christophe, mon petit frère préféré qui me manque souvent, avec toi tout est si simple. Malgré tes petits airs dans la lune parfois, tu sais toujours être là quand les gens ont besoin de toi, et dérider tout le monde.

A ma grand-mère, toujours présente dans mon coeur. J'ai toujours admiré tant de volonté, de tendresse et d'enthousiasme. A tous mes oncles, tantes, cousins et cousines, que j'aimerais voir davantage, et en particulier Jacky, Cathie et Audrey.

A toute ma belle famille, merci pour m'avoir mis à l'aise dès mon arrivée dans la famille et pour les repas de famille animés. Merci en particulier à mes beaux-parents pour votre gentillesse pleine d'attentions, et pour toutes les fois où vous avez gardé notre petite tornade.

A Damien et Mathieu, ou Mathieu et Damien, tellement différents mais si gentils et drôles tous les deux à leurs façons : difficile de trouver meilleurs gendres !

Merci à tous les amis Nantais, notamment à Stéphanie, Sabrina et Michel, Gaëlle et Pierre. Sans oublier les "vieux" amis éloignés avec le temps, mais que je retrouve toujours comme si on s'était quitté hier : Laëtitia, Karine, Frédégonde, Sophie.

A Aymeric, l'amour de ma vie, merci de supporter mes défauts au quotidien, mes sautes d'humeur dans les moments de stress, et la vue des photographies des annales de dermatologie...Merci de t'être toujours intéressé à ce que je fais. Merci enfin pour les fous rires, tes réflexions venues d'on ne sait où, et ton caractère attentionné sans en avoir l'air. Sans oublier Eléa "coco" mon petit trésor, si volontaire, affectueuse, facile, et craquante avec son petit nez plissé. Je vous aime très fort!

TABLE DES MATIERES

ABREVIATIONS	pages 7-8
I/ RESUME	pages 9-10
II/ INTRODUCTION	pages 10-12
III/ LA MALADIE DE VERNEUIL	pages 12-32
A/ Généralités	pages 12-18
B/ La Physiopathologie	pages 18-26
1/ Anomalies structurales	
2/ Facteurs aggravants	
3/ Génétique	
4/ Immunité innée	
5/ Anomalies de l'immunité dans la maladie de Verneuil	
C/ Les traitements	pages 27-32
IV/ LA VITAMINE D	pages 33-44
A/ Généralités	pages 33-37
1/ La vitamine D et son métabolisme	
2/ Déficit et carence en vitamine D	
3/ La supplémentation en vitamine D	

B/ La vitamine D en pathologie

pages 37-43

1/ La régulation de la transcription génique, de l'immunité innée et adaptative

2/ La vitamine D en pathologie infectieuse

3/ La vitamine D et les maladies cutanées inflammatoires

4/ La vitamine D et les autres pathologies

V/ MALADIE DE VERNEUIL, IMMUNITE INNEE, ET VITAMINE D : UNE ETUDE PILOTE (Journal of European Academy of Dermatology and Venerology)

pages 44-51

VI/ TABLEAUX ET FIGURES SUPPLEMENTAIRES

pages 52-55

VII/ DISCUSSION

pages 56-60

VIII/CONCLUSION

page 61

IX/ BIBLIOGRAPHIE

pages 62-75

ABREVIATIONS

APP : amyloid precursor protein

BMI : Body Mass Index

DLQI : Daily Life Quality Index

FGF : Fibroblast Growth Factor

GH : Growth Hormone

GS : gamma-secretase

HBD2 à 4 : Human β Defensin 2 to 4

HES : Hair and Enhancer-of-Split

HEY : Hair and Enhancer-of-split-related

HPLC-MS/MS : chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem

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

HSSI : Hidradenitis Suppurativa Severity Index

EVA : échelle visuelle analogique

IFN γ : interféron-gamma

IGF : Insulin-like Growth Factor

IMC : indice de masse corporelle

JEADV : Journal European Academy of Dermatology and Venerology

KO : knock-out

LB : lymphocytes B

LPS : lipopolysaccharides

LT : lymphocytes T

LTh : lymphocyte T helper

NK : natural killer

PAMP : pathogen-associated molecular patterns

PGA : Physician Global Assesment

PNN : polynucléaires neutrophiles

PTH : ParaThyroid Hormone

RXR : Retinoïd X Receptor

SXR : Steroid and Xenobiotic Receptor

TLR : toll-like receptor

TNF- α : Tumor Necrosis Factor alpha

VBP : vitamin D Binding Protein

I/ RESUME

Introduction: La maladie de Verneuil est une maladie inflammatoire cutanée chronique des follicules pilo-sébacés atteignant typiquement les aires riches en glandes apocrines (axillaires, inguinales, ano-génitales), sous la forme de nodules pouvant s'abcéder, de fistules et de cicatrices. Elle est associée à un déficit de l'immunité innée cutanée. Récemment, il a été montré que la vitamine D stimule l'immunité innée.

Objectifs: L'objectif principal de l'étude était d'évaluer si la maladie de Verneuil était associée à un déficit en vitamine D. L'objectif secondaire était d'évaluer si la supplémentation en vitamine D permettait d'améliorer les lésions cutanées inflammatoires des patients.

Patients et méthodes: Les taux sériques de 25(OH) vitamine D₃ de patients atteints de la maladie de Verneuil suivis dans le centre hospitalo-universitaire de Nantes étaient comparés aux dosages de donneurs sains de l'Etablissement Français du sang de Nantes.

Dans un second temps, dans le cadre d'une étude pilote, 14 patients ont reçu une supplémentation en vitamine D selon leur dosage de vitamine D initialement, puis à 3 mois et à 6 mois. Le critère d'évaluation à 6 mois était la diminution d'au moins 20% du nombre de nodules.

Résultats: Tous nos patients (100%) avaient un déficit en vitamine D (dosage < 30 ng/mL), dont une carence en vitamine D (dosage < 10 ng/mL) pour 36% d'entre eux, corrélé à la sévérité de la maladie ($p=0,03268$). Ce déficit était supérieur par rapport aux contrôles sains ($p=0,057996$). Dans le cadre de l'étude pilote, chez 14 patients, la supplémentation en vitamine D a permis de diminuer significativement le nombre de nodules à 6 mois ($p=0,01133$), avec un succès obtenu par 79% des patients, corrélé à l'importance de l'augmentation du dosage de vitamine D après supplémentation ($p=0,01099$).

Conclusion: Notre étude montre que la maladie de Verneuil est associée à un déficit majeur en vitamine D, corrélé à la sévérité de la maladie. Elle suggère que le traitement par vitamine D pourrait améliorer significativement le nombre de nodules inflammatoires, probablement en

stimulant l'immunité innée cutanée. Un essai randomisé est nécessaire pour confirmer ces résultats.

II/ INTRODUCTION

La maladie de Verneuil est une maladie cutanée inflammatoire chronique du follicule pilo-sébacé touchant typiquement les aires des glandes sudoripares apocrines, soit les régions axillaires, inguinales, et ano-génitales. Elle se manifeste par des nodules cutanés douloureux pouvant s'abcéder, des fistules, des macro-comédons, des granulomes et des cicatrices. Elle n'est pas rare, avec une fréquence de l'ordre de 1 à 4%, probablement sous-estimée. Elle altère de façon importante la qualité de vie des patients en comparaison aux autres dermatoses inflammatoires.

Du point de vue thérapeutique, l'antibiothérapie a montré son efficacité lors des poussées inflammatoires, mais elle ne peut être maintenue au long cours au risque d'induire des résistances bactériennes. Certains traitements comme l'isotrétinoïne, le méthotrexate, la dapsons et la colchicine, sont inefficaces. Tous les traitements médicamenteux, qu'il s'agisse du gluconate de zinc, du finastéride, de l'acitrétine, et des anti-TNF α , ne permettent qu'une amélioration partielle, avec un effet suspensif, dans une maladie chronique, imposant un traitement de fond ou des traitements séquentiels répétés. Peu de données sont disponibles sur les autres biothérapies comme l'anti-IL12/IL-23 et les anti-IL-1. Il existe également des récurrences après chirurgie, en dehors des zones traitées, et même dans les zones traitées en absence d'exérèse étendue à la totalité de l'aire des glandes apocrines.

La physiopathologie de la maladie est complexe. Les anomalies structurales observées dans cette maladie sont : une hyperplasie épidermique, une obstruction folliculaire, un infiltrat inflammatoire dermique, une involution des glandes sébacées, des formations kystiques. Des mutations de gènes codant pour des protéines de la gamma-sécrétase ont été identifiées,

mais elles ne sont responsables que d'un faible nombre des cas familiaux. Ces dernières années, plusieurs études indiquent qu'un déficit de l'immunité innée cutanée, première barrière de défense contre les agents infectieux, serait présent dans la maladie de Verneuil, avec notamment un déficit de l'expression des Toll-Like Récepteurs et des peptides anti-microbiens. Ce déficit de l'immunité innée cutanée pourrait être l'élément central dans la physiopathologie de la maladie. D'une part, il pourrait favoriser les surinfections bactériennes aboutissant à la formation d'abcès. D'autre part, il pourrait entraîner la modification du microbiome cutané aboutissant à une colonisation chronique par des germes non pathogènes et au maintien d'une inflammation cutanée chronique pathologique au niveau des régions atteintes par la maladie.

Récemment, il a été découvert que le rôle de la vitamine D ne se limite pas à la pathologie osseuse, mais qu'elle a un rôle dans la régulation génique et qu'elle stimule l'immunité innée. Parallèlement, un déficit en vitamine D a été retrouvé dans plusieurs pathologies infectieuses et dans des dermatoses inflammatoires comme le psoriasis et la dermatite atopique. Dans la dermatite atopique, le déficit en vitamine D serait associé à un sur-risque infectieux, et la supplémentation en vitamine D permettrait une diminution de la sévérité de la dermatite atopique. La supplémentation en vitamine D est peu contraignante et bien tolérée. Nous pouvons donc émettre l'hypothèse qu'un déficit en vitamine D pourrait participer au déficit de l'immunité innée cutanée observé dans la maladie de Verneuil, favorisant ainsi les infections et l'inflammation cutanée chronique. A notre connaissance, il n'existe pas, jusqu'à ce jour, d'étude sur la vitamine D dans la maladie de Verneuil.

Dans ce contexte, nous avons donc réalisé la première étude sur l'impact du déficit en vitamine D et de la supplémentation en vitamine D dans l'hydrosadénite suppurée. L'objectif primaire de ce travail est d'évaluer si la maladie de Verneuil est associée à un déficit en vitamine D, et si ce déficit est corrélé à la sévérité de la maladie. L'objectif secondaire est d'évaluer dans le cadre d'une étude pilote ouverte si une supplémentation en vitamine D peut améliorer les lésions cliniques inflammatoires 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. La deuxième partie concernera la vitamine D, notamment le déficit en vitamine D, et le rôle de la vitamine D dans l'immunité innée. Dans une troisième partie, nous exposerons notre étude, réalisée en dermatologie au CHU de Nantes. Enfin, dans une quatrième partie, les résultats de ce travail seront discutés.

III/ LA MALADIE DE VERNEUIL

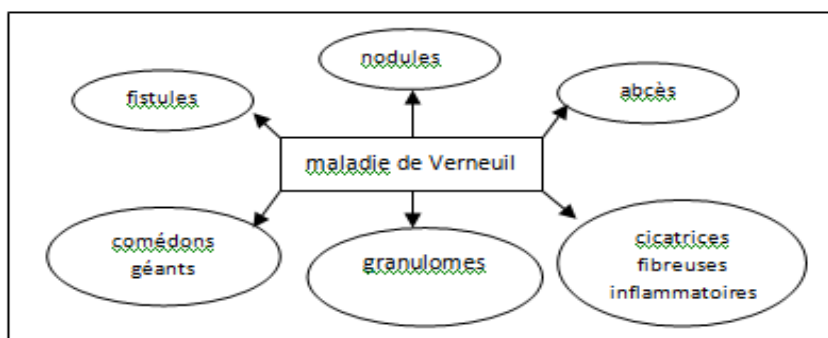
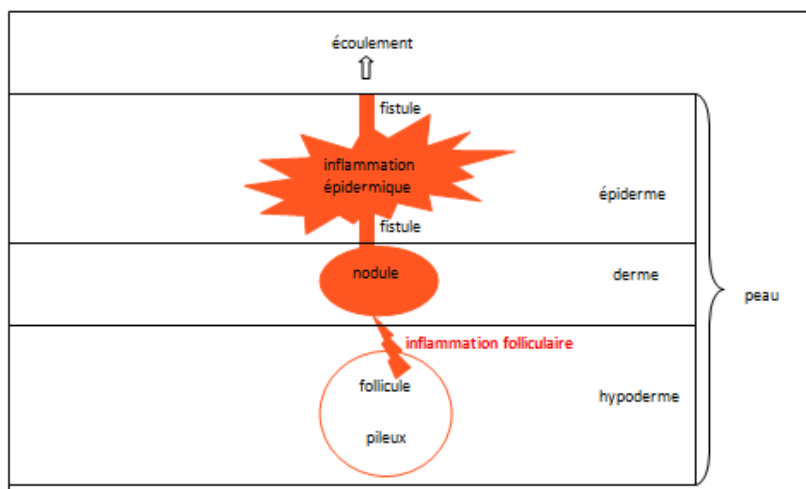
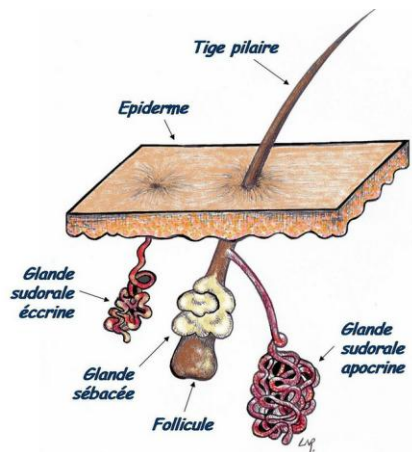
A/ Généralités

La "maladie de Verneuil" est aussi appelée "acné inversée" ou "hidradénite suppurative". Elle fait partie des maladies cutanées inflammatoires chroniques. Le "Second International Hidradenitis Suppurativa Research Symposium" la définit comme une "maladie 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" [1].

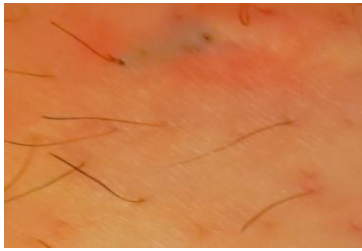
Sa fréquence serait de l'ordre de 0,05% aux Etats-Unis, 1% à 4% en Europe et 1 % en France [2-4]. Cependant, sa prévalence est probablement sous-estimée du fait de la méconnaissance de la maladie, assimilée à tort par certains à une furonculose d'origine infectieuse du fait des abcès. D'ailleurs, le délai diagnostique serait de 7 ans en moyenne. La maladie touche plus fréquemment les femmes que les hommes, avec un sexe ratio de 3 femmes pour 1 homme [2, 5]. L'âge médian de début de la maladie est de 20 ans à 23 ans, avec moins de 2% de cas pré-pubertaires [6]. L'âge moyen des patients est de 38,2 ans [1, 5], avec une diminution de la fréquence de la maladie après l'âge de 50 ans et de rares cas post-ménopausiques.

Cette maladie est liée à une obstruction et une inflammation chronique du follicule pileux, avec des périodes de poussées et des périodes de rémissions. En poussée, elle se manifeste au niveau des aires des glandes sudorales apocrines, par l'apparition de nodules profonds, localisés dans le derme, inflammatoires et douloureux pendant 7 à 10 jours en moyenne (en l'absence de traitement) [7]. Ces nodules peuvent s'abcéder, avec parfois une

fistulisation cutanée. Après résolution de la phase inflammatoire, on observe une persistance de ces fistules ou sinus dermiques, associées à des macro-comédons ou comédons géants, et à des cicatrices inflammatoires et des granulomes dermiques. Ces cicatrices favorisent la récurrence des nodules dans les zones précédemment atteintes, mais les récurrences peuvent aussi toucher de nouvelles localisations.



Les principales manifestations cliniques de la maladie de Verneuil [8] :



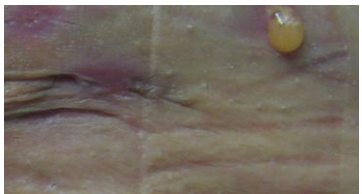
comédons



folliculite et nodules



abcès et granulome pyogénique



fistule

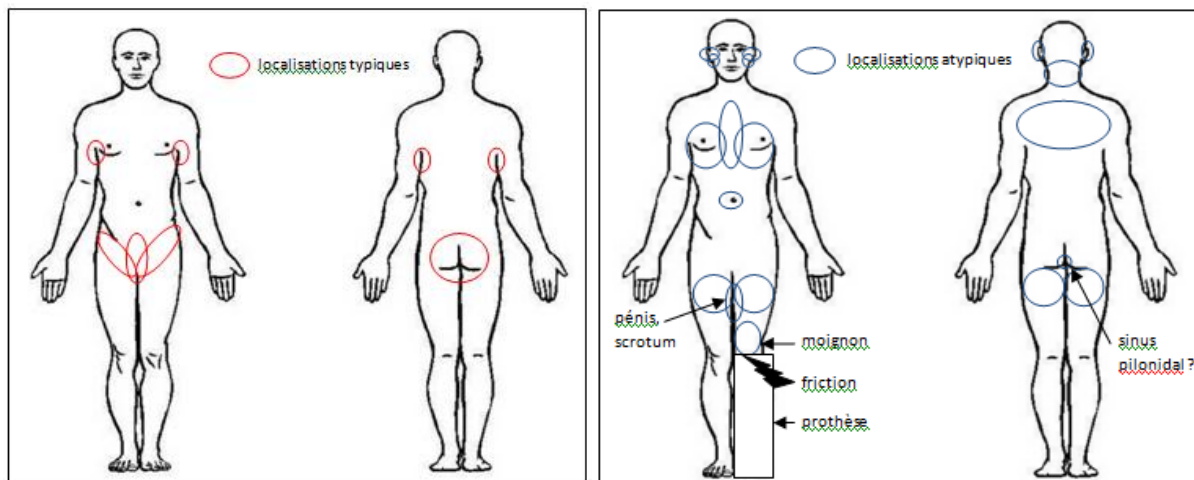


cicatrices chéloïdiennes



tractus fibreux

Les localisations typiques de la maladie sont : axillaires, inguinales, ano-génitales, unilatérales ou bilatérales. Des localisations atypiques sont possibles : malaires, pré-auriculaires ou rétro-auriculaires, cervicales postérieures, sous-mammaires ou mammaires, médio-thoraciques, péri-ombilicales, dorsales, poplitées, scrotales, péniennes, sur moignon de jambe (par frottements sous la prothèse) [2, 9-12]. Les localisations antérieures sont plus fréquentes chez les femmes, et les localisations postérieures ou périnéales ou atypiques chez les hommes [13-14].



Le diagnostic clinique est porté si les 3 critères suivants sont remplis [5] :

- 1) des lésions typiques, précoces, comme des nodules profonds douloureux, ou des lésions secondaires, comme des abcès, des sinus, des cicatrices, des comédons
- 2) une topographie évocatrice, c'est-à-dire une zone sudoripare apocrine, par exemple axillaire, inguinale, périnéale, péri-anale
- 3) une chronicité et une récurrence des lésions.

En théorie, les diagnostics différentiels sont : les infections cutanées (abcès, furonculoses, actinomycoses, mycobactéries), les maladies granulomateuses (Crohn, Behçet, lymphogranulomatose vénérienne), et les carcinomes cutanés [15].

Sévérité de la maladie

La sévérité de la maladie est évaluée par la classification de **Hurley** (1989) [2, 5] :

- Le stade I correspond à une forme minime (74% des cas), avec un ou des abcès, sans sinus ni cicatrice
- Le stade II correspond à une forme modéré (25%), avec des abcès récurrents, des sinus et cicatrice(s) unique ou multiples mais espacées
- Le stade III, correspond à une forme sévère (1%), avec des lésions diffuses avec des tractus interconnectés et des abcès sur des aires entières.

Les autres scores de sévérité clinique sont [16-17] :

- Le score de **Sartorius** (2003)

1 régions atteintes : axillaire, mammaire, inguino-fémorale, péri-anale et périnéale x 3

2 lésions:

- nodules x 2

- abcès ou fistules x 4

- cicatrices hypertrophiques x 1

- autres (folliculite, pustules ...) x 0.5

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

4 toutes les lésions séparées par des zones saines : oui = 0; non = 6 x 1

TOTAL

- Le score **HSSI** (Hidradenitis Suppurativa Severity Index).

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)

- 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 : $\leq 5\text{ cm} = 2$; $\leq 10\text{ cm} = 4$; $> 10\text{ cm} = 8$
- l'existence de peau normale entre les lésions : oui = 0; non = 6

Les facteurs de mauvais pronostic de la maladie sont : le sexe masculin, un antécédent d'acné sévère, l'obésité, un début précoce, le nombre de zones atteintes, les localisations atypiques, le nombre et le type de lésions (fistules, granulomes, cicatrices), la fréquence des poussées, et la résistance au traitement [18-19].

Complications de la maladie

Les complications loco-régionales de la maladie peuvent être multiples : douleurs, prurit, cicatrices inesthétiques, fistules (rectales, vaginales, uréthrales, vésicales), infections (abcès, hypodermes, lymphangites), œdème et lymphoedème (par compression veino-lymphatique), troubles sphinctériens et sexuels. Le carcinome épidermoïde sur cicatrice est rare (incidence de 3,2%) mais de mauvais pronostic (risque de métastases précoces et mortalité de 50%) [20-26] [27-28].

Sur le plan général, l'inflammation chronique peut induire les complications suivantes : anémie, hypoprotidémie, arthrites réactionnelles, kératites intersticielles, amylose AA [29-31]. D'autre part, la maladie de Verneuil peut être associée à plusieurs pathologies comme : un sinus pilonidal, une acné sévère, une maladie de Crohn, un syndrome SAPHO, un pyoderma gangrenosum, un syndrome métabolique [32-36]. Elle peut d'ailleurs s'intégrer dans les syndromes PASH ou PAPASH liés à des mutations du gène PSTPIP1 (pyoderma gangrenosum et acné pour le PASH, associés à une arthrite pyogénique pour le PAPASH) [37-38]. Enfin, la maladie de Verneuil est associée à un isolement, une crainte de la stigmatisation dans la vie professionnelle et personnelle, des absences au travail [39], une

altération de la vie sexuelle [24], avec un retentissement psychosocial et professionnel important [40-41]. Ainsi, l'équipe de Von Der Werth et al. a montré que les scores DLQI (Depression Life Questionnaire Quality Index) et MDI (Major Depression Inventory) étaient significativement plus élevés chez les patients atteints d'une maladie de Verneuil que dans d'autres maladies dermatologiques (dont le psoriasis et la dermatite atopique) : leur score MDI était supérieur à 20, correspondant au seuil en faveur d'une dépression, chez 21% d'entre eux contre 11% chez les contrôles [42]. De même, dans l'étude menée par Matusiak et al., 19,5% des patients atteints de la maladie de Verneuil avaient un score BDI (Beck Depression Inventory) supérieur à 10, en faveur d'une dépression [43]. Selon Kurek et al., la dépression toucherait même 38,6% des patients (versus 2,4% des contrôles sains appariés sur l'âge, le sexe et le Body Mass Index), avec une corrélation à la sévérité de la maladie (score de Sartorius) et au retentissement sur la sexualité (score "Frankfurt's Body Concept Scale for Sexuality") [44].

B/ La physiopathologie

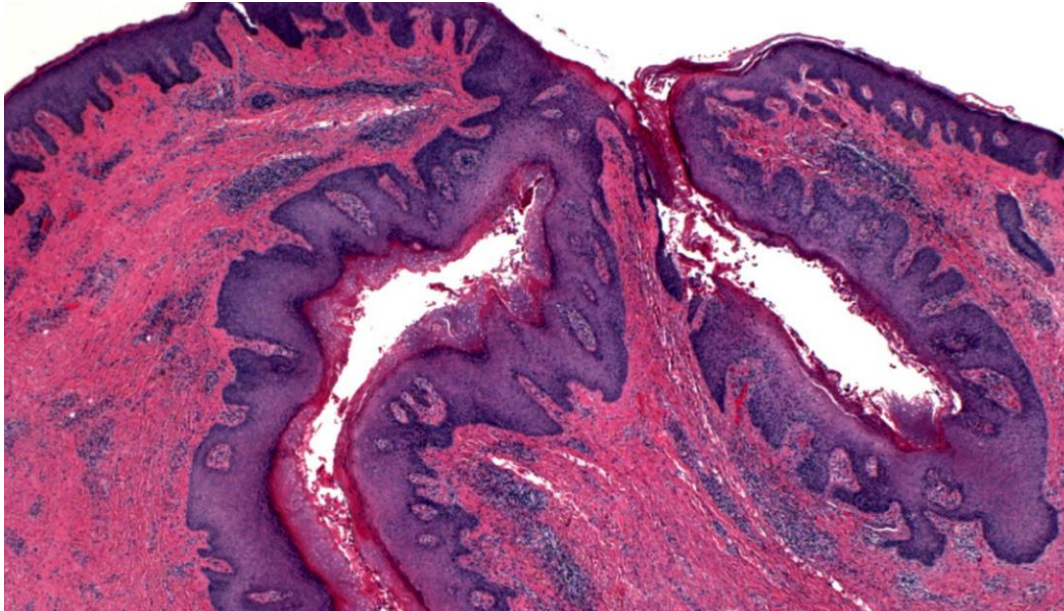
La physiopathologie de la maladie de Verneuil ne se résume pas simplement à une inflammation des glandes apocrines (hypothèse de 1955). Elle est complexe, associant des anomalies structurales, génétiques, immunitaires, et des facteurs aggravants.

1/ Anomalies structurales

Sur le plan histologique, on retrouve une hyperplasie épidermique psoriasiforme et une hyperkératinisation. Selon la théorie de Plewig et Steger (1990), elles sont à l'origine d'une occlusion folliculaire, aboutissant à la dilatation de la glande apocrine et à la formation de kystes dermiques secondairement rompus [3, 45-46]. La rupture de ces kystes se traduit par la présence dans le derme de fragments de kératine libres ou phagocytés par des cellules géantes multinucléées. L'infiltrat inflammatoire dermique est constitué d'une prédominance de polynucléaires neutrophiles (PNN) et de cellules mononucléées dans les lésions précoces, et d'une prédominance de Lymphocytes B (LB) et de Lymphocytes T (LT) dans les lésions

chroniques. On observe également une apocrinite et une eccrinite, c'est à dire une destruction inflammatoire des glandes apocrines et des glandes sébacées [15, 47-50].

Coupe histologique [51]: sinus dermique et infiltrat inflammatoire.



2/ Facteurs aggravants

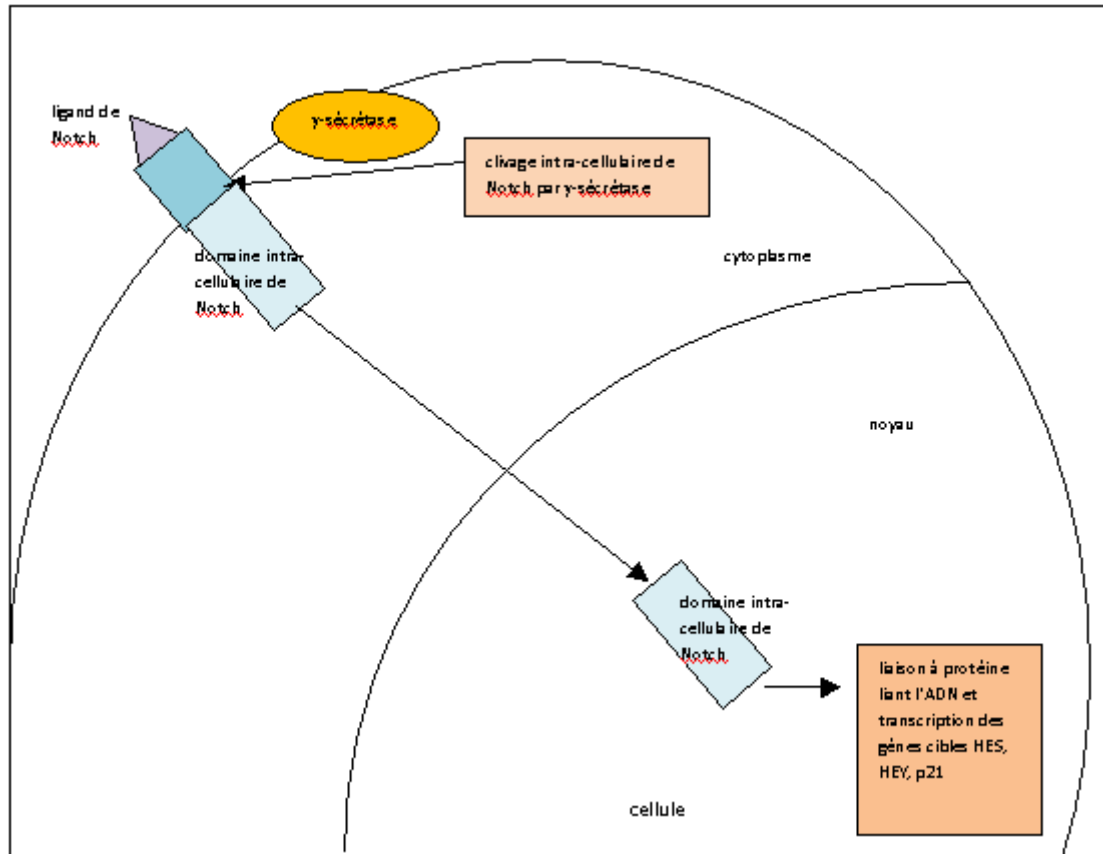
Le tabagisme et le surpoids, fréquents chez les patients atteints de maladie de Verneuil (plus de 70%), sont des facteurs aggravants de la maladie [15, 18, 52-55]. La nicotine induit une augmentation de la sécrétion sudorale, une hyperplasie épidermique, un chimiotactisme sur les polynucléaires neutrophiles (PNN), la synthèse de cytokines pro-inflammatoires comme l'Interleukine 1 (IL-1), l'IL-6, et l'IL-8. Elle stimule ainsi la prolifération du staphylocoque doré [56-60]. En cas de surpoids, la majoration de la sécrétion sudorale et des frottements dans les zones de plis, associées à la production de cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-1, l'IL-6, et le TNF- α (Tumor Necrosis Factor alpha), favorisent la prolifération bactérienne et l'inflammation cutanée [59, 61-64].

3/ Génétique

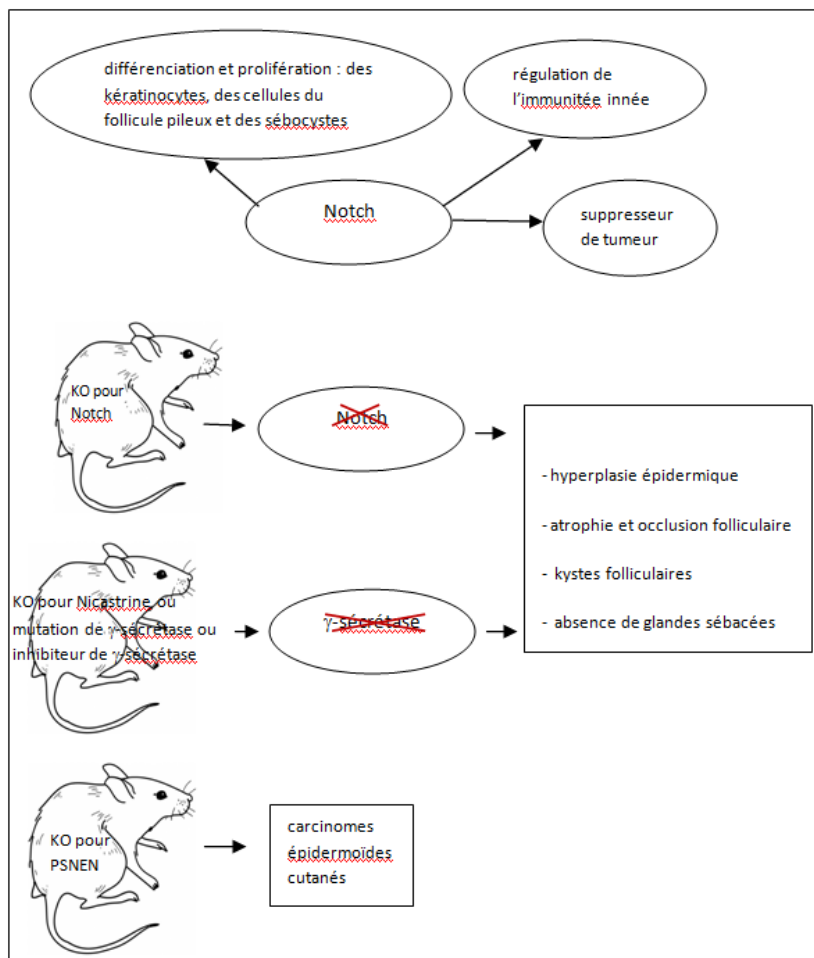
Certains polymorphismes du promoteur du gène du TNF- α et de l'IL-12R β 1 (codant pour une sous-unité commune aux récepteurs de l'IL-12 et de l'IL-23) prédisposeraient à une forme sévère de la maladie de Verneuil [65-66]. Les formes familiales de la maladie, estimées à plus de 42 % des cas, sont autosomiques dominantes [7, 67]. Les premières mutations identifiées étaient situées sur les chromosomes 1, 6 et 19 [68-69], auxquelles viennent s'ajouter plusieurs mutations des gènes de la gamma-sécrétase (GS) récemment découvertes. La GS est un complexe enzymatique trans-membranaire composé de la Prenséniline (sous-unité catalytique), codée par les gènes **PSEN1** ou **PSEN2**, le Prensilin enhancer 2 (sous-unité activatrice), codé par le gène **PSENEN**, la Nicastrine (sous-unité stabilisatrice), codée par le gène **NCSTN**, et l'anterior pharynx defective-1, codé par les gènes **APH1A** ou **APH1B**. Entre 2010 et 2015, 23 mutations ont été identifiées sur les gènes **PSENEN**, **PSEN1**, **NCSTN**, avec une maladie plus sévère, résistante aux traitements, souvent associée à une acné conglobata [70-80].

gène muté	nombre de mutations	mutation génétique	protéine mutée	référence
Anterior pharynx defective 1 = APH1	0 mutation	ϕ	ϕ	ϕ
Prenseniline 1 = PSEN1	1 mutation	c.725delC	p.P242LfsX11	Wang et al. 2010
Prenseniline 1enhancer 2 = PEN2 ou PSENEN	3 mutations	c.66delG	p.F23LfsX46	Wang et al. 2010
		c.279delC	p.F945fsX51	
		c.66-67insG	p.F23VfsX98	Pink et al. 2011
		c.1551+1G>A		
Nicastrine = NCSTN	19 mutations	c.349C>A	p.R117X	Wang et al. 2010
		c.1752delG	p.E5840fsX44	
		c.632C>G	p.P211R	Li et al. 2011
		c.1695T>G	p.Y565X	
		c.1352+1G>A	p.A486-T517del	Liu et al. 2011
		c.210-211delAG	p.T70fsX18	
		c.1101+1G>A		Pink et al. 2011
		c.1768A>G	p.S590AfsX3	Miskinyte et al. 2012
		c1300C>T	p.R434X	
		c487delC	p.Q163SfsX39	Nomura et al. 2012
		c.582+1delG		
		c.996+7G>A		Pink et al. 2012
		c.553G>A	p.D185N	
		c.1101+10A>G		Zhang et al. 2012
		c.647A>C	p.Q216P	
		c.223G>A	p.V751	Jiao et al. 2013
		c.1258C>T		
		c.1702C>T	p.Q568X	Nomura et al. 2014

La GS clive le domaine intra-cellulaire du récepteur transmembranaire Notch, permettant son acheminement dans le noyau où il régule la transcription des gènes HES (Hairy and Enhancer-of-Split), HEY (Hairy and Enhancer-of-split-related), Myc, p21 [81-82].



Notch régule ainsi la différenciation et la prolifération des kératinocytes et des cellules du follicule pilo-sébacé. De plus, il régule l'immunité innée et a une fonction suppresseur de tumeur dans l'épiderme [75, 82-84]. Ainsi, une mutation de la GS, ou l'inactivation de la Nicastrine ou de Notch chez la souris (souris knock-out KO) induit des lésions similaires à celles de la maladie de Verneuil, et les souris KO pour PSEN1 développent des carcinomes épidermoïdes [69, 82, 85-87].



Par ailleurs, pour Danby et al. [88], la jonction pilo-sébacée serait une zone de fragilité de la membrane basale qui pourrait être génétiquement déterminée puisque cette fragilité est aussi retrouvée chez les souris déficientes pour le gène nidogen, proche des gènes codant pour la GS [89]. Bien que les mutations de gènes de la GS (via l'absence de clivage de Notch) pourraient expliquer les anomalies structurelles et de l'immunité innée cutanée observées dans la maladie de Verneuil chez l'homme, ces mutations concerneraient moins de 7 % des patients atteints [75].

4/ Immunité innée

Le kératinocyte participe à la réponse immunitaire puisqu'il produit des cytokines comme le $\text{TNF-}\alpha$, l' $\text{IFN-}\beta$, l' IL1 , l' IL-6 , l' IL-8 , l' IL-10 , et possède des récepteurs cytokiniques [90]. L'immunité innée est la première barrière de défense contre les micro-organismes, et met en jeu les monocytes, les macrophages, les cellules dendritiques, les PNN,

et les Natural Killers (NK), ces derniers permettant l'apoptose et la lyse cellulaire. Certains motifs des micro-organismes, appelés pathogen-associated molecular patterns (PAMPs), comme les lipopolysaccharides (LPS) ou les flagellines ou les ARN de protéines virales, se lient aux Toll-like receptors (TLRs) exprimés sur la membrane cellulaire ou l'endosome. Puis les TLRs activent le facteur de transcription NFκB permettant la synthèse des peptides anti-microbiens cutanés comme : la cathélicidine, les β-défensines humaines (hBD), la ribonucléase 7 (RNase 7), la psoriasine ou S100A7, et la dermcidine [91-93].

La cathélicidine, active sur les bactéries gram-positives ou négatives et sur certains virus et candida, est produite de façon constitutive par les PNN, les macrophages, les NK, et les kératinocytes [94]. Les β-défensines sont appelées ainsi du fait de leur couche riche en feuillet β avec 6 résidus cystéines permettant la formation de ponts disulfures. HBD1 est produite de façon constitutive par les kératinocytes et les sébocystes, avec une up-régulation dans un contexte infectieux ou inflammatoire [95]. A l'inverse, la production par les kératinocytes et les sébocystes de HBD2, hBD3 et hBD4, actives sur le staphylocoque doré et les bactéries gram négatives, ou celle de la psoriasine, active sur *Escherichia Coli*, ou celle de la ribonucléase 7, nécessitent un contexte infectieux ou inflammatoire (stimulation par l'IL-1, le TNF-α, l'IFN-γ, l'IL-22) [96-97]. Ainsi, le *Staphylococcus epidermidis*, bactérie commensale de la peau, up-régule l'expression de hBD2 et hBD3 via l'activation du TLR2 et de la voie Map Kinase [98]. La dermcidine, active sur le staphylocoque doré et *Escherichia Coli*, est produite par les sébocystes [93].

Les peptides anti-microbiens ont un rôle dans la présentation antigénique, l'augmentation de l'expression des TLR2 par les macrophages et les cellules dendritiques, l'augmentation des radicaux libres, la production de cytokines (IL-8, IL-1β, IL-6), la prolifération et le chimiotactisme des cellules inflammatoires, la destruction des agents pathogènes, la vascularisation et la cicatrisation cutanée [99].

5/ Anomalies de l'immunité dans la maladie de Verneuil

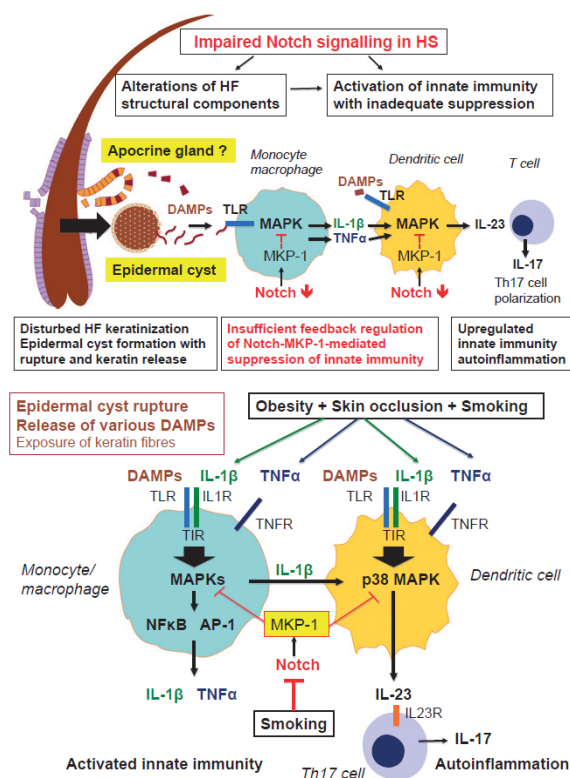
Il existe des anomalies de l'immunité adaptative et de l'immunité innée dans la maladie de Verneuil. Ainsi ont été montrés un dysfonctionnement de la production d'espèces oxygénées réactives par les PNN, une diminution des Lymphocytes T (LT) CD4 ou LT helper

(LTh) (permettant la transmission de signaux cellulaires), et une augmentation des NK [100-101].

Dans les lésions cutanées de la maladie de Verneuil, il a été montré une diminution de l'expression de l'IL-20, de l'IL-22, et de leurs récepteurs, associée à une augmentation de la protéine inhibitrice liant l'IL-22. Or l'IL-20 et l'IL-22 permettent l'up-régulation de l'expression des peptides anti-microbiens. En ce sens, une diminution de l'expression des peptides anti-microbiens cutanés comme hBD2 et la ribonucléase 7 a été mise en évidence dans les lésions cutanées de la maladie de Verneuil par rapport aux contrôles sains [99, 102]. Cette anomalie d'expression des peptides anti-microbiens s'associe à des anomalies de l'expression des TLR et des cytokines. Ainsi, l'étude de Dreno et al. montrait une diminution des β -défensines 2 et 4, des TLR2, 3, 4, 7, 9, et des cytokines IL-6 et $\text{TNF}\alpha$, dès le stade Hurley I dans la maladie de Verneuil (par rapport aux contrôles : acné, folliculite, psoriasis) [103]. A l'inverse, les équipes d'Emelianov et al. et de Bechara et al. montraient une augmentation de l'expression cutanée de la cathélicidine, de la psoriasine et de hBD3 pour la première, et de la cathélicidine et de hBD2 pour la seconde [104-105]. Une explication pourrait être un déficit de l'immunité innée, avec une diminution de l'expression des TLR et des peptides anti-microbiens au stade précoce de la maladie de Verneuil, puis une surexpression au stade tardif liée à l'inflammation chronique. Il a aussi été mis en évidence dans les lésions cutanées une augmentation de cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-1 β , l'IL-8, l'IL-10, l'IL-12, l'IL-23, l'IL-17, et une augmentation de la cytokine immunosuppressive IL-10 [102, 104-107]. Or l'IL-1 β induit la différenciation des LT en LTh17, produisant l'IL-17, qui joue un rôle dans le chimiotactisme des PNN, et l'IL-12 induit la différenciation des LT en LTh1 produisant l'IL-2, le $\text{TNF-}\alpha$ et l'Interféron- γ (IFN γ). De plus, l'IL-12 favorise la prolifération des kératinocytes qui pourrait conduire à l'occlusion folliculaire et à la formation des kystes.

Dans les lésions de la maladie de Verneuil, la flore cutanée est poly-microbienne, de composition variable : staphylocoques dorés ou staphylocoques à coagulase négative, streptocoques alpha-hémolytiques ou bêta-hémolytiques, anaérobies, propioni bacterium acnes, germes digestifs (proteus mirabilis, entérocoques...), formant un biofilm bactérien [108-113]. D'une part, ce biofilm, associé au déficit de l'immunité innée cutanée, pourrait expliquer la résistance de la maladie de Verneuil aux traitements antibiotiques. D'autre part,

même en l'absence fréquente de bactéries pathogènes, ce biofilm pourrait stimuler l'immunité innée cutanée et favoriser l'inflammation chronique. Pour Van der zee et al. [114], l'altération de l'immunité innée associée à une activation aberrante des TLR par les bactéries commensales entrainerait la production de cytokines pro-inflammatoires comme le $\text{TNF-}\alpha$ et l' $\text{IL-1}\beta$, et une prolifération kératinocytaire aboutissant à l'occlusion folliculaire. La rupture des kystes, libérant de la kératine associée à du DNA et du RNA du soi et à des espèces oxygénées réactives, stimulerait l'inflammasome (produisant l' $\text{IL-1}\beta$), augmentant encore l'inflammation. Pour Melnik et al. [82], l'altération de Notch induirait une prolifération des kératinocytes jusqu'à une occlusion folliculaire, et une absence de régulation négative par Notch du signal pro-inflammatoire initié par les TLR (voies TLR/inflammasome/ $\text{IL-1}\beta$ et TLR/ IL-23/Th17). L'altération de l'immunité innée cutanée est donc un mécanisme central dans la maladie de Verneuil.



La physiopathologie de la maladie de Verneuil

Anomalies structurales - hyperplasie épidermique ▪ occlusion infundibulaire /kystes ▪ apocrine ▪ involution des glandes sébacées - fragilité de la jonction pilo-sébacée ▪ rupture des kystes ▪ débris de kératine et infiltrat inflammatoire dermique	Anomalies génétiques - polymorphismes génétiques - mutations génétiques (40% de formes familiales) dont gènes de la γ-sécrétase	Facteurs aggravants - tabac : $\nearrow$ sueur, hyperplasie épidermique, $\nearrow$ TNF-α, IL-1, IL-8 - obésité : $\nearrow$ sueur et frottements, $\nearrow$ IL-1, IL-6, TNF-α Rôles du facteur de transcription Notch - prolifération kératinocytes/follicule pilosébacé - inhibe le signal pro-inflammatoire initié par les TLR ▪ inhibe la voie TLR/TNF-α/IL-1β ▪ inhibe la voie TLR/IL-23/LTh17/IL-17 - suppresseur de tumeurs
Anomalies de l'immunité adaptative et innée - dysfonction des PNN et de phagocytose, $\nearrow$ radicaux libres, $\searrow$ LT CD4, $\nearrow$ LTh1 et LTh17, $\nearrow$ des NK - défaut d'expression des peptides anti-microbiens (hBD2, hBD3, hBD4, ribonucléase 7) et des TLR (TLR2, 3, 4, 7, 9) - biofilm bactérien - $\nearrow$ des cytokines pro-inflammatoires (IL-1β, IL-8, IL-10, IL-17, IL-23), immunosuppressive (IL-10)		

C/ Les traitements

La prise en charge de la maladie associe la lutte contre les facteurs aggravants, à savoir le tabagisme et le surpoids, au traitement médical et/ou chirurgical.

Concernant la chirurgie, le taux de récurrences est compris entre 19 et 40%, et le taux de complications est compris entre 10 et 25% : déhiscence, complications hémorragiques et infectieuses, cicatrices rétractiles. Le taux de récurrence varie suivant la chirurgie : 100% pour le drainage des lésions, 43% pour l'exérèse, 2,5 à 27% pour l'exérèse large. Le seul traitement curatif serait une exérèse large emportant toute la zone des glandes apocrines, mais avec des risques infectieux, hémorragiques, et de cicatrices inesthétiques [115-122]. Certaines équipes recommandent une antibiothérapie péri-opératoire [123-125].

Concernant les traitements mécaniques, selon les études rétrospectives non contrôlées, le taux de récurrences serait de 3 à 22% sur les zones traitées par laser CO2 mais de 35% à proximité des zones traitées [126-129]. Deux études prospectives ont montré une amélioration après 3 à 4 séances par mois de laser YAG (Yttrium Aluminium Garnet), permettant la destruction des follicules pileux, mais avec une majoration de l'inflammation les trois premiers jours, et un suivi trop court pour estimer le taux de récurrences [16]. Dans une petite série de 4 patients, le traitement par laser YAG suivi d'un derofing par laser CO2 était efficace sans récurrence à 3 ans sur les zones traitées [130]. La photothérapie dynamique a un effet immunomodulateur et pro-apoptotique. Ces résultats sont décevants dans la maladie de Verneuil, avec une efficacité modérée de moins de 3 mois, des douleurs, et des complications locales parfois sévères [131-135]. De rares cas d'amélioration partielle ont été rapportés après injections de toxine botulique, probablement via une diminution de la sécrétion par les glandes sudorales et donc une diminution de la pullulation microbienne et de l'inflammation locale [136-138].

Concernant l'antibiothérapie, quatre études non contrôlées ont montré une amélioration de 81 à 85% des patients à 10 semaines de clindamycine orale (600 mg/jour) et rifampicine (600 mg/jour), mais avec des effets indésirables gastro-intestinaux dans 13 à 22 % des cas, ayant motivé un arrêt du traitement dans 17,8 % des cas. Parmi elles, celle de Van der

Zee et al. montrait un taux de rechute de 61,5% dans les 5 mois suivant l'arrêt du traitement [139-143]. Une tri-antibiothérapie associant rifampicine, moxifloxacine, et métronidazole avait permis une rémission de 57% des patients de stade Hurley III au bout de 6 à 12 mois dans une petite série, mais avec des effets indésirables gastro-intestinaux dans 64% des cas, des tendinopathies, des hépatites, et sans évaluer le taux de récurrences [144]. Le recours à l'antibiothérapie devrait être limité aux poussées inflammatoires importantes de la maladie car son effet est suspensif et son utilisation prolongée peut induire des résistances bactériennes. Selon une étude récente de Matusiak et al., les résistances seraient fréquentes pour les cyclines, et il faudrait privilégier les pénicillines avec inhibiteurs de bêta-lactamases, puis l'association rifampicine-dalacine puis fluoroquinolone-métronidazole [113].

D'autres traitements ont été utilisés pour leurs propriétés anti-inflammatoires ou leur action hormonale. Concernant la dapson, un inhibiteur de la Glucose-6Phosphate Déshydrogénase, 44% des patients sont non répondeurs, 8% stoppent le traitement en raison des effets indésirables (digestifs et anémies hémolytiques), et la rechute est rapide à l'arrêt du traitement [145-147]. La colchicine, inhibant l'inflammasome et la production d'IL-1 β , est peu efficace, avec une tolérance digestive médiocre [148]. Le méthotrexate est inefficace [149]. Le niveau de preuve est trop bas avec des cas trop peu nombreux et un suivi trop court pour pouvoir conclure sur l'efficacité la ciclosporine, un immunosuppresseur inhibant l'activation des LT médiée par l'IL-2 et la production de cytokines pro-inflammatoires comme le TNF- α et l'IFN- γ [146, 150-151]. L'isotrétinoïne est peu efficace (64 à 84% de patients non répondeurs), avec des effets indésirables fréquents, une nécessité de contraception, et des rechutes à l'arrêt [146, 152-153]. Il existe quelques cas rapportés de patients améliorés sous finastéride, un inhibiteur sélectif de la 5 α -réductase de type II (enzyme exprimée par les follicules pileux et les glandes apocrines, convertissant la testostérone en un autre androgène), mais avec des récurrences à l'arrêt [154-157].

Une revue de la littérature montrait une amélioration significative pour 73% des 22 patients traités par acitrétine, un rétinoïde permettant de normaliser la prolifération des cellules épithéliales, mais avec des effets indésirables fréquents, et 35 % de récurrence dans les 6 mois suivant l'arrêt [158]. Une étude ouverte sur 17 patients montrait un taux de réponse de 47% à 6 mois, avec une rechute dans les 8 mois suivant l'arrêt, et 47% d'arrêts pour inefficacité ou effets indésirables [159]. De plus, il est tératogène et il n'existe pas d'essai

prospectif sur l'acitrétine. Une petite étude ouverte montrait une amélioration partielle du score de Sartorius à 4 mois chez 78% des 14 patients traités par alitretinoïne [160].

Le zinc inhibe la production de radicaux libres, et régule l'immunité innée et adaptative, et la transcription génique [161-163]. Ainsi, il régule l'activation des NK, le chimiotactisme, la phagocytose, la production de cytokines pro-inflammatoires par les kératinocytes, et la production de peptides anti-microbiens [164]. De plus, c'est un co-activateur du domaine intra-cellulaire de Notch1 [5, 86]. Le gluconate de zinc a une efficacité partielle dans la maladie de Verneuil minime à modérée en restaurant l'immunité innée, avec une augmentation significative à 3 mois des TLR 2, 4, 7, 9, de la β -défensine 4, de l'IL-6 et du TNF α au niveau des lésions cutanées, mais les effets indésirables digestifs sont fréquents [103, 165].

Sur le plan des biothérapies, les anti-TNF α ont été utilisés dans la maladie de Verneuil modérée à sévère car le TNF α participe à l'inflammation cutanée en favorisant la différenciation des cellules dendritiques, le chimiotactisme des PNN, et l'activation des kératinocytes.

Concernant l'infliximab, un anticorps monoclonal chimérique dirigé contre le TNF α , les études non contrôlées montrent une amélioration chez 85% des patients, 20 % d'arrêts pour inefficacité et 20 % pour effets indésirables, et une rechute chez 50% des patients [166-168]. L'essai randomisé en double aveugle versus placebo de Grant et al. [169] montrait une amélioration significative de la sévérité de la maladie (PGA) et de la douleur, maintenue 30 semaines sous infliximab.

Concernant l'éta nercept, un récepteur soluble du TNF α , les études ouvertes montrent une amélioration d'au moins 50% à 6 mois chez 20% des patients pour le PGA et chez 70% des patients pour le score de Sartorius, mais des rechutes rapides à l'arrêt [170-173]. L'essai randomisé en double aveugle versus placebo réalisé par Adams et al. [174] (20 patients) ne montrait pas d'amélioration significative du PGA à 6 mois.

Concernant l'adalimumab, un anticorps humain monoclonal dirigé contre le TNF- α [175], les études rétrospectives montrent une amélioration partielle à 6 mois mais des rechutes dans les 3 à 9 mois suivant l'arrêt [176-177]. Dans l'essai randomisé et contrôlé en double aveugle contre placebo de Kimball et al. [178], mené chez 154 patients avec une maladie de Verneuil modérée à sévère, le taux de patients répondeurs à 4 mois était de 17,6%, avec 7.8%

d'effets indésirables mais une puissance insuffisante pour permettre la détection d'effets indésirables sévères [179].

Selon les revues de littérature, l'infliximab serait plus efficace que l'adalimumab, lui-même plus efficace que l'étanercept (respectivement 82%, 76% et 68% de répondeurs), avec une réponse maintenue à 3 mois seulement dans 12 à 28% des cas [146, 180]. Devant l'absence de recommandation sur les traitements dans la maladie de Verneuil, une équipe a proposé l'utilisation des antibiotiques en 1ère ligne et l'infliximab pour les stades Hurley II et III si échec des antibiotiques [181].

Le principal effet indésirable des anti-TNF α correspond aux infections, avec une aggravation locale des abcès de la maladie de Verneuil, mais aussi des infections systémiques parfois sévères, qu'elles soient bactériennes, virales, fongiques, parasitaires. On a ainsi observé des réactivations de tuberculoses latentes, avec des localisations parfois atypiques [182-189]. D'ailleurs, une équipe [190] suggérait de réaliser des cultures à partir du drainage des lésions, puis une antibiothérapie d'au moins 2 semaines adaptée aux germes retrouvés, et de contrôler la négativité des cultures avant de débiter un anti-TNF α . De plus, les réactions cutanées sont fréquentes sous anti-TNF α : eczématiformes, acnéiformes, psoriasis-like, lupus-like. Enfin, une méta-analyse a estimé le risque relatif de cancers sous anti-TNF α à 1,30, le risque de mélanomes à 0,99, et le risque des autres cancers cutanés à 2,02 [191].

D'autres biothérapies ont été peu étudiées dans la maladie de Verneuil. L'ustekinumab, est un anticorps monoclonal humain dirigé contre une unité commune aux cytokines pro-inflammatoires IL-12 et IL-23. Dans la littérature, on retrouve plusieurs observations de patients sous ustekinumab pour un psoriasis, avec une amélioration significative de leur maladie de Verneuil dans 50% des cas [146, 192]. Concernant l'anakinra, un anti-IL1, un cas d'amélioration partielle (syndrome PASH) [37], et un cas d'inefficacité ont été rapportés [193].

Conclusion sur la maladie de Verneuil

La maladie de Verneuil est une maladie atteignant 1% de la population française (mais dont la fréquence est probablement sous-estimée), habituellement en période d'activité génitale, avec une prédominance féminine. Elle se manifeste par des poussées de nodules douloureux récurrents pouvant s'abcéder, des fistules et des cicatrices, situées typiquement dans les zones des glandes apocrines, c'est à dire dans les régions axillaires, inguinales, et ano-génitales. Les complications peuvent être loco-régionales et générales.

Le retentissement psycho-social de la maladie est souvent majeur.

Sa physiopathologie est complexe, associant :

- des anomalies structurales : hyperkératinisation et occlusion folliculaire, fragilité de la jonction dermo-épidermique au niveau des annexes pilo-sébacées, formation et rupture de kystes, infiltrat inflammatoire dermique, involution des glandes sébacées.
- des facteurs aggravants : tabagisme, surpoids.
- des facteurs génétiques : notamment des mutations des gènes de la gamma-sécrétase, d'où une inactivité de Notch, un facteur de transcription impliqué dans la différenciation et la prolifération des kératinocytes et des cellules pilo-sébacées, et dans l'immunité innée.
- des anomalies de l'immunité innée et adaptative (TLR, peptides anti-microbiens, cytokines pro-inflammatoires, biofilm bactérien).

L'altération de l'immunité innée cutanée est un élément clé dans sa physiopathologie : elle pourrait expliquer la modification du microbiome et l'inflammation cutanée chronique.

La maladie de Verneuil est une maladie chronique difficile à traiter.

Il n'existe souvent que des études ouvertes de faibles effectifs et sans suivi prolongé. L'antibiothérapie systémique ne peut être poursuivie trop longtemps du fait du risque d'émergence de résistances bactériennes. L'acitrétine, le finastéride, la ciclosporine, le gluconate de zinc, et les anti-TNF α permettent une amélioration partielle de la maladie, avec des récurrences à l'arrêt. Les autres biothérapies ont pour l'instant été peu étudiées. Les récurrences ne sont pas rares après laser ou chirurgie.

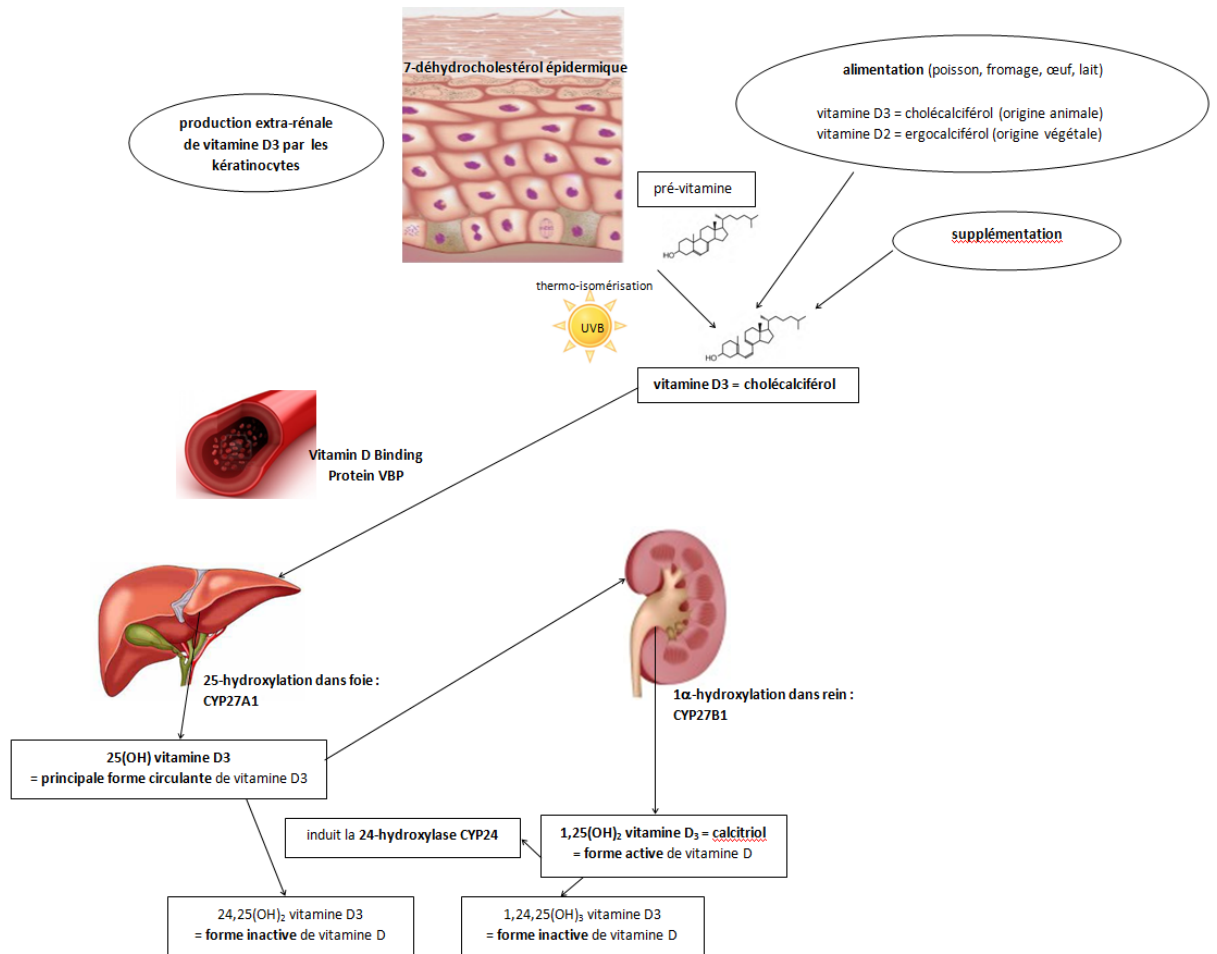
IV/ LA VITAMINE D

A/ Généralités

1/ La vitamine D et son métabolisme

La « vitamine D » est un séco-stéroïde découvert par Edward Mellanby en 1919 alors qu'il travaillait sur le rachitisme. Ce terme générique recouvre plusieurs dérivés : la vitamine D2 (ergocalciférol), la vitamine D3 (cholécalficérol), les vitamines D4 à D7. Les apports alimentaires en pré-vitamine D2 et pré-vitamine D3 sont, respectivement, d'origine végétale et animale (huiles de poisson, oeufs, produits laitiers). Au niveau sanguin, la protéine VBP (vitamin D Binding Protein) lie la vitamine D et l'achemine jusqu'au foie où elle subit une 25-hydroxylation (via l'enzyme CYP27A1) à l'origine de la 25-hydroxy-vitamine D3 ou calcidiol, la principale forme circulante de vitamine D. Puis elle subit une 1α -hydroxylation dans le rein (via l'enzyme CYP27B1) à l'origine de la 1,25-di-hydroxy-vitamine D3 ou calcitriol, la forme active de la vitamine D. La 1α -hydroxylase est down-régulée par la $1,25(\text{OH})_2$ vitamine D₃. La dégradation de la $1,25(\text{OH})_2$ vitamine D₃ met également en jeu plusieurs enzymes, comme la 24-hydroxylase qui transforme la $1,25(\text{OH})_2$ vitamine D₃ et la $25(\text{OH})$ vitamine D₃ en leurs formes inactives [194-195].

L'exposition aux Ultra-Violets B (UVB : 280 à 315 nm) entraîne un clivage par photolyse dans l'épiderme du 7-déhydrocholestérol et une thermo-isomérisation pour former la vitamine D3. Les kératinocytes possèdent les enzymes 1α -hydroxylase et 25-hydroxylase permettant la synthèse de la $25(\text{OH})_2$ vitamine D₃. Ainsi, 80 à 90% de la vitamine D est produite au niveau cutané. Selon Holick, l'exposition solaire quotidienne du quart de la surface cutanée à un quart de la Dose Erythémateuse moyenne (DEM), correspondant à la dose nécessaire pour entraîner un coup de soleil ($200\text{J}/\text{m}^2$ en moyenne), équivaldrait à la même production de vitamine D qu'une supplémentation orale de 1000 UI/j de vitamine D [194, 196].



2/ Déficit et carence en vitamine D

Le dosage sérique de 25(OH)vitamine D₃ est le meilleur reflet du stock de vitamine D. La spécificité et la précision de ce dosage sont limitées du fait de la haute affinité de la 25(OH)vitamine D₃ pour la VBP dans le sérum, et de l'existence d'une réactivité croisée entre les métabolites intermédiaires de la vitamine D. La chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (HPLC-MS/MS) est la technique de référence, mais elle n'est pas utilisée en routine, au profit des techniques ELISA, avec des écarts de résultats variables selon les kits utilisés [197-199].

Un taux normal de vitamine D est supérieur à 30 ng/mL (ou 75 nmol/L), seuil en-dessous duquel survient une hyperparathyroïdie secondaire à l'hypovitaminose D. Un taux inférieur à 30 ng/mL (ou 75 nmol/L) mais supérieur ou égal à 10 ng/mL (ou 25 nmol/L), signe

une "insuffisance" en vitamine D. Un taux de vitamine D inférieur à 10 ng/mL (ou 25 nmol/L) signe une "carence" en vitamine D [200]. La prévalence de l'hypovitaminose D est élevée chez les personnes âgées : 57 % pour les plus de 65 ans vivant en communauté et 79 % pour les plus de 65 ans institutionnalisés [201]. Elle l'est aussi dans la population générale. Ainsi, dans la cohorte Suvimax, incluant 1569 adultes sains dans 20 villes françaises de 9 régions géographiques entre novembre et avril 1997, Chapuy et al. retrouvaient un taux de vitamine D ≤ 30 ng/mL chez les deux tiers des femmes d'âge moyen [202]. Une méta-analyse a permis de calculer que le taux moyen de 25(OH)vitamine D₃ serait de 21,6 ng/mL chez les sujets sains [203]. La fréquence élevée du déficit en vitamine D a amené certains experts à considérer un taux compris entre 20 et 30 ng/mL comme "non optimal", et un taux entre 10 et 20 ng/mL comme un "déficit" en vitamine D [204-206].

Le déficit en vitamine D est multifactoriel. Les apports alimentaires sont souvent inférieurs aux apports recommandés qui sont de 800 à 1000 unités internationales par jour (UI/j) de vitamine D, associés à des apports calciques [207]. La synthèse cutanée de vitamine D est réduite en cas de photoexposition limitée ou de photoprotection, de phototype foncé, et d'âge élevé [208-209]. Ainsi, on observe un gradient nord-sud et une saisonnalité pour les taux de vitamine D : au-delà du 35° degré de latitude nord, comme en France métropolitaine, la synthèse en vitamine D est quasi-nulle entre novembre et février [202]. Les UVB étant absorbé par la mélanine, la synthèse cutanée de vitamine D peut être réduite de 99 % pour le phototype le plus élevé. Le vieillissement est associé à une diminution du 7-déhydrocholestérol cutané (pouvant atteindre 75 % à 70 ans) et donc à une diminution de la production cutanée de vitamine D. D'autre part, l'obésité diminue la vitamine D libre via une augmentation de la VBP, et via sa séquestration partielle dans le tissu adipeux du fait de sa liposolubilité [210-211]. Concernant les prédispositions génétiques, certains allèles des gènes codant pour la VBP, le VDR (vitamin D receptor), le 24-hydroxylase, et la 7-déhydrocholestérol réductase, multiplieraient par 2 le risque de déficit en vitamine D [212]. Enfin, les médicaments comme les corticoïdes et les inducteurs enzymatiques diminuent le taux de vitamine D via une activation du récepteur nucléaire SXR (Steroid and Xenobiotic Receptor) et la surexpression de l'enzyme CYP3A4 catabolisant la 1,25(OH)₂ vitamine D₃ [200].

3/ La supplémentation en vitamine D

La supplémentation orale en 25(OH) vitamine D₃ (5 fois plus efficace que la vitamine D₃ [213]) est très largement privilégiée dans les études, mais avec des prises de vitamine D pouvant être journalières, hebdomadaires, mensuelles, ou trimestrielles. Or, il est nécessaire de déterminer un schéma adapté aux taux de vitamine D. En ce sens, une étude montrait qu'une dose de 300 000 UI de vitamine D₃ orale renouvelée à 3 mois si persistance du déficit, permettait de corriger seulement la moitié des déficits en vitamine D à 6 mois [214]. A l'inverse, une supplémentation excessive peut se compliquer d'une intoxication à la vitamine D (taux ≥ 150 ng/mL ou 325 nmol/L), se manifestant par des signes d'hypercalcémie : digestifs (nausées, vomissements, anorexie, douleurs abdominales, diarrhées), rénaux (insuffisance rénale, polyuro-polydipsie), musculaires, cardiaques (tachycardie, raccourcissement du QT, aplatissement des ondes T, troubles du rythme), neurologiques (convulsions, troubles de conscience) [215]. En pratique, cela correspondrait à des apports en vitamine D 100 fois supérieurs à ceux recommandés. Néanmoins, certains contextes sont à risque de surdosage en vitamine D comme : la sarcoïdose (du fait de l'activité élevée de la 1 α -hydroxylase), d'autres granulomatoses ou certains lymphomes ou infections à mycobactéries, un antécédent de lithiase, et l'hypercalciurie idiopathique [208, 216].

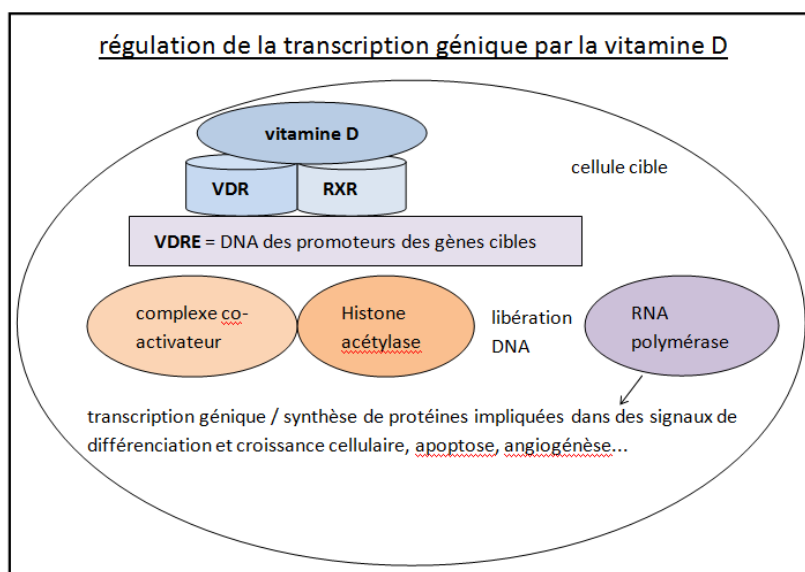
Le Groupe de Recherche et d'Information sur l'Ostéoporose (GRIO Presse Médicale 2011) recommandait une supplémentation sans dosage préalable pour les 65 ans et plus, et seulement après un dosage montrant une insuffisance ou une carence dans les autres cas où un taux optimal de vitamine D semblait nécessaire. L'un des schémas proposés à titre indicatif consistait en l'administration trimestrielle de vitamine D₃ adaptée au taux de vitamine D sous la forme d'ampoules d'Uvedose® (1 ampoule = 100 000 UI), avec 15 jours d'intervalle entre chaque ampoule, et un contrôle du taux de vitamine D 3 mois plus tard (pour renouveler la supplémentation de façon adaptée en l'absence de normalisation).

B/ La vitamine D en pathologie

L'hypovitaminose D est à l'origine du rachitisme et de l'ostéoporose. En effet, la vitamine D stimule la différenciation des ostéoclastes et la production de calcium et de phosphore, régule la réabsorption de calcium osseux, l'excrétion de calcium par le rein, et l'absorption de calcium dans l'intestin grêle. Il a été découvert récemment que son rôle ne se limite pas à la pathologie osseuse.

1/ La régulation de la transcription génique, de l'immunité innée et adaptative

La liaison de la 1,25(OH)₂ vitamine D₃ au récepteur nucléaire de la vitamine D (VDR) des cellules cibles permet son activation et la formation d'un complexe avec le récepteur nucléaire de la famille des récepteurs X des rétinoïdes (RXR). Ce complexe se fixe aux éléments de réponse à la vitamine D (VDRE) situés au niveau du promoteur des gènes cibles pour réguler leur transcription. Le complexe co-activateur DRIP (vitamin D Receptor Interacting Protein) permet une acétylation des histones par des méthyltransférases déstabilisant ainsi leur interaction avec le DNA, et permet le recrutement de la RNA polymérase II, nécessaire à la transcription du DNA libéré. Ainsi, il existerait plus de 1000 gènes sous la dépendance de la 1,25(OH)₂ vitamine D₃ [217-218].



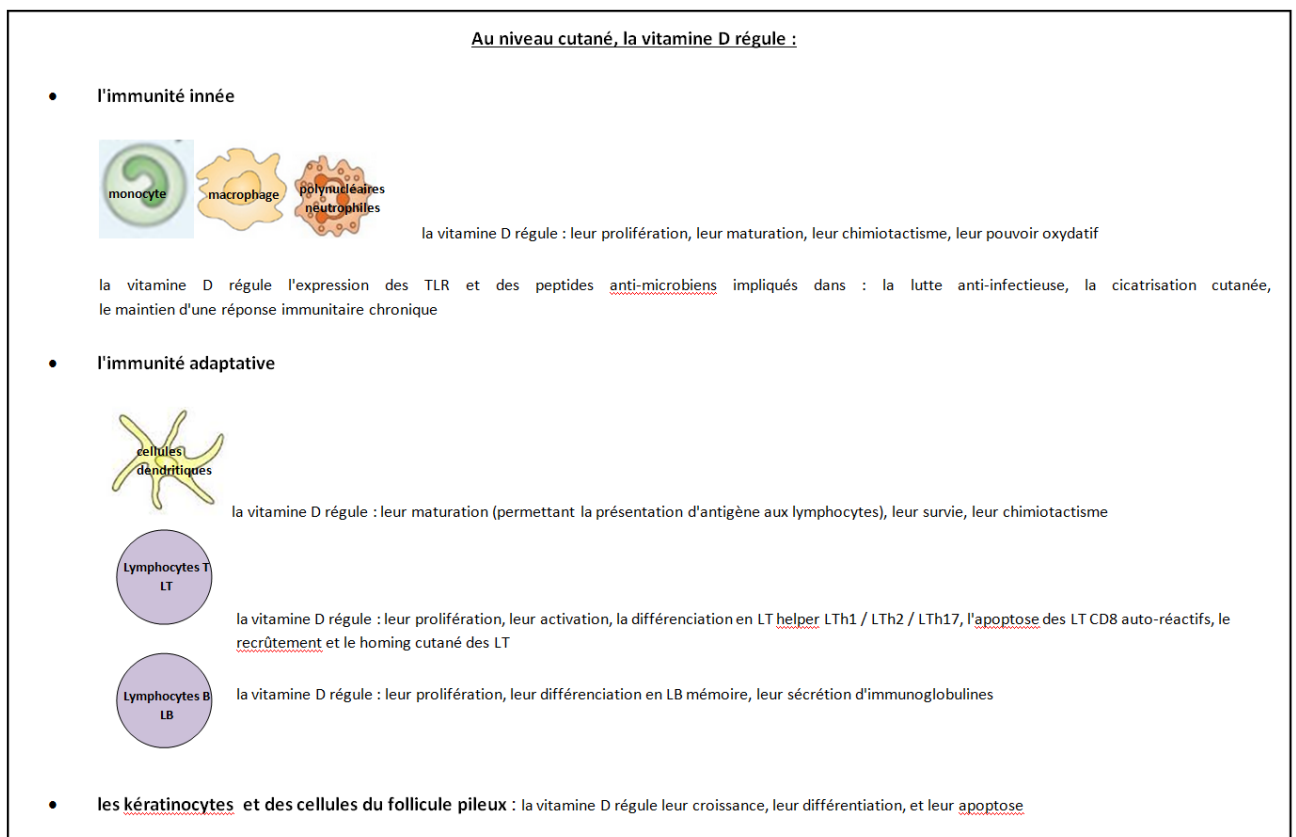
Les cellules immunitaires et les kératinocytes font partie des cellules cibles pour la vitamine D puisqu'elles expriment le VDR, et sont capables de produire de la vitamine D grâce à l'expression de la 1α -hydroxylase [219-220].

Concernant les kératinocytes, 3 protéines kinases, la PIM-1 kinase (Proviral Insertion of Moloney murine leukemia virus 1 kinase), la protéine kinase A et la protéine kinase C, interagissent avec le VDR, et régulent la croissance et la différenciation des kératinocytes et des cellules du follicule pileux, l'apoptose et l'angiogénèse [221-222].

Concernant les cellules dendritiques, la vitamine D inhibe leur survie, diminue leur chimiotactisme, et induit leur différenciation en cellules dendritiques myéloïdes immatures avec une présentation antigénique altérée ne leur permettant pas d'activer les LT naïfs [223-224]. Concernant les LB, la vitamine D inhibe leur prolifération, leur différenciation, la formation des LB mémoires, et la sécrétion d'Immunoglobulines (Ig) [220, 225]. Concernant les LT, la vitamine D inhibe leur prolifération et leur activation [220, 226]. Via la diminution de la production de l'IL-6, de l'IL-12, de l'IL-23 et l'augmentation de l'IL-4, de l'IL-5, et de l'IL-10 par les cellules dendritiques, elle favorise la conversion des LTCD4 Th1 en Lth2, plus tolérogènes que les LTh1 et les LTh17 [220, 224]. De plus, elle induit une apoptose des LT CD8 auto-réactifs [227-228]. La vitamine D régule le recrutement cutané des LT régulateurs exprimant le récepteur CCR4, et des lymphocytes mémoires exprimant CXCR10, en régulant la production locale de leurs ligands respectifs, les chimiokines CCL22 et CCL27 [228-229]. Elle intervient aussi dans le homing cutané des LT via la régulation de l'expression du Cutaneous Lymphocyte-associated Antigen (CLA) liant la E-sélectine endothéliale dermique [230].

Enfin, la vitamine D régule l'immunité innée [93, 231]. Concernant les PNN, et les monocytes et macrophages, la vitamine D régule leur prolifération, leur chimiotactisme et la phagocytose via la production de phosphatases acides, de peroxyde d'hydrogène et de lysosyme [232-233]. En contexte infectieux, la liaison de la vitamine D au TLR induit une augmentation de l'expression de la 1α -hydroxylase et du VDR [234]. Puis le complexe vitamine D et hétérodimère VDR-RXR se lie aux VDRE présents sur les promoteurs des gènes de la cathélicidine et des β -défensines, permettant la transcription génique puis la synthèse des de ces peptides anti-microbiens [93, 231, 235-238]. Dans les macrophages, l'activation des TLR1 et 2 nécessite l'activation conjointe du VDR par la vitamine D et du

récepteur de l'IL-1 par l'IL-1 β [239]. Dans les kératinocytes, l'expression de la cathélicidine, de HBD2 et HBD3 en contexte infectieux est régulée par la vitamine D [231, 240-243]. De plus, la cicatrisation cutanée dépend aussi de la vitamine D et de l'immunité innée. Ainsi, une blessure cutanée aboutit, en réponse à la production locale de TGF- β ₁, à l'up-régulation de l'expression des TLR2 et 4, de la 1 α -hydroxylase, et de la cathélicidine (impliquée dans l'angiogénèse), qui ne peut se produire en cas de blocage du VDR ou de limitation de la vitamine D [231, 244]. Enfin, la vitamine D évite le maintien d'une réponse immunitaire pathologique et d'une inflammation chronique au stade tardif d'une infection en inhibant l'expression du TLR2 et du TLR4 par les monocytes et en inhibant la présentation d'antigène par les cellules dendritiques [245].



2/ La vitamine D en pathologie infectieuse

Du fait de son rôle de régulateur de l'immunité, la vitamine D pourrait intervenir en pathologie infectieuse. Ainsi, in vitro, elle inhiberait le Staphylocoque doré, les Streptocoques pyogènes, *Klebsiella pneumoniae*, et *Escherichia coli* [232]. De plus, selon plusieurs études épidémiologiques, le taux de vitamine D serait inversement corrélé à l'incidence de plusieurs infections, dont la tuberculose [246], la grippe [247] et les infections des voies aériennes supérieures [248]. D'ailleurs, selon l'étude de Jeng et al. [249] un taux bas de vitamine D était associé à une faible expression de la cathélicidine chez les patients septiques. L'équipe d'Adams et al. [250] a montré un défaut d'up-régulation de la cathélicidine dans des cultures de monocytes et macrophages humains infectés en cas de déficit en vitamine D, et corrigé par la supplémentation en vitamine D. Ces résultats suggèrent que la supplémentation des patients déficitaires en vitamine D pourrait améliorer les défenses anti-infectieuses en stimulant l'immunité innée. En ce sens, l'essai randomisé d'Urashima et al., réalisé chez des enfants d'âge scolaire, en double aveugle, contre placebo, montrait une diminution de l'incidence de la grippe dans le groupe supplémenté en vitamine D [251], et deux essais randomisés de faible puissance ont montré une amélioration clinique et radiologique pour les patients tuberculeux ayant reçu une supplémentation en vitamine D associée aux anti-tuberculeux [252-253]. Néanmoins, à ce jour, les données de la littérature ne permettent pas de statuer sur le bénéfice ou non de la supplémentation par vitamine D en pathologie infectieuse, car les études sont peu nombreuses et hétérogènes (populations étudiées et schéma de supplémentation par vitamine D), avec des résultats discordants [254].

3/ La vitamine D et les maladies cutanées inflammatoires

La rosacée est une maladie cutanée inflammatoire chronique du visage associée à des anomalies de la vascularisation, mais aussi à des anomalies de l'immunité innée. Ainsi, on observe une surexpression du TLR2, probablement activé par le parasite "demodex", et une expression anormalement élevée de la cathélicidine et des peptides issus de sa protéolyse par des sérine-protéases de la famille des kallicréines [96, 231, 255]. D'ailleurs, l'injection de peptides issus de la protéolyse de la cathélicidine chez la souris induit une maladie ressemblant à une rosacée. La vitamine D, intervenant dans l'immunité innée et l'angiogénèse,

un déficit en vitamine D pourrait donc aggraver la maladie. D'ailleurs, un polymorphisme du gène du VDR serait associé à la forme fulminante de la rosacée [256].

Concernant le psoriasis, l'expression cutanée (en peau lésionnelle) de la cathélicidine et de la bêta-défensine 2 seraient diminuée en cas de déficit en vitamine D, avec une corrélation négative entre l'expression du VDR et du TLR2 [257]. L'efficacité du calcipotriol topique et des UVB sur le psoriasis pourrait donc être lié à une restauration de l'immunité innée cutanée par le biais de la vitamine D. En ce sens, il a été montré que le calcipotriol induit une up-régulation de l'expression de la cathélicidine dans les kératinocytes in vitro et in vivo [231].

Concernant la dermatite atopique, dans une petite étude, une corrélation négative entre le taux de vitamine D et la sévérité de la maladie a été mise en évidence [258]. L'étude de Samochocki et al. a montré qu'un déficit en vitamine D était associé à des infections cutanées bactériennes plus fréquentes, et que la supplémentation en vitamine D permettait une diminution de la sévérité de la maladie [259], ce dernier résultat étant d'ailleurs conforme à celui retrouvé dans un essai contre placebo [260]. D'autre part, les complications infectieuses sévères observées chez certains atopiques seraient associées à un défaut d'up-régulation des peptides anti-microbiens [231, 261]. Une étude a montré une augmentation de l'expression cutanée de la cathélicidine chez ces patients après supplémentation en vitamine D, mais non confirmée par une étude ultérieure plus puissante [261-262]. Un essai randomisé versus placebo ne montrait pas non plus d'augmentation significative de l'expression cutanée d'HBD3 ou de la cathélicidine après supplémentation en vitamine D [263].

4/ La vitamine D et les autres pathologies

Ces dernières années, la vitamine D a été étudiée dans d'autres pathologies.

Concernant les maladies auto-immunes, une carence prolongée en vitamine D pourrait diminuer l'expression d'auto-antigènes dans le thymus, entraînant une perte de tolérance [200]. D'autre part, des haplotypes génétiques associés à une susceptibilité pour des maladies

auto-immunes seraient régulés par la vitamine D [264-265]. En comparaison aux contrôles sains, un déficit en vitamine D serait associé au diabète de type 1 [266], au pemphigus vulgaire [267], et à la sclérose en plaque. La vitamine D permettrait une régression de la paralysie chez les souris avec une encéphalite auto-immune expérimentale [195]. Dans la sclérose en plaque, l'essai de Kampman et al. [268], randomisé, contrôlé versus placebo, en double aveugle, montrait une réduction du nombre de rechutes dans le groupe recevant de la vitamine D, à l'inverse de deux autres essais [269-270].

Dans la maladie d'Alzheimer, la vitamine D régulerait l'expression de gènes impliqués dans la survie neuronale, et in vitro, elle améliorerait la phagocytose de la protéine bêta-amyloïde [271-273]. Une méta-analyse montrait des taux de vitamine D plus bas chez les patients alzheimer que chez les contrôles [274].

Dans les maladies cardio-vasculaires, la vitamine D pourrait diminuer le risque de survenue d'un accident ischémique en inhibant le système rénine-angiotensine, et en améliorant la fonction endothéliale [275-276].

En cancérologie, la vitamine D aurait un impact via la régulation de la différenciation cellulaire, de l'apoptose, de l'angiogénèse, et de l'anti-oncogène p53 [277-278]. Ainsi, les souris soumises à des carcinogènes et déficitaires en vitamine D (ou KO pour le VDR) ont une incidence augmentée pour les cancers cutanés, ganglionnaires, mammaires et coliques [279], et la supplémentation en vitamine D permet une réduction de la progression de l'adénocarcinome mammaire et colique [280-281]. Dans une revue critique de 2009, l'agence internationale de la recherche sur le cancer [282] suggérait un rôle préventif de la vitamine D pour le cancer colo-rectal, et d'après une méta-analyse [283], un taux de vitamine D supérieur à 27ng/mL serait associée à une diminution du risque de cancer du sein en post-ménopause. Le déficit en vitamine D pourrait être associé à un moins bon pronostic dans le carcinome de Merkel [284].

Compte-tenu des études multiples, pour la plupart observationnelles ou non contrôlées, des essais randomisés avec un suivi à long-terme seront nécessaires pour clarifier le rôle de la vitamine D dans ces différentes maladies et vérifier le bénéfice ou non de la supplémentation en vitamine D [285].

Conclusion sur la vitamine D

La vitamine D est un séco-stéroïde, apporté par l'alimentation. Une 25-hydroxylation dans le foie permet la synthèse de la 25(OH) vitamine D₃, sa principale forme circulante. Une 1 α -hydroxylation dans le rein permet la synthèse de la 1,25 (OH)₂ vitamine D₃, sa forme active. Les cellules immunitaires et les kératinocytes expriment la 1 α -hydroxylase et sont donc capables de synthétiser de la vitamine D.

Dans la population générale, le déficit en vitamine D est fréquent, et d'origine multi-factorielle : carences d'apport, faible exposition solaire, saison, phototype, obésité, médicaments, prédispositions génétiques. Selon le résultat du dosage sérique de la 25 (OH) vitamine D₃, on définit :

- un taux normal ou "optimal" : ≥ 30 et < 70 ng/mL
- un "déficit" en vitamine D : ≥ 10 et < 30 ng/mL
- une "carence" en vitamine D : < 30 ng/mL

Récemment, il a été découvert que la vitamine D intervenait dans la régulation génique, et notamment dans le niveau d'expression de gènes impliqués dans l'immunité adaptative et dans l'immunité innée comme ceux des TLR et des peptides anti-microbiens. L'impact du déficit et de la supplémentation en vitamine D a donc été étudié en pathologie infectieuse, auto-immune, et dans les maladies cutanées inflammatoires. Néanmoins, il est difficile de conclure sur le bénéfice ou non de la supplémentation en vitamine D devant : l'hétérogénéité des études, en particulier le manque de standardisation concernant la méthode de dosage et le schéma de supplémentation en vitamine D, et devant les connaissances souvent partielles sur les cibles de la vitamine D dans ces pathologies.

V/ ETUDE

Le déficit de l'immunité innée cutanée récemment mis en évidence dans la maladie de Verneuil pourrait être l'élément princeps de cette maladie. De plus, il a été montré récemment que la vitamine D joue un rôle dans l'immunité innée. Devant l'absence de données de littérature sur vitamine D et maladie de Verneuil, nous avons donc réalisé une étude pilote. Cette étude est exposée dans l'article suivant, qui a été accepté dans le JEADV (Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology).

ORIGINAL ARTICLE

Verneuil's disease, innate immunity and vitamin D: a pilot study

A. Guillet,¹ A. Brocard,¹ K. Bach Ngohou,² N. Graveline,² A.-G. Leloup,² D. Ali,² J.-M. Nguyen,³ M.-J. Loirat,⁴ C. Chevalier,⁴ A. Khammari,¹ B. Dreno^{1,*}

¹Service de Dermato-Cancérologie, CHU Hôtel-Dieu, Nantes, France

²Laboratoire de radio-immunologie, CHU Hôtel Dieu, Nantes, France

³Service de santé publique PIMESP, Hôpital Saint Jacques, Nantes, France

⁴Etablissement Français du Sang, CHU Hôtel Dieu, Nantes, France

*Correspondence: B. Dreno. E-mail: brigitte.dreno@wanadoo.fr

Abstract

Background Verneuil's disease is a chronic inflammatory skin disease of the follicles in apocrine glands rich area of the skin (axillary, inguinal, anogenital) and is associated with a deficient skin innate immunity. It is characterized by the occurrence of nodules, abscesses, fistulas, scars. Recently, vitamin D has been shown to stimulate skin innate immunity.

Objective The primary objective of the study was to assess whether Verneuil's disease was associated with vitamin D deficiency. The secondary objective was to determine whether vitamin D supplementation could improve inflammatory lesions.

Methods First, 25(OH) vitamin D₃ serum levels in patients with Verneuil's disease followed at Nantes University Hospital were compared to those of healthy donors from the French Blood Bank. Then, a pilot study was conducted in 14 patients supplemented with vitamin D according to their vitamin D level at baseline at months 3 and 6. The endpoints at 6 months were decreased by at least 20% in the number of nodules and in the frequency of flare-ups.

Results Twenty-two patients (100%) had vitamin D deficiency (level <30 ng/mL) of whom 36% were severely deficient (level <10 ng/mL), having correlation with the disease severity ($P = 0.03268$) vs. 20 controls with vitamin D deficiency (91%) of whom 14% were severely deficient. In 14 patients, the supplementation significantly decreased the number of nodules at 6 months ($P = 0.01133$), and the endpoints were achieved in 79% of these patients. A correlation between the therapeutic success and the importance of the increase in vitamin D level after supplementation was observed ($P = 0.01099$).

Conclusion Our study shows that Verneuil's disease is associated with a major vitamin D deficiency, correlated with the disease severity. It suggests that vitamin D could significantly improve the inflammatory nodules, probably by stimulating the skin innate immunity. A larger randomized study is needed to confirm these findings.

Received: 21 May 2014; Accepted: 17 October 2014

Conflicts of interest

None.

Introduction

Verneuil's disease, also called hidradenitis suppurativa or acne inversa, is a chronic inflammatory skin disease which affects the follicles in apocrine sweat glands area of the skin, reaching 1–4% of the population.¹ It is characterized by the occurrence of painful recurrent nodules which can evolve towards abscesses, fistulas, macro comedones, scars. It is typically located in axillary, inguinal and anogenital regions. Histology shows an infundibular occlusion, an involution of the sebaceous glands, cysts, an inflammatory infiltrate and dermal keratin debris.² Mutations recently identified in the genes encoding components of the gamma-secretase complex are only responsible for a part of the family forms.^{3,4} No treatment, including surgery, lasers, systemic

antibiotics, systemic retinoids, Finasteride®, ciclosporine, anti-TNF α and anti-IL12/23, can definitively cure this disease.^{5,6}

The physiopathology of this illness is not yet completely understood. Several studies have shown scarce evidence that a deficient skin innate immunity, the first-line defence against infectious agents, would be present in Verneuil's disease. Thus, a decreased expression of anti-microbial peptides such as β -defensins 2, 3, 4 and ribonuclease 7, and of the Toll-Like Receptors (TLR) 2, 3, 4, 7, 9 (recognizing bacterial motifs and inducing the expression of anti-microbial peptides) has been shown in keratinocytes.^{7–9}

In parallel, vitamin D could play an important role in the innate immunity, in particular, by inducing the expression of TLR and some anti-microbial peptides in an infectious context.

The impact of vitamin D deficiency and supplementation has been studied not only in infectious but also in skin inflammatory diseases. Vitamin D deficiency associated with a decreased cutaneous expression of cathelicidin has been shown in psoriasis and atopic dermatitis, and the treatment with vitamin D increased this peptide level and decreased the disease severity.^{10–12} However, to the best of our knowledge no study has been conducted to date on vitamin D in Verneuil's disease.

In this context, the primary objective of this study was to assess whether Verneuil's disease was associated with vitamin D deficiency and correlated with the disease severity. The secondary objective was to determine, in an open-label pilot study, whether vitamin D supplementation could improve the inflammatory lesions in patients.

Material and methods

First phase: vitamin D dosage

Patients with Verneuil's disease The vitamin D level was determined in all patients, with Verneuil's disease followed at the Dermatology Department of Nantes Hospital, who fulfilled the eligibility criteria and had given their consent to participate in the study. Inclusion criteria were: having Verneuil's disease evolving for at least one year (with recurrent characteristic lesions in at least one typical area), not being treated, having given the oral patient informed consent. Exclusion criteria were: being younger than 18 years, being currently treated for Verneuil's disease. Patients were clinically assessed and their vitamin D level was determined during consultations. A questionnaire was used to collect the following informations: weight, height, history and treatments, smoking status, history of acne and treatments with isotretinoin, family history of Verneuil's disease, age at disease onset and puberty, treatment received for Verneuil's disease, sun exposure, photoprotection. The other features assessed were the phototype and Hurley's stage. Hurley's stage I corresponds to minor forms with one or more abscesses, without sinus or scar. Hurley's stage II corresponds to moderate forms with recurrent abscesses, sinuses and a single or multiple but distant scar(s). Hurley's stage III corresponds to severe forms with diffuse lesions, interconnected tracts and abscesses on whole areas.¹³

Healthy controls Controls were healthy donors sampled by the French Blood Bank (FBB) of Nantes Hospital at the same time than patients. They were selected so that they could be matched with each patient for gender, age ± 3 years, body mass index ($\text{BMI} = \text{weight in kg/height}^2 \text{ in m}^2$) $\pm 2.5 \text{ kg/m}^2$ and current smoking status (yes/no). A written consent was obtained after oral information was given by FBB members.

Vitamin D dosage 25-hydroxyvitamin D levels were determined in the radioimmunoassay laboratory of Nantes Hospital

using a chemoluminescence method with an automated analyser and a Vitamin D kit from Diasorin[®] laboratory, with a sensitivity of 4 ng/mL. The normal laboratory range varied between 30.0 and 60.0 ng/mL. The main objective was to assess whether patients with Verneuil's disease presented a more severe vitamin D deficiency than their matched healthy controls from the FBB, after adjustment for age and BMI. A correlation between the vitamin D deficiency and the disease or patient characteristics was also studied.

Second phase : vitamin D supplementation in an open-label pilot study

Among the 22 previous patients, the second step of the study was conducted in all the patients who agreed to take vitamin D supplement and to return 3 and 6 months later. For each of those 14 patients, the vitamin D level was determined at baseline (M0) then at month 3 (M3) and 6 (M6). If a vitamin D deficiency was identified at M0 or M3, vitamin D supplementation was initiated or continued (M3) as drinkable Uvedose[®] ampoules (one ampoule containing 100 000 International Units of vitamin D), according to a scheme proposed in 2011 by the Research and Information Group on Osteoporosis (Table 1). If the vitamin D level was normalized at M3 or M6 in a patient, he/she discontinued the supplementation. During the three consultations, patients were assessed by the same examiner and they were questioned about their adherence and tolerance to treatment. The first endpoint was an improvement by at least 20% of the nodule number at M6 compared to M0, and it was considered as a therapeutic success. The second endpoint was the improvement by at least 20% of the frequency of disease flare-ups at M6 (a flare-up being defined as a re-activation of at least one nodule becoming painful and inflammatory or the appearance of at least one new nodule).

Statistics

The Fisher's exact test was used to find a correlation between the vitamin D deficiency and patient characteristics, and the Wilcoxon test to compare their levels with those of the controls. The Wilcoxon test was used to study the evolution of vitamin D levels and clinical parameters, and the Mann-Whitney test to com-

Table 1 Vitamin D supplementation in patients depending on their vitamin D level

25-hydroxy-vitamin D3 level (ng/mL)	Number of Uvedose [®] ampoules received
Vitamin D ≥ 30	0
$25 \leq \text{vitamin D} < 30$	1
$20 \leq \text{vitamin D} < 25$	2
$15 \leq \text{vitamin D} < 20$	3
$10 \leq \text{vitamin D} < 15$	4
$5 \leq \text{vitamin D} < 10$	5
Vitamin D < 5	6

pare the delta value of the vitamin D level in patients with moderate or severe vitamin D deficiency. A correlation was assessed between the clinical course and the vitamin D level or delta value of the vitamin D level. The significance level was $P < 0.05$.

Results

First phase: vitamin D dosage

Baseline characteristics of patients with Verneuil's disease and controls (Table 2) Twenty-two patients were included: 14 (64%) women and 8 (36%) men. The median age was 35 years [95%CI (20.1–61.8)], with a median age at disease onset of 16.5 years (12.0–33.8) and a median disease duration of 14 years (6.0–45.3). Thirteen patients were smokers (59%) with a median of 12 packs-years (3.8–47.2). The median BMI was of 25.95 kg/m² (20.0–33.8) with 12 (55%) patients with overweight, including 6 (27%) with obesity. Eleven (50%) patients had history of acne of whom seven had severe acne and three had previously been treated with isotretinoin. Eight (36%) patients had family history of hidradenitis suppurativa. Seven (32%) patients were of phototype 1, 12 (55%) of phototype 2, 2 (9%) of phototype 3 and one (4%) of phototype 4. Seven (32%) patients reported no sun exposure, 2 (9%) patients a minimal exposure and 13 (59%) patients a moderate exposure. Eighteen (82%) patients reported using both clothing and sunscreen photoprotections.

Five (23%) patients had Hurley's stage 1 disease, 11 (50%) patients had stage 2 and 6 (27%) patients had stage 3. Regarding the treatment of their Verneuil's disease, all patients had received topical and oral antibiotics but none had received isotretinoin or

anti-TNF α . Twelve (55%) patients had at least one nodule excision. Twenty-two controls were included: 14 (64%) women and 8 (36%) men. The median age was 35 years (20.3–60.0). Among them, 13 were smokers (59%). The median BMI was of 25.25 kg/m² (19.5–35.9).

Vitamin D dosage The median vitamin level, determined between early January and late March in the 22 patients, was of 12.7 ng/mL (6.3–21.5) (Fig 1, Table 2). All 22 (100%) patients had vitamin deficiency (level < 30 ng/mL) which was severe in 8 (36%) patients (level < 10 ng/mL). The deficiency severity was correlated with the severity of the Hurley's grade and with the absence of family history of Verneuil's disease (Fisher's test, $P = 0.03268$ and 0.01771), but it was not correlated with the disease duration, smoking status, overweight, phototype or sun exposure. In the 22 controls, at the same period, the median vitamin D level was of 15.4 ng/mL (8.4–30.0) and 20 (91%) had vitamin D deficiency which was severe in 3 (14%) subjects. After adjustment for age and BMI, the difference in median vitamin D levels between patients and controls was at the limit of significance for the vitamin D level (paired Wilcoxon test, $P = 0.057996$), and was not significant for the frequency of severe deficiency ($P = 0.1623$).

Second phase: vitamin D supplementation in an open-label pilot study

Vitamin D supplementation This phase of the study was conducted in 14 out of the 22 patients (8 patients could not be seen at M3 or M6 and were withdrawn from the analysis). In the 14 patients with vitamin D deficiency at M0, vitamin D supplemen-

Table 2 Baseline characteristics and vitamin D level in the 22 patients and 22 controls

Characteristics	22 patients	22 healthy controls
Age (years)	35 [95%CI (20.1–61.8)]	35 [95%CI (20.3–60.0)]
Gender (%)	64% of women, 36% of men	64% of women, 36% of men
Body Mass Index (kg/m ²)	25.95 [95%CI (20.0–33.8)]	25.25 [95%CI (19.5–35.9)]
Overweight (%) and obesity (%)	27% with overweight, 27% with obesity	23% with overweight, 27% with obesity
Active smoking (%)	59%	59%
Median vitamin D level (ng/mL)	12.7 [95%CI (6.3–21.5)]	15.4 [95%CI (8.4–30.0)]
Vitamin D deficiency (<30 ng/mL) (%)	100%	91%
Severe vitamin D deficiency (<10 ng/mL) (%)	36%	14%
Phototype	1: 32%; 2: 55%; 3: 9%; 4: 4%	
Sun exposure (reported) (%)	None: 32%; minimal: 9%; moderate: 59%	
Photoprotection (reported) (%)	82%	
Age at puberty (years)	13 [95%CI (10.1–15.0)]	
History of severe acne (%)	32%	
History of isotretinoin for acne (%)	14%	
Family history of Verneuil's disease (%)	36% (23% with ≥ 2 parents)	
Age at disease onset (years)	16.5 [95%CI (12.0–33.8)]	
Hurley's stage (%)	1: 23%; 2: 50%; 3: 27%	
Previous antibiotics (%)	Topical 100%; oral 100%	
History of surgery and type (%)	Nodule excisions: 55% (18% with ≥ 3 excisions)	

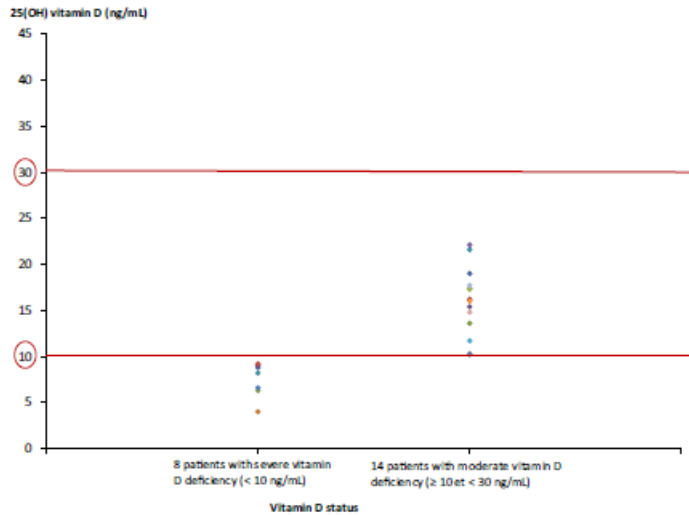


Figure 1 Baseline vitamin D levels in the 22 patients with Verneuil's disease

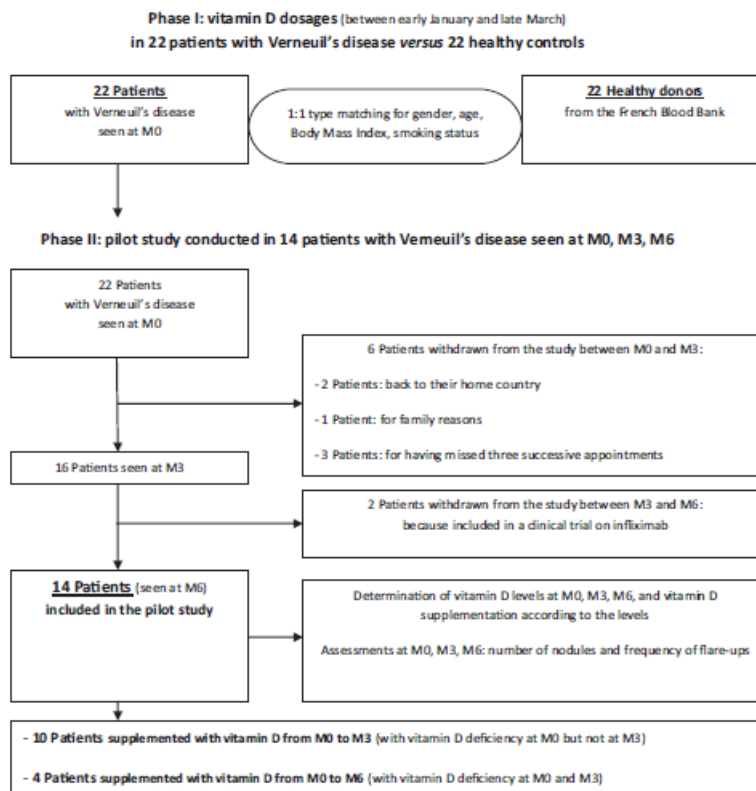


Figure 2 Study flow chart.

tation significantly increased the vitamin D level at M3 ($P = 0.0001221$).

At M3, only 4 patients continued the supplementation because 10 had normalized their vitamin D level. Thus, 10

patients were supplemented with vitamin D from M0 to M3 and 4 from M0 to M6 (Fig 2).

In the 14 patients, the increase in vitamin D level at M6 was significant compared to M0 ($P = 0.0001221$). In the 10 patients

Figure 3 Course of the vitamin D level according to the three consultations in the 14 patients.

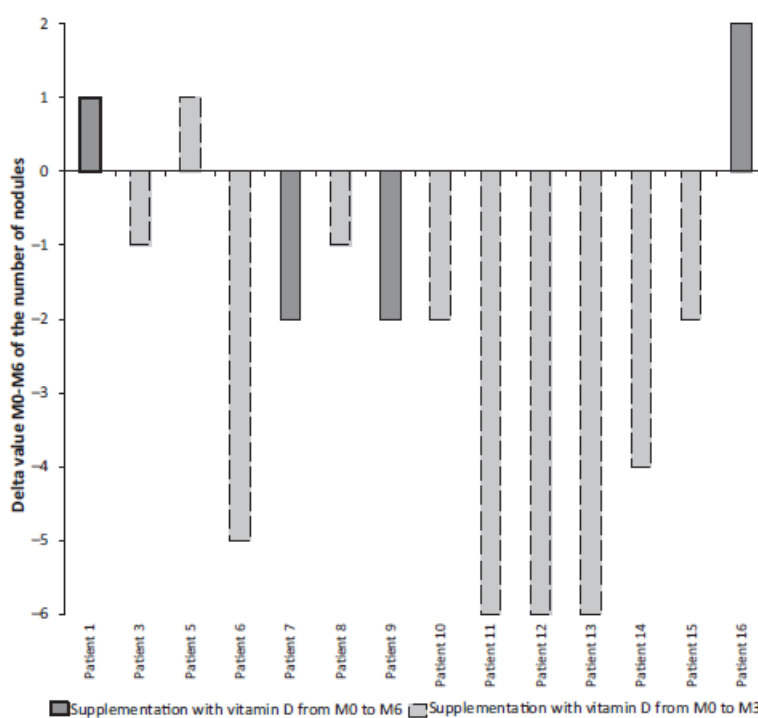
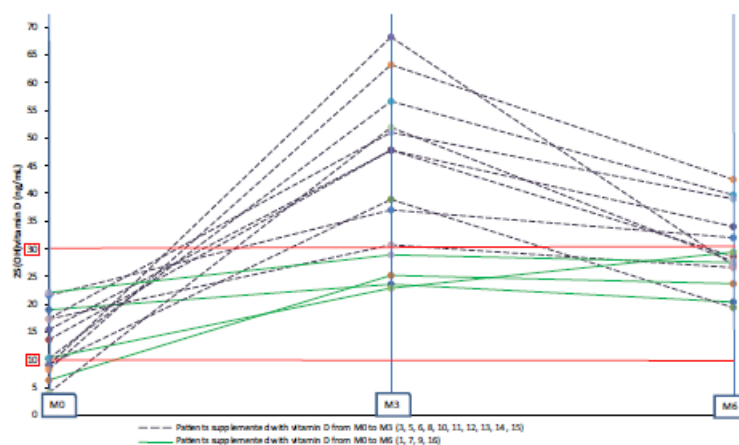


Figure 4 Delta value M0-M6 of the number of nodules in the 14 patients supplemented with vitamin D.

having discontinued the vitamin D supplementation at M3, there was a significant decrease in the vitamin D level at M6 ($P = 0.001998$) vs. an increase in the four patients supplemented up to M6, with a median vitamin D level of 17.7 ng/mL at M0, 24.4 ng/mL at M3 and 25.6 ng/mL at M6 (Fig 3).

The adherence to vitamin D was of 100% with no adverse event reported.

In the 9 patients with moderate vitamin D deficiency and the 5 patients with severe vitamin D deficiency at M0, the differences

between their delta value of median vitamin D levels M0-M3 (+15.4 and +47.9 ng/mL) and M3-M6 (−5 and −20.7 ng/mL) were not significant (Mann-Whitney test, $P = 0.0599$ and 0.3636).

Clinical response in the 14 patients at 6 months (Fig 4) The decrease in the number of nodules at M6 was significant with a mean of −51% and a median of −75% ($P = 0.01133$). The therapeutic success at M6 for the number of nodules was

achieved in 11 (79%) patients (χ^2 test, $P = 0.08415$), including seven patients with moderate vitamin D deficiency and 4 with severe vitamin D deficiency at M0. It was correlated with the vitamin D level at M6 ($P = 0.03846$) and with the delta value of the vitamin D level M0–M6 ($P = 0.01099$).

The mean decrease in the frequency of flare-ups was of 18% between M0 and M6, but without reaching significance ($P = 0.2041$). The therapeutic success at M6 for the frequency of flare-ups was achieved in 6 (43%) patients (chi-squared test, $P = 0.982$), including four patients with moderate vitamin D deficiency and two with severe vitamin D deficiency at M0. It was correlated with the vitamin D level at M6 ($P = 0.04262$) but not with the delta value of the vitamin D level M0–M6 ($P = 0.05927$).

Discussion

In this study, all patients with Verneuil's disease had vitamin D deficiency (median vitamin D level of 12.7 ng/mL). The determination of the vitamin D level helped us identifying eight patients with severe vitamin D deficiency (vitamin D level <10 ng/mL) and 14 patients with moderate vitamin D deficiency at M0 ($10 \leq$ vitamin D level < 30 ng/mL), the deficiency severity being correlated with moderate and severe Hurley's stages. This suggests that vitamin D deficiency could be a worsening factor. Although the gold standard for determining the 25(OH) vitamin D₃ level is liquid chromatography-coupled tandem mass spectrometry, the ELISA kit used in this study is also a reliable technique.¹⁴ The percentage of healthy subjects with vitamin D deficiency was high. This result was in accordance with those of the study published in 2012¹⁵ showing that the vitamin D level is less than 30 ng/mL in 80.1% of the French population aged 18–74 years old.¹⁵ However, it was less severe than that of patients with Verneuil's disease, with a borderline significant higher frequency of vitamin D insufficiency in patients compared to controls. The low significance is possibly due to a lack of power of our study. Cutaneous synthesis of vitamin D is lower for high phototypes, so the absence of matching on the phototype is a limitation. For both patients and controls, low vitamin D status might point suboptimal vitamin D intake and/or sun exposure, high BMI and smoking. Moreover, the lower vitamin D status of patients with Verneuil's disease, could be explained by a more severe deficit in sun in link with behaviour factors, as the avoidance to undress in public, especially for those with severe disease, resulting in more pronounced vitamin D deficiency.

In our patients, the median age at disease onset was 16.5 years and 3 patients reported a pre-pubertal onset which is rare in the literature (less than 2%). The gender ratio was of two women for one man instead of three women for one man,¹⁶ and moderate to severe forms of the disease were highly represented (77% vs. 25% usually).¹ Conversely, the frequencies of overweight and smoking (respectively 55% and 59%) were lower than those found in the literature (both of about 70%).^{1, 17} Two patients

had previously been weaned from smoking. The history of severe acne and family forms (respectively 32% and 36% of our patients) were in the normal range reported in Verneuil's disease.

In our pilot study of vitamin D supplementation, an excellent tolerance was observed according to the scheme proposed in 2011 by the Research and Information Group on Osteoporosis to achieve a vitamin D level ≥ 30 ng/mL. Among the 14 patients with vitamin D deficiency at M0, the deficiency completely regressed at M3 in 10 patients (71%). None of the 4 patients who were still deficient at M3 resolved this deficiency at M6 despite treatment with vitamin D and the sunniest period, probably due to the fact that the vitamin D doses were not adapted to the BMI (sequestration of fat-soluble vitamin D in the fat tissue). The relapse of five out of the 10 patients within 3 months after vitamin D discontinuation at M3 could be explained by the short half-life of vitamin D and it showed the need for a maintenance scheme yet to be defined. Our results are in line with those of an Australian study showing a decrease in the vitamin D levels at M3 despite the continuation of a maintenance therapy with low-dose vitamin D.¹⁸

Our pilot study showed the efficacy of vitamin D at M6 with a 75% decrease in the number of nodules ($P = 0.01133$). This therapeutic success was correlated with the vitamin D levels at M6 and with the delta value of the vitamin D level M0–M6 ($P = 0.003846$ and 0.01099). Nevertheless, it was a modest positive result, in an uncontrolled intervention study performed in a chronic disease with sometimes spontaneous remissions, that could be explained by placebo effect.

Regarding the mechanism of action, vitamin D could allow a partial restoration of the innate immunity in Verneuil's disease.

Indeed, a deficient skin innate immunity has been shown in Verneuil's disease resulting in a decrease in natural killer T cells¹⁹ associated with a decrease in the expression of TLR 2, 3, 4, 7, 9 in Hurley's stage I and II patients and of anti-microbial peptides such as β -defensins two to four and ribonuclease seven in keratinocytes.^{7–9,20} However, anti-microbial peptides play an important role in the anti-bacterial activity and the maintenance of the skin microbiome, in particular via HBD3 which inhibits Gram-negative and positive bacteria including *Staphylococcus aureus* and stimulates the cytokine production, leucocyte chemotaxis and antigen presentation by dendritic cells. In addition, in Verneuil's disease, a decrease in some pro-inflammatory cytokines such as IL-6, IL-1 β ,²¹ IL-8,²² TNF- α ,⁷ and IL-22²³ as well as an increase in IL-10,²¹ an immunosuppressive cytokine, have been shown. This deficient innate immunity could promote the chronic skin inflammation related to a change in the cutaneous microbiome, particularly in the apocrine glands, involving an increase in coagulase negative staphylococci, streptococci, corynebacteria and anaerobic bacteria.²²

Keratinocytes express the Vitamin D Receptor and hydroxylases,²⁴ allowing vitamin D to regulate the transcription of keratinocyte genes involved in infection control and skin inflammation. Thus, vitamin D increases the expression of TLR2 and anti-microbial peptides.¹⁰ At a later inflammatory stage, it prevents the evolution towards chronic inflammation by inhibiting the expression of TLR2 and 4 in monocytes,²⁵ the T cell response to IL-1 and the production of IL-2, IL-6 and interferon γ .²⁶ Furthermore, vitamin D has recently been shown to regulate the keratinocyte proliferation and hair follicle cycle (31,32). In Verneuil's disease, vitamin D deficiency could, therefore, play a role not only in the deficient innate immunity but also in the follicular obstruction.

To our knowledge, in Verneuil's disease, no study has focused on the vitamin D deficiency or on the clinical effect of vitamin D supplementation. Our study has some limitations: its lack of power, no matching on the phototype, the lack of control vs. placebo, and its limited duration in a chronic disease, but it was an evidence-based pilot study and the results lead us to suggest conducting a randomized study to confirm our findings.

In conclusion, this study shows that Verneuil's disease is associated with a major vitamin D deficiency correlated with the disease severity, rapidly corrected by vitamin D supplementation. However, a maintenance therapy is needed. A treatment with vitamin D could allow a partial clinical improvement in patients, but a randomized clinical study conducted on a larger series of patients is needed to confirm these findings.

Acknowledgements

The corresponding author, Professor Brigitte Dreno, had full access to all the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis. There is no conflict of interest related to this work and it has not been submitted to another journal. We thank the team of the French Blood Bank of Hôtel-Dieu University Hospital of Nantes, in particular Caroline Chevalier and Dr Marie-Jeanne Loirat (PHD). We thank the team of the radioimmunology laboratory of Nantes University Hospital, in particular the resident Damien Ali, and Drs Kalyane Bach-Ngohou (PH), Anne-gaëlle Leloupp (PH), Nolwenn Graveline (PH).

References

- Revuz JE, Canoui-Poitine F, Wolkenstein P *et al*. Prevalence and factors associated with hidradenitis suppurativa: results from two case-control studies. *J Am Acad Dermatol* 2008; **59**: 596–601.
- van der Zee HH, de Ruiter L, Boer J *et al*. Alterations in leucocyte subsets and histomorphology in normal-appearing perilesional skin and early and chronic hidradenitis suppurativa lesions. *Br J Dermatol* 2012; **166**: 98–106.
- Miskinyte S, Nassif A, Merabtene F *et al*. Nicotinic mutations in French families with hidradenitis suppurativa. *J Invest Dermatol*. 2012; **132**: 1728–1730.
- Pink AE, Simpson MA, Desai N, Trenbath RC, Barker JN. Gamma-Secretase mutations in hidradenitis suppurativa: new insights into disease pathogenesis. *J Invest Dermatol*. 2013; **133**: 601–607.
- van Rappard DC, Limpens J, Mekkes JR. The off-label treatment of severe hidradenitis suppurativa with TNF-alpha inhibitors: a systematic review. *J Dermatolog Treat*. 2013; **24**: 392–404.
- Gulliver WP, Jemec GB, Baker KA. Experience with ustekinumab for the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; **26**: 911–914.
- Dreno B, Khammari A, Brocard A *et al*. Hidradenitis suppurativa: the role of deficient cutaneous innate immunity. *Arch Dermatol* 2012; **148**: 182–186.
- Schlapbach C, Yawalkar N, Hunger RE. Human beta-defensin-2 and psoriasin are overexpressed in lesions of acne inversa. *J Am Acad Dermatol* 2009; **61**: 58–65.
- 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* 2012; **66**: 966–974.
- Antal AS, Dombrowski Y, Koglin S, Ruzicka T, Schaubert J. Impact of vitamin D3 on cutaneous immunity and antimicrobial peptide expression. *Dermatoendocrinol*. 2011; **3**: 18–22.
- Hata TR, Kotol P, Jackson M *et al*. Administration of oral vitamin D induces cathelicidin production in atopic individuals. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; **122**: 829–831.
- Samochocki Z, Bogaczewicz J, Jeziorowska R *et al*. Vitamin D effects in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2013; **69**: 238–244.
- Revuz J. Hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; **23**: 985–998.
- Ofenloch-Haehnle B. Approaches to measurement of vitamin D concentrations - immunoassays. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 2012; **243**: 50–53.
- Personne V, Partouche H, Souberbielle JC. Vitamin D insufficiency and deficiency: epidemiology, measurement, prevention and treatment. *Presse Med* 2013; **42**: 1334–1342.
- Smith HS, Chao JD, Teitelbaum J. Painful hidradenitis suppurativa. *Clin J Pain* 2010; **26**: 435–444.
- Harrison BJ, Read GF, Hughes LE. Endocrine basis for the clinical presentation of hidradenitis suppurativa. *Br J Surg* 1988; **75**: 972–975.
- Ojaimi S, Skinner NA, Strauss BJ, Sundararajan V, Woolley I, Visvanathan K. Vitamin D deficiency impacts on expression of toll-like receptor-2 and cytokine profile: a pilot study. *J Transl Med* 2013; **11**: 176.
- Lapins J, Asman B, Gustafsson A, Bergstrom K, Emtestam L. Neutrophil-related host response in hidradenitis suppurativa: a pilot study in patients with inactive disease. *Acta Derm Venereol* 2001; **81**: 96–99.
- Bechara FG, Sand M, Skrygan M, Kreuter A, Altmeyer P, Gambichler T. Acne inversa: evaluating antimicrobial peptides and proteins. *Am Dermatol* 2012; **24**: 393–397.
- van der Zee HH, de Ruiter L, van den Broecke DG, Dik WA, Laman JD, Prens EP. Elevated levels of tumour necrosis factor (TNF)-alpha, interleukin (IL)-1beta and IL-10 in hidradenitis suppurativa skin: a rationale for targeting TNF-alpha and IL-1beta. *Br J Dermatol* 2011; **164**: 1292–1298.
- 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* 2012; **166**: 879–883.
- Wolk K, Warszawska K, Hoeflich C *et al*. Deficiency of IL-22 contributes to a chronic inflammatory disease: pathogenetic mechanisms in acne inversa. *J Immunol*. 2011; **186**: 1228–1239.
- Ahn J, Yu K, Stolzenberg-Solomon R *et al*. Genome-wide association study of circulating vitamin D levels. *Hum Mol Genet* 2010; **19**: 2739–2745.
- Sadeghi K, Wessner B, Laggner U *et al*. Vitamin D3 down-regulates monocyte TLR expression and triggers hyporesponsiveness to pathogen-associated molecular patterns. *Eur J Immunol* 2006; **36**: 361–370.
- Shahriari M, Kerr PE, Slade K, Grant-Kels JE. Vitamin D and the skin. *Clin Dermatol* 2010; **28**: 663–668.

VI/ TABLEAUX ET FIGURES SUPPLEMENTAIRES

Tableau 1 : Caractéristiques des 22 patients

Patients	Date de naissance	Tabac	Body Mass Index (Kg/m ²)	Durée d'évolution	Age début de MV	Age puberté	ATCD acné sévère	ATCD familial de MV	Stade de Hurley
1 (H)	07/12/1960	15 PA	33,4	32 ans	20 ans	15 ans	NON	père	3
2 (H)	02/05/1972	sevré	33,2	28 ans	12 ans	13 ans	visage/dos/IST	mère/sœur/fille	3
3 (F)	16/10/1986	NON	26,3	12 ans	14 ans	14 ans	NON	NON	1
4 (F)	15/12/1966	10PA	33,6 (O)	16 ans	30 ans	13 ans	NON	NON	2
5 (F)	14/04/1985	12PA	23,2	15 ans	12 ans	12 ans	visage/dos/ ATB	NON	2
6 (F)	31/12/1990	3,5PA	22,1	8 ans	14 ans	9 ans	NON	NON	2
7 (F)	10/06/1977	15PA	29,3 (S)	6 ans	29 ans	13 ans	NON	NON	1
8 (H)	08/04/1950	NON	26,6 (S)	7 ans	55 ans	14 ans	NON	NON	1
9 (F)	12/10/1975	8,5PA	24,1	17 ans	20 ans	12 ans	NON	NON	3
10 (F)	03/01/1954	55 PA	19,5	46 ans	12 ans	14 ans	NON	NON	2
11 (F)	29/10/1987	7PA	20,9	13 ans	12 ans	12 ans	visage/dos/ATB	tante/2cousines	3
12 (H)	11/04/1983	5 PA	20	13 ans	16 ans	14 ans	NON	NON	2
13 (F)	03/08/1986	NON	31 (O)	11 ans	15 ans	13 ans	NON	père	2
14 (H)	22/10/1957	sevré	33,8 (O)	21 ans	34 ans	14 ans	NON	fille	3
15 (F)	28/07/1977	16 PA	22	18 ans	17 ans	13 ans	NON	NON	2
16 (F)	25/01/1948	NON	27,7 (S)	52 ans	12 ans	10 ans	visage/dos/IST	grand-mère/mère/frère/2 sœurs	3
17 (H)	16/04/1976	16PA	27,8 (S)	16 ans	20 ans	15 ans	visage/dos/ ATB	NON	2
18 (H)	12/07/1991	NON	36,6 (O)	11 ans	10 ans	15 ans	visage/dos/ ATB	NON	2
19 (F)	30/12/1991	4PA	25,6 (S)	2 ans	18 ans	13 ans	NON	grand-père/oncle	1
20 (H)	24/05/1970	42PA	22,8	22 ans	20 ans	13 ans	NON	NON	1
21 (F)	29/09/1992	NON	23,7	7 ans	13 ans	13 ans	NON	2 sœurs	2
22 (F)	01/06/1983	NON	23,2	6 ans	22 ans	12 ans	visage/dos/IST	NON	2

ATB : antibiotique(s), ATCD : antécédent, DDN : date de naissance, F : femme, H : homme, IST : Isotrétinoïne, MV : maladie de Verneuil, O : obèse, PA : paquets-année, S : surpoids

Tableau 2 : Résultats des dosages de vitamine D des patients et des contrôles

patients	sexe (H/F)	date de naissance	âge (ans)	indice de masse corporelle (en Kg/m ²)	tabagisme en cours (OUI/NON)	25(OH) vitamine D (ng/mL)	contrôles	sexe (H/F)	Année de naissance du donneur	âge (ans)	IMC	tabagisme en cours (OUI/NON)	25(OH) vitamine D (ng/mL)
1	H	07/12/1960	53	34,6	OUI	19	1'	H	1961	52	36	OUI	10,7
2	H	02/05/1972	41	33,2	NON	16,2	2'	H	1973	40	31,3	NON	16,4
3	F	16/10/1986	27	26,3	NON	13,6	3'	F	1984	29	27,2	NON	17,4
4	F	15/12/1966	47	33,6	OUI	8,8	4'	F	1964	49	33,5	OUI	10,8
5	F	14/04/1985	28	23,2	OUI	9,1	5'	F	1982	31	23,9	OUI	9,5
6	F	31/12/1990	23	22,1	OUI	15,4	6'	F	1986	27	19,6	OUI	15
7	F	10/06/1977	36	29,3	OUI	6,3	7'	F	1975	38	31,5	OUI	7,2
8	H	08/04/1950	66	26,6	NON	21,6	8'	H	1953	60	28	NON	13,3
9	F	12/10/1975	38	24,1	OUI	10,3	9'	F	1978	35	24,3	OUI	31,6
10	F	03/01/1954	59	19,5	OUI	9	10'	F	1957	56	19,5	OUI	13,7
11	F	29/10/1987	26	20,9	OUI	10,2	11'	F	1988	25	19,2	OUI	18,7
12	H	11/04/1983	30	20	OUI	8,2	12'	H	1984	29	22,3	OUI	15,7
13	F	03/08/1986	27	31	NON	17,4	13'	F	1982	31	28,8	NON	21,4
14	H	22/10/1957	56	33,8	NON	17,3	14'	H	1954	59	31,5	NON	16,7
15	F	28/07/1977	36	22	OUI	4	15'	F	1978	35	22,2	OUI	17,3
16	F	25/01/1948	65	27,7	NON	22,1	16'	F	1948	65	26,6	NON	14,7
17	H	16/04/1976	37	27,8	OUI	11,7	17'	H	1973	40	26,2	OUI	8,3
18	H	12/07/1991	22	36,6	NON	6,6	18'	H	1988	25	38,8	NON	14,1
19	F	30/12/1991	22	25,6	OUI	16	19'	F	1994	19	24,1	OUI	30,1
20	H	24/05/1970	43	22,8	OUI	17,7	20'	H	1969	44	23,5	OUI	12,3
21	F	29/09/1992	21	23,7	NON	14,8	21'	F	1993	20	21,9	NON	28,7
22	F	01/06/1983	30	23,2	NON	9,2	22'	F	1984	29	23,2	NON	19,3

Figure 1 : Dosages de vitamine D des patients et des contrôles

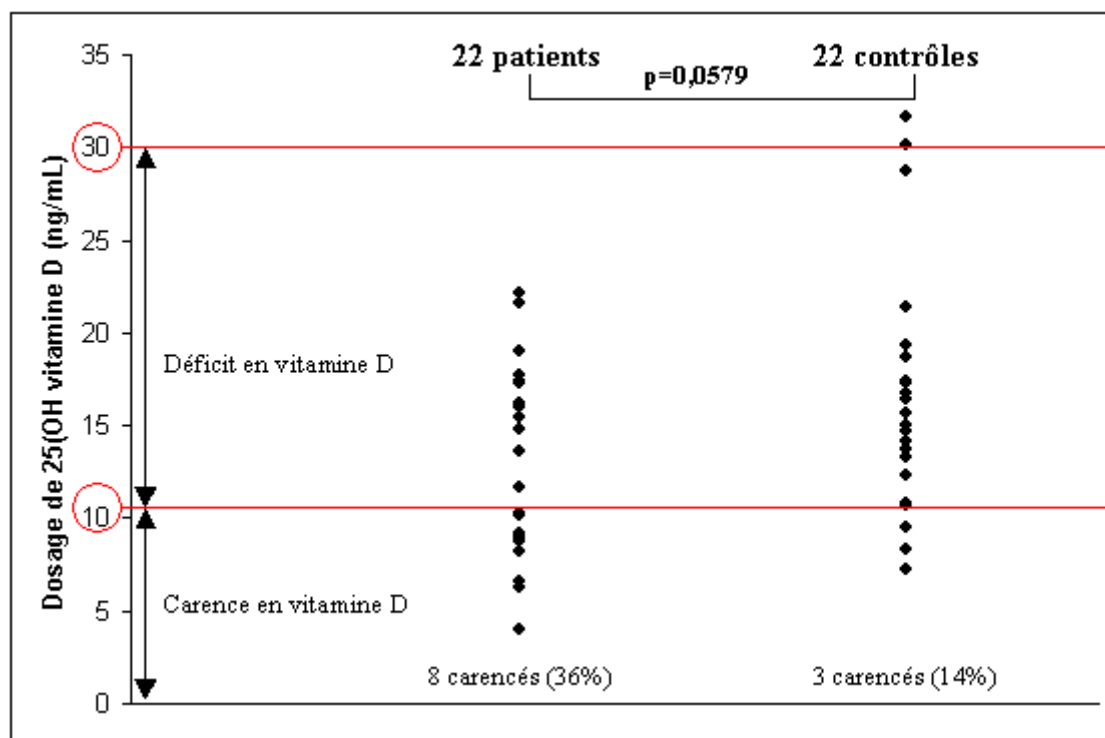


Tableau 3 : Evolution des dosages de vitamine D des 14 patients entre M0 et M6

14 patients	date de naissance	vitamine D à M0	vitamine D à M6	delta de vitamine D M0-M6
1	07/12/1960	19	20,4	1,4
3	16/10/1986	13,6	28,6	15
5	14/04/1985	9,1	19,4	10,3
6	31/12/1990	15,4	34	18,6
7	10/06/1977	6,3	23,7	16,7
8	08/04/1950	21,6	32	10,4
9	12/10/1975	10,3	29,4	19,1
10	03/01/1954	9	27	18
11	29/10/1987	10,2	39,7	29,5
12	11/04/1983	8,2	42,5	34,3
13	03/08/1986	17,4	39	21,6
14	22/10/1957	17,3	26,6	9,3
15	28/07/1977	4	27,7	23,7
16	25/01/1948	22,1	27,5	5,4
médiane		11,95	28,15	17,35
95ème percentile		21,775	40,68	31,18
5ème percentile		5,495	20,05	4

VII/ DISCUSSION

Dans notre étude, tous les patients avec une maladie de Verneuil ont un déficit en vitamine D, avec un taux de 25(OH)vitamine D₃ inférieur à 30 ng/mL. Le taux médian de vitamine D de l'ensemble de nos 22 patients est de 12,7 ng/mL. Le gold-standard pour le dosage de la 25(OH)vitamine D₃ est la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (HLPC-MS/MS), alors que les techniques ELISA nécessiteraient un programme de standardisation [197-199]. Cependant, l'HLPC-MS/MS est une méthode coûteuse, et elle n'est pas utilisée en routine. De plus, le dosage par kit ELISA employé dans l'étude reste une technique fiable avec une sensibilité < 4 ng/mL. Le seuil de 30 ng/mL retenu pour le déficit en vitamine D correspond au seuil au-dessous duquel apparaît une hyperparathyroïdie secondaire à l'hypovitaminose D [200]. Pour certains experts, ce seuil devrait plutôt être abaissé à 20 ou 25 ng/mL pour ne pas considérer la majorité de la population générale comme déficitaire en vitamine D [205]. D'ailleurs, une étude de 2012 [286] montrait un taux de vitamine D inférieur à 30 ng/mL chez 80,1% des français de 18 à 74 ans, et selon une méta-analyse, le taux moyen de 25(OH)vitamine D₃ serait de 21,6 ng/mL chez les sujets sains [203]. En ce sens, 91% des contrôles sains étaient déficitaires en vitamine D dans notre étude. Il est difficile de comparer ce résultat aux données de la littérature puisqu'il n'existe pas à ce jour d'étude sur le déficit en vitamine D chez les adultes jeunes en France.

Dans notre étude, le déficit en vitamine D est cependant profond chez les patients atteints de maladie de Verneuil, puisque 8 d'entre eux (36%) sont carencés (dosage de vitamine D < 10 ng/mL), et les 14 autres patients sont déficitaires en vitamine D ($10 \leq$ dosage de vitamine D < 30 ng/mL). La médiane des dosages de vitamine D des patients est d'ailleurs inférieure à celle des contrôles sains (12,7 ng/mL versus 15,4 ng/mL), bien que la significativité soit limite ($p = 0,0579$). De plus, la carence en vitamine D est plus fréquente pour les patients que pour les témoins (22% contre 14%). Les dosages de vitamine D des patients et des contrôles ont été réalisés dans le même laboratoire et à la même saison. Les patients et les contrôles étaient appariés sur le sexe, et sur le tabagisme, mais aussi sur l'âge et le BMI, deux facteurs reconnus pour influencer sur les dosages de vitamine D [209-210]. L'appariement sur le phototype n'était pas réalisable, la sélection des témoins étant effectuée

par les membres de l'EFS pour respecter l'anonymat des donneurs. Cependant, l'impact du phototype dans notre étude est limité du fait que la majorité de nos patients sont de phototype clairs, or la synthèse cutanée de vitamine D est réduite en cas de phototype élevé [209], et elle est quasi-nulle entre novembre et février en France [202].

Chez les patients, la profondeur du déficit était corrélée aux grades modérés et sévères de la classification de Hurley ($p=0,03268$). Donc un déficit profond en vitamine D pourrait être associé à une forme plus sévère de la maladie de Verneuil. Par contre, nous n'avons pas mis en évidence de corrélation entre la profondeur du déficit en vitamine D et la durée d'évolution de la maladie, le sexe, l'âge, le tabagisme, ou un antécédent d'acné sévère. A noter que nous n'avons pas mis en évidence non plus de corrélation significative entre le déficit en vitamine D et le surpoids ou la photo-exposition. Notre étude a probablement une puissance trop faible pour faire ressortir une différence minime.

Chez nos patients, le sexe ratio était de 2 femmes pour un homme au lieu de 3 femmes pour un homme [2]. L'âge médian du début de la maladie était de 16,5 ans. Trois patients rapportaient un début pré-pubertaire, ce qui est rare dans la littérature, inférieur à 2%, souvent associé à une puberté précoce [6]. Ces résultats pourraient s'expliquer par un biais de mémoire, et par un biais de recrutement. En effet, les malades adressés au CHU pourraient avoir des formes sévères et plus précoces. Ainsi, on observait une représentation élevée des formes modérées à sévères de la maladie dans notre série (77% versus 25% habituellement) [2]. A l'inverse, la fréquence du surpoids et du tabagisme (respectivement 55% et 59% dans notre étude) étaient plus faibles que celles relevées dans la littérature (toutes deux de l'ordre de 70%) [1, 52]. En fait, les patients, du fait de leur suivi antérieur à l'étude, savaient que tabagisme et obésité sont des facteurs d'aggravation de la maladie. Deux patients étaient d'ailleurs d'anciens tabagiques sevrés. Les antécédents d'acné sévère et les formes familiales (respectivement 32% et 36% de nos patients) sont classiques dans la maladie de Verneuil [67].

Dans le cadre de l'étude pilote, une supplémentation orale trimestrielle a été réalisée pour faciliter la compliance au traitement, avec une excellente tolérance, selon le schéma proposé en 2011 par le Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses pour

atteindre un taux de vitamine D ≥ 30 ng/mL. Parmi les 14 patients déficitaires en vitamine D à M0, une régression complète du déficit en vitamine D est obtenue dès le 3^e mois chez dix des 14 patients (71%). Néanmoins, aucun des quatre patients encore déficitaires à M3 ne corrige ce déficit à M6, malgré le traitement par vitamine D et la période plus ensoleillée que lors du dosage à M0. Nous ne retenons pas l'hypothèse d'une résistance à la supplémentation en vitamine D dans la maladie de Verneuil, d'autant qu'il n'existe pas de donnée en ce sens dans la littérature, ni en faveur d'une résistance au traitement par vitamine D dans d'autre pathologie. Cela s'explique probablement du fait de l'absence d'adaptation des doses de vitamine D au BMI, sa biodisponibilité étant réduite chez les patients en surpoids, qui représentaient la moitié de nos 14 patients. La rechute en 3 mois de 5 des 10 patients après l'arrêt de la vitamine D à M3 s'explique par la demi-vie courte de la vitamine D, et démontre la nécessité d'un schéma d'entretien qui reste à définir, devant l'absence, à ce jour, de schéma de référence dans la littérature. Nos résultats vont d'ailleurs dans le même sens que ceux d'une étude australienne [287] qui montrait une rechute des taux de vitamine D à 3 mois, malgré la poursuite d'un traitement d'entretien par vitamine D à faibles doses.

Sur un plan clinique, notre étude pilote montre une efficacité de la vitamine D à 6 mois, avec une diminution de 75% du nombre de nodules ($p=0,01133$). Le nombre de nodules est un critère clinique objectif, plus rapide à réaliser que des scores complexes comme le score de Sartorius, ou le HSSI. De plus, ces deux scores prennent en compte la douleur, un élément plus subjectif, et selon certains auteurs, le score de Sartorius surestimerait l'amélioration de la maladie sous traitement par rapport au PGA [172]. D'ailleurs, récemment, un score simplifié de réponse clinique, le "Hidradenitis Suppurativa Clinical Response", a été défini par Kimball et al. [288] comme une diminution d'au moins 50% du nombre de lésions inflammatoires (abcès et nodules inflammatoires), sans augmentation du nombre d'abcès ou de fistule. Dans notre étude, le succès à 6 mois (soit une diminution du nombre de nodules $\geq 20\%$ par rapport à M0) est significativement corrélé aux taux de vitamine D à 6 mois et au delta de vitamine D M0-M6 ($p=0,003846$ et $p=0,01099$). On peut donc supposer que la supplémentation en vitamine D permet d'améliorer partiellement le nombre de lésions inflammatoires dans la maladie de Verneuil. De plus, nous avons aussi montré une diminution de la fréquence des poussées à 6 mois de supplémentation par vitamine D, mais sans qu'elle ne soit significative.

Sur le plan du mécanisme d'action, la vitamine D pourrait permettre une restauration partielle de l'immunité innée dans la maladie de Verneuil.

En effet, un déficit de l'immunité innée cutanée a été mis en évidence dans la maladie de Verneuil, se traduisant notamment par un dysfonctionnement de la production d'espèces oxygénées réactives par les PNN [100-101], associée à une diminution de l'expression des Toll-like Recepteurs 2, 3, 4, 7, 9 [103], et une diminution de l'expression des peptides anti-microbiens comme les β -défensines 2 à 4 et de la ribonucléase 7 au niveau des kératinocytes [99, 103, 105]. Or les peptides anti-microbiens jouent un rôle important dans l'activité antibactérienne en stimulant la production de cytokines, le chimiotactisme des polynucléaires et la présentation antigénique par les cellules dendritiques. De plus, dans la maladie de Verneuil, il a été mis en évidence une diminution de l'IL-22, une cytokine stimulant l'immunité innée dans les tissus [107], et une augmentation de l'IL-10 [106], une cytokine immunosuppressive. Ce déficit de l'immunité innée entraînerait une modification du microbiome cutané, notamment des glandes apocrines, portant sur une augmentation de staphylocoques dorés et staphylocoques à coagulase négative, streptocoques, corynébactéries, anaérobies, et propioni bacterium acnes [289]. Ces bactéries pathogènes et non pathogènes participeraient à la formation d'un biofilm favorisant l'inflammation cutanée chronique [111].

Les kératinocytes expriment le Vitamin D Receptor (VDR) et les hydroxylases [217], permettant à la vitamine D de réguler la transcription de gènes kératinocytaires impliqués dans la lutte anti-infectieuse et l'inflammation cutanée [231]. Ainsi, en contexte infectieux, la vitamine D augmente l'expression du TLR2 et des peptides anti-microbiens. Puis à un stade plus tardif de l'infection, elle prévient le passage à l'inflammation chronique en inhibant l'expression des TLR2 et 4 par les monocytes [245], la réponse des Lymphocytes T à l'IL-1, et en inhibant la production d'IL-2, d'IL-6 et d'interféron γ [290]. A noter que l'expression de la cathélicidine induite par la vitamine D serait moindre chez les tabagiques, via l'induction de l'expression de la 24-hydroxylase catabolisant la vitamine D [291]. Cela suggère que l'aggravation de la maladie de Verneuil par le tabagisme, en lien avec une pullulation microbienne favorisée par les frottements et la macération des plis, pourrait également être favorisée par une diminution de l'immunité innée. De plus, le déficit en vitamine D dans la maladie de Verneuil pourrait aussi jouer un rôle dans l'obstruction folliculaire puisqu'il a été montré récemment que la vitamine D régulait la prolifération kératinocytaire et le cycle folliculaire pileux [221].

Nous avons montré qu'il existe un déficit en vitamine D fréquent et profond dans la maladie de Verneuil, supérieur par rapport à la population générale. La supplémentation en vitamine D permet de faire régresser rapidement le déficit en vitamine D, mais avec une rechute rapide à l'arrêt, nécessitant un schéma d'entretien. A notre connaissance, concernant le déficit en vitamine D dans la maladie de Verneuil, il n'existe qu'une lettre à l'éditeur [292] rapportant les résultats des dosages réalisés chez 16 patients : 63% d'entre eux avaient un dosage inférieur à 30 ng/mL, sans corrélation avec le BMI ni le tabagisme. Le déficit est moins fréquent que dans notre population, mais avec des dosages réalisés à différentes saisons, et sans qu'il n'y ait de population contrôle. De plus, à ce jour, notre étude est la première à évaluer l'effet clinique de la supplémentation en vitamine D dans la maladie de Verneuil. Elle montre que la supplémentation en vitamine D permettrait de diminuer significativement le nombre de lésions cutanées nodulaires inflammatoires chez les patients. Les faiblesses de notre étude sont : son caractère monocentrique et son manque de puissance, avec une petite série de patients. De plus, la durée de la supplémentation en vitamine D était limitée à 6 mois, dans le cadre d'une étude ouverte, donc de faible niveau de preuve. L'évaluation de l'efficacité thérapeutique dans la maladie de Verneuil est difficile car il s'agit d'une maladie chronique, évoluant avec des périodes d'aggravation et des périodes d'amélioration spontanée. Cependant, il s'agissait d'une étude pilote, preuve de concept. Nos résultats nous amènent à proposer la réalisation d'une étude randomisée contre placebo plus longue afin de confirmer nos résultats.

VIII/ CONCLUSION

La maladie de Verneuil est une maladie cutanée inflammatoire chronique touchant les aires des glandes sudoripares apocrines, associées à des anomalies structurales, génétiques, et de l'immunité. Récemment découvert, le déficit de l'immunité innée cutanée, via la diminution de l'expression des TLR et des peptides anti-microbiens, pourrait être le mécanisme princeps de la maladie. Il favoriserait la colonisation et les surinfections bactériennes modifiant le microbiome cutané, et entraînant une inflammation cutanée chronique. Les traitements de la maladie de Verneuil n'ont qu'une efficacité partielle, avec des récives à l'arrêt. Il a été découvert récemment que la vitamine D régule l'expression de gènes impliqués dans l'immunité innée dans les cellules immunitaires et les kératinocytes. Ainsi, un déficit en vitamine D a été retrouvé dans plusieurs maladies infectieuses ou dans des maladies cutanées inflammatoires comme la dermatite atopique et le psoriasis.

Jusqu'à ce jour, notre étude pilote est la première à montrer que la maladie de Verneuil est associée à un déficit majeur en vitamine D, corrélé à la sévérité de la maladie, rapidement corrigé par la supplémentation en vitamine D, mais nécessitant un traitement d'entretien qui reste à définir. Un traitement par vitamine D pourrait permettre une amélioration clinique partielle des lésions inflammatoires des patients à 6 mois. Une étude randomisée sur un nombre significatif de patients est maintenant nécessaire pour confirmer ces résultats. Il serait intéressant qu'elle associe une évaluation clinique des patients et une évaluation de l'expression des marqueurs de l'immunité innée cutanée avant et après supplémentation en vitamine D.

IX/ BIBLIOGRAPHIE

1. Revuz, J.E., et al., *Prevalence and factors associated with hidradenitis suppurativa: results from two case-control studies*. J Am Acad Dermatol, 2008. **59**(4): p. 596-601.
2. Revuz, J., *Hidradenitis suppurativa*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2009. **23**(9): p. 985-98.
3. Meixner, D., et al., *Acne inversa*. J Dtsch Dermatol Ges, 2008. **6**(3): p. 189-96.
4. Cosmatos, I., et al., *Analysis of patient claims data to determine the prevalence of hidradenitis suppurativa in the United States*. J Am Acad Dermatol, 2013. **68**(3): p. 412-9.
5. Danby, F.W. and L.J. Margesson, *Hidradenitis suppurativa*. Dermatol Clin, 2010. **28**(4): p. 779-93.
6. Palmer, R.A. and M. Keefe, *Early-onset hidradenitis suppurativa*. Clin Exp Dermatol, 2001. **26**(6): p. 501-3.
7. von der Werth, J.M. and H.C. Williams, *The natural history of hidradenitis suppurativa*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2000. **14**(5): p. 389-92.
8. Scheinfeld, N., *An atlas of the morphological manifestations of hidradenitis suppurativa*. Dermatol Online J, 2014. **20**(4): p. 22373.
9. Baughman, S.M. and R.D. Cespedes, *Unusual presentation of hidradenitis suppurativa with massive enlargement of penis*. Urology, 2004. **64**(2): p. 377-8.
10. Syed, Z.U. and I.H. Hamzavi, *Atypical hidradenitis suppurativa involving the posterior neck and occiput*. Arch Dermatol, 2011. **147**(11): p. 1343-4.
11. Jain, S., et al., *Hidradenitis suppurativa involving the preauricular region: an unusual location*. Indian J Dermatol Venereol Leprol, 2012. **78**(2): p. 229.
12. de Winter, K., H.H. van der Zee, and E.P. Prens, *Is mechanical stress an important pathogenic factor in hidradenitis suppurativa?* Exp Dermatol, 2012. **21**(3): p. 176-7.
13. Poli, F., P. Wolkenstein, and J. Revuz, *Back and face involvement in hidradenitis suppurativa*. Dermatology, 2010. **221**(2): p. 137-41.
14. Jemec, G.B., *Clinical practice. Hidradenitis suppurativa*. N Engl J Med, 2012. **366**(2): p. 158-64.
15. Buimer, M.G., T. Wobbes, and J.H. Klinkenbijn, *Hidradenitis suppurativa*. Br J Surg, 2009. **96**(4): p. 350-60.
16. Tierney, E., et al., *Randomized control trial for the treatment of hidradenitis suppurativa with a neodymium-doped yttrium aluminium garnet laser*. Dermatol Surg, 2009. **35**(8): p. 1188-98.
17. Wieland, C.W., et al., *Myeloid marker S100A8/A9 and lymphocyte marker, soluble interleukin 2 receptor: biomarkers of hidradenitis suppurativa disease activity?* Br J Dermatol, 2013. **168**(6): p. 1252-8.
18. Canoui-Poitrine, 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, 2009. **61**(1): p. 51-7.
19. Schrader, A.M., et al., *Hidradenitis suppurativa: A retrospective study of 846 Dutch patients to identify factors associated with disease severity*. J Am Acad Dermatol, 2014.
20. Wollina, U., et al., *Acne inversa (Hidradenitis suppurativa): A review with a focus on pathogenesis and treatment*. Indian Dermatol Online J, 2013. **4**(1): p. 2-11.
21. Chu, E.Y., C.L. Kovarik, and R.A. Lee, *Lymphedematous verrucous changes simulating squamous cell carcinoma in long-standing hidradenitis suppurativa*. Int J Dermatol, 2013. **52**(7): p. 808-12.
22. Moosbrugger, E.A. and D.F. Mutasim, *Hidradenitis suppurativa complicated by severe lymphedema and lymphangiectasias*. J Am Acad Dermatol, 2011. **64**(6): p. 1223-4.
23. Asgeirsson, T., R. Nunoo, and M.A. Luchtefeld, *Hidradenitis suppurativa and pruritus ani*. Clin Colon Rectal Surg, 2011. **24**(1): p. 71-80.

24. Kurek, A., et al., *Profound disturbances of sexual health in patients with acne inversa*. J Am Acad Dermatol, 2012. **67**(3): p. 422-8, 428 e1.
25. Losanoff, J.E., et al., *Squamous cell carcinoma complicating chronic suppurative hidradenitis*. Am Surg, 2011. **77**(11): p. 1449-53.
26. Pagliarello, C. and A. Paradisi, *The perils of a defective medical communication: fatal neglected squamous cell carcinoma arising in perineal hidradenitis suppurativa*. Case Rep Dermatol, 2011. **3**(1): p. 5-7.
27. Wollina, U., et al., *Management of severe anogenital acne inversa (hidradenitis suppurativa)*. Dermatol Surg, 2012. **38**(1): p. 110-7.
28. Perez-Diaz, D., et al., *Squamous cell carcinoma complicating perianal hidradenitis suppurativa*. Int J Colorectal Dis, 1995. **10**(4): p. 225-8.
29. Blanco, R., et al., *Interstitial keratitis secondary to severe hidradenitis suppurativa responding to adalimumab*. Cornea, 2012. **31**(2): p. 206; author reply 206.
30. Meskin, S.W. and E.M. Carlson, *Mooren's-type ulceration associated with severe hidradenitis suppurativa: a case report and literature review*. Ocul Immunol Inflamm, 2011. **19**(5): p. 340-2.
31. Girouard, S.D., et al., *Hidradenitis suppurativa resulting in systemic amyloid A amyloidosis: a case report and review of the literature*. Dermatol Online J, 2012. **18**(1): p. 2.
32. Prasad, P.V., et al., *Familial acne inversa with acne conglobata in three generations*. Indian J Dermatol Venereol Leprol, 2008. **74**(3): p. 283-5.
33. van der Zee, H.H., et al., *Hidradenitis suppurativa and inflammatory bowel disease: are they associated? Results of a pilot study*. Br J Dermatol, 2010. **162**(1): p. 195-7.
34. Ah-Weng, A., et al., *Pyoderma gangrenosum associated with hidradenitis suppurativa*. Clin Exp Dermatol, 2005. **30**(6): p. 669-71.
35. De Souza, A., G.E. Solomon, and B.E. Strober, *SAPHO syndrome associated with hidradenitis suppurativa successfully treated with infliximab and methotrexate*. Bull NYU Hosp Jt Dis, 2011. **69**(2): p. 185-7.
36. Sabat, R., et al., *Increased prevalence of metabolic syndrome in patients with acne inversa*. PLoS One, 2012. **7**(2): p. e31810.
37. Braun-Falco, M., et al., *Pyoderma gangrenosum, acne, and suppurative hidradenitis (PASH)--a new autoinflammatory syndrome distinct from PAPA syndrome*. J Am Acad Dermatol, 2012. **66**(3): p. 409-15.
38. Marzano, A.V., et al., *Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, acne, and hidradenitis suppurativa (PAPASH): a new autoinflammatory syndrome associated with a novel mutation of the PSTPIP1 gene*. JAMA Dermatol, 2013. **149**(6): p. 762-4.
39. Esmann, S. and G.B. Jemec, *Psychosocial impact of hidradenitis suppurativa: a qualitative study*. Acta Derm Venereol, 2011. **91**(3): p. 328-32.
40. Wolkenstein, P., et al., *Quality of life impairment in hidradenitis suppurativa: a study of 61 cases*. J Am Acad Dermatol, 2007. **56**(4): p. 621-3.
41. Onderdijk, A.J., et al., *Depression in patients with hidradenitis suppurativa*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2013. **27**(4): p. 473-8.
42. von der Werth, J.M. and G.B. Jemec, *Morbidity in patients with hidradenitis suppurativa*. Br J Dermatol, 2001. **144**(4): p. 809-13.
43. Matusiak, L., A. Bieniek, and J.C. Szepietowski, *Psychophysical aspects of hidradenitis suppurativa*. Acta Derm Venereol, 2010. **90**(3): p. 264-8.
44. Kurek, A., et al., *Depression is a frequent co-morbidity in patients with acne inversa*. J Dtsch Dermatol Ges, 2013. **11**(8): p. 743-9, 743-50.
45. Yu, C.C. and M.G. Cook, *Hidradenitis suppurativa: a disease of follicular epithelium, rather than apocrine glands*. Br J Dermatol, 1990. **122**(6): p. 763-9.

46. Smith, H.S., J.D. Chao, and J. Teitelbaum, *Painful hidradenitis suppurativa*. Clin J Pain, 2010. **26**(5): p. 435-44.
47. van der Zee, H.H., et al., *Alterations in leucocyte subsets and histomorphology in normal-appearing perilesional skin and early and chronic hidradenitis suppurativa lesions*. Br J Dermatol, 2012. **166**(1): p. 98-106.
48. von Laffert, M., et al., *Morphology of pilonidal sinus disease: some evidence of its being a unilocalized type of hidradenitis suppurativa*. Dermatology, 2011. **223**(4): p. 349-55.
49. Kamp, S., 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, 2011. **164**(5): p. 1017-22.
50. Fisman, S., et al., *A clinical-pathological review of hidradenitis suppurativa: using immunohistochemistry one disease becomes two*. APMIS, 2012. **120**(6): p. 433-40.
51. Satter, E., *Hereditary hidradenitis suppurativa restricted to the auricular region*. Dermatol Online J, 2012. **18**(11): p. 8.
52. Harrison, B.J., G.F. Read, and L.E. Hughes, *Endocrine basis for the clinical presentation of hidradenitis suppurativa*. Br J Surg, 1988. **75**(10): p. 972-5.
53. Konig, A., et al., *Cigarette smoking as a triggering factor of hidradenitis suppurativa*. Dermatology, 1999. **198**(3): p. 261-4.
54. Cesko, E., A. Korber, and J. Dissemond, *Smoking and obesity are associated factors in acne inversa: results of a retrospective investigation in 100 patients*. Eur J Dermatol, 2009. **19**(5): p. 490-3.
55. Sartorius, K., et al., *Objective scoring of hidradenitis suppurativa reflecting the role of tobacco smoking and obesity*. Br J Dermatol, 2009. **161**(4): p. 831-9.
56. Parks, R.W. and T.G. Parks, *Pathogenesis, clinical features and management of hidradenitis suppurativa*. Ann R Coll Surg Engl, 1997. **79**(2): p. 83-9.
57. Kintz, P., et al., *Nicotine monitoring in sweat with a sweat patch*. J Chromatogr B Biomed Sci Appl, 1998. **705**(2): p. 357-61.
58. Pavia, C.S., A. Pierre, and J. Nowakowski, *Antimicrobial activity of nicotine against a spectrum of bacterial and fungal pathogens*. J Med Microbiol, 2000. **49**(7): p. 675-6.
59. Kurzen, H., et al., *What causes hidradenitis suppurativa?* Exp Dermatol, 2008. **17**(5): p. 455-6; discussion 457-72.
60. Torii, K., et al., *Tobacco smoke is related to Th17 generation with clinical implications for psoriasis patients*. Exp Dermatol, 2011. **20**(4): p. 371-3.
61. Coppack, S.W., *Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue*. Proc Nutr Soc, 2001. **60**(3): p. 349-56.
62. Aljada, A., et al., *Glucose intake induces an increase in activator protein 1 and early growth response 1 binding activities, in the expression of tissue factor and matrix metalloproteinase in mononuclear cells, and in plasma tissue factor and matrix metalloproteinase concentrations*. Am J Clin Nutr, 2004. **80**(1): p. 51-7.
63. Neels, J.G. and J.M. Olefsky, *Inflamed fat: what starts the fire?* J Clin Invest, 2006. **116**(1): p. 33-5.
64. Popko, K., et al., *Proinflammatory cytokines IL-6 and TNF-alpha and the development of inflammation in obese subjects*. Eur J Med Res, 2010. **15 Suppl 2**: p. 120-2.
65. Savva, A., et al., *Impact of Toll-like receptor-4 and tumour necrosis factor gene polymorphisms in patients with hidradenitis suppurativa*. Br J Dermatol, 2013. **168**(2): p. 311-7.
66. Giatrakos, S., et al., *Haplotypes of IL-12Rbeta1 impact on the clinical phenotype of hidradenitis suppurativa*. Cytokine, 2013. **62**(2): p. 297-301.
67. Revuz, J., *Hidradenitis suppurativa*. Presse Med, 2010. **39**(12): p. 1254-64.

68. Gao, M., et al., *Inversa acne (hidradenitis suppurativa): a case report and identification of the locus at chromosome 1p21.1-1q25.3*. J Invest Dermatol, 2006. **126**(6): p. 1302-6.
69. van der Zee, H.H., J.D. Laman, and E.P. Prens, *Can animal skin diseases or current transgenic mice serve as a model for hidradenitis suppurativa?* Dermatology, 2012. **225**(1): p. 9-13.
70. Zhang, Y.W., et al., *Presenilin/gamma-secretase-dependent processing of beta-amyloid precursor protein regulates EGF receptor expression*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007. **104**(25): p. 10613-8.
71. Wang, B., et al., *Gamma-secretase gene mutations in familial acne inversa*. Science, 2010. **330**(6007): p. 1065.
72. Pink, A.E., et al., *PSENEN and NCSTN mutations in familial hidradenitis suppurativa (Acne Inversa)*. J Invest Dermatol, 2011. **131**(7): p. 1568-70.
73. Li, C.R., et al., *Two novel mutations of the nicastrin gene in Chinese patients with acne inversa*. Br J Dermatol, 2011. **165**(2): p. 415-8.
74. Liu, Y., et al., *Confirmation by exome sequencing of the pathogenic role of NCSTN mutations in acne inversa (hidradenitis suppurativa)*. J Invest Dermatol, 2011. **131**(7): p. 1570-2.
75. Pink, A.E., et al., *Mutations in the gamma-secretase genes NCSTN, PSENEN, and PSEN1 underlie rare forms of hidradenitis suppurativa (acne inversa)*. J Invest Dermatol, 2012. **132**(10): p. 2459-61.
76. Miskinyte, S., et al., *Nicastrin mutations in French families with hidradenitis suppurativa*. J Invest Dermatol, 2012. **132**(6): p. 1728-30.
77. Zhang, X., et al., *Identification of a tetratricopeptide repeat-like domain in the nicastrin subunit of gamma-secretase using synthetic antibodies*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012. **109**(22): p. 8534-9.
78. Jiao, T., et al., *A novel nicastrin mutation in a large Chinese family with hidradenitis suppurativa*. Br J Dermatol, 2013. **168**(5): p. 1141-3.
79. Nomura, Y., et al., *A novel splice site mutation in NCSTN underlies a Japanese family with hidradenitis suppurativa*. Br J Dermatol, 2013. **168**(1): p. 206-9.
80. Nomura, Y., et al., *A novel NCSTN mutation alone may be insufficient for the development of familial hidradenitis suppurativa*. J Dermatol Sci, 2014. **74**(2): p. 180-2.
81. Bergmans, B.A. and B. De Strooper, *gamma-secretases: from cell biology to therapeutic strategies*. Lancet Neurol, 2010. **9**(2): p. 215-26.
82. Melnik, B.C. and G. Plewig, *Impaired Notch-MKP-1 signalling in hidradenitis suppurativa: an approach to pathogenesis by evidence from translational biology*. Exp Dermatol, 2013. **22**(3): p. 172-7.
83. Li, Z., et al., *Clock controls timing of mouse pancreatic differentiation through regulation of Wnt- and Notch-based and cell division components*. Biochem Biophys Res Commun, 2007. **359**(3): p. 491-6.
84. Rangarajan, A., et al., *Notch signaling is a direct determinant of keratinocyte growth arrest and entry into differentiation*. EMBO J, 2001. **20**(13): p. 3427-36.
85. Zhu, W.Z., et al., *Dual modulation of cell survival and cell death by beta(2)-adrenergic signaling in adult mouse cardiac myocytes*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2001. **98**(4): p. 1607-12.
86. Pan, Y., et al., *gamma-secretase functions through Notch signaling to maintain skin appendages but is not required for their patterning or initial morphogenesis*. Dev Cell, 2004. **7**(5): p. 731-43.
87. Li, T., et al., *Epidermal growth factor receptor and notch pathways participate in the tumor suppressor function of gamma-secretase*. J Biol Chem, 2007. **282**(44): p. 32264-73.
88. Danby, F.W., et al., *Preliminary findings suggest hidradenitis suppurativa may be due to defective follicular support*. Br J Dermatol, 2013. **168**(5): p. 1034-9.
89. van der Zee, H.H. and E.P. Prens, *Preliminary findings suggest hidradenitis suppurativa may be due to defective follicular support*. Br J Dermatol, 2013. **168**(5): p. 926-7.

90. Sanmiguel, J.C., et al., *Interleukin-1 regulates keratinocyte expression of T cell targeting chemokines through interleukin-1 receptor associated kinase-1 (IRAK1) dependent and independent pathways*. Cell Signal, 2009. **21**(5): p. 685-94.
91. Kollisch, G., et al., *Various members of the Toll-like receptor family contribute to the innate immune response of human epidermal keratinocytes*. Immunology, 2005. **114**(4): p. 531-41.
92. Valins, W., S. Amini, and B. Berman, *The Expression of Toll-like Receptors in Dermatological Diseases and the Therapeutic Effect of Current and Newer Topical Toll-like Receptor Modulators*. J Clin Aesthet Dermatol, 2010. **3**(9): p. 20-9.
93. Bernard, J.J. and R.L. Gallo, *Protecting the boundary: the sentinel role of host defense peptides in the skin*. Cell Mol Life Sci, 2011. **68**(13): p. 2189-99.
94. Braff, M.H., et al., *Structure-function relationships among human cathelicidin peptides: dissociation of antimicrobial properties from host immunostimulatory activities*. J Immunol, 2005. **174**(7): p. 4271-8.
95. Zhao, C., I. Wang, and R.L. Lehrer, *Widespread expression of beta-defensin hBD-1 in human secretory glands and epithelial cells*. FEBS Lett, 1996. **396**(2-3): p. 319-22.
96. Schaubert, J. and R.L. Gallo, *Antimicrobial peptides and the skin immune defense system*. J Allergy Clin Immunol, 2009. **124**(3 Suppl 2): p. R13-8.
97. Michalek, M., et al., *The human antimicrobial protein psoriasin acts by permeabilization of bacterial membranes*. Dev Comp Immunol, 2009. **33**(6): p. 740-6.
98. Lai, Y., et al., *Activation of TLR2 by a small molecule produced by Staphylococcus epidermidis increases antimicrobial defense against bacterial skin infections*. J Invest Dermatol, 2010. **130**(9): p. 2211-21.
99. Hofmann, S.C., et al., *Expression of innate defense antimicrobial peptides in hidradenitis suppurativa*. J Am Acad Dermatol, 2012. **66**(6): p. 966-74.
100. Lapins, J., et al., *Neutrophil-related host response in hidradenitis suppurativa: a pilot study in patients with inactive disease*. Acta Derm Venereol, 2001. **81**(2): p. 96-9.
101. Giamarellos-Bourboulis, E.J., et al., *Altered innate and adaptive immune responses in patients with hidradenitis suppurativa*. Br J Dermatol, 2007. **156**(1): p. 51-6.
102. Schlapbach, C., et al., *Expression of the IL-23/Th17 pathway in lesions of hidradenitis suppurativa*. J Am Acad Dermatol, 2011. **65**(4): p. 790-8.
103. Dreno, B., et al., *Hidradenitis suppurativa: the role of deficient cutaneous innate immunity*. Arch Dermatol, 2012. **148**(2): p. 182-6.
104. Emelianov, V.U., 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, 2012. **166**(5): p. 1023-34.
105. Bechara, F.G., et al., *Acne inversa: evaluating antimicrobial peptides and proteins*. Ann Dermatol, 2012. **24**(4): p. 393-7.
106. van der Zee, H.H., et al., *Elevated levels of tumour necrosis factor (TNF)-alpha, interleukin (IL)-1beta and IL-10 in hidradenitis suppurativa skin: a rationale for targeting TNF-alpha and IL-1beta*. Br J Dermatol, 2011. **164**(6): p. 1292-8.
107. Wolk, K., et al., *Deficiency of IL-22 contributes to a chronic inflammatory disease: pathogenetic mechanisms in acne inversa*. J Immunol, 2011. **186**(2): p. 1228-39.
108. Jemec, G.B., et al., *The bacteriology of hidradenitis suppurativa*. Dermatology, 1996. **193**(3): p. 203-6.
109. Brook, I. and E.H. Frazier, *Aerobic and anaerobic microbiology of axillary hidradenitis suppurativa*. J Med Microbiol, 1999. **48**(1): p. 103-5.
110. Sartorius, K., et al., *Bacteriology of hidradenitis suppurativa exacerbations and deep tissue cultures obtained during carbon dioxide laser treatment*. Br J Dermatol, 2012. **166**(4): p. 879-83.

111. Kathju, S., L.A. Lasko, and P. Stoodley, *Considering hidradenitis suppurativa as a bacterial biofilm disease*. FEMS Immunol Med Microbiol, 2012. **65**(2): p. 385-9.
112. Jahns, A.C., et al., *Microbiology of hidradenitis suppurativa (acne inversa): a histological study of 27 patients*. APMIS, 2014.
113. Matusiak, L., A. Bieniek, and J.C. Szepietowski, *Bacteriology of Hidradenitis Suppurativa - Which Antibiotics are the Treatment of Choice?* Acta Derm Venereol, 2014.
114. van der Zee, H.H., et al., *Hidradenitis suppurativa: viewpoint on clinical phenotyping, pathogenesis and novel treatments*. Exp Dermatol, 2012. **21**(10): p. 735-9.
115. Ritz, J.P., et al., *Extent of surgery and recurrence rate of hidradenitis suppurativa*. Int J Colorectal Dis, 1998. **13**(4): p. 164-8.
116. Bohn, J. and H. Svensson, *Surgical treatment of hidradenitis suppurativa*. Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg, 2001. **35**(3): p. 305-9.
117. Bordier-Lamy, F., et al., *[Surgical treatment of hidradenitis suppurativa: a retrospective study of 93 cases]*. Ann Dermatol Venereol, 2008. **135**(5): p. 373-9.
118. Bieniek, A., et al., *Surgical treatment of hidradenitis suppurativa: experiences and recommendations*. Dermatol Surg, 2010. **36**(12): p. 1998-2004.
119. Buyukasik, O., et al., *Surgical approach to extensive hidradenitis suppurativa*. Dermatol Surg, 2011. **37**(6): p. 835-42.
120. Alharbi, Z., J. Kauczok, and N. Pallua, *A review of wide surgical excision of hidradenitis suppurativa*. BMC Dermatol, 2012. **12**: p. 9.
121. van der Zee, H.H., E.P. Prens, and J. Boer, *Deroofing: a tissue-saving surgical technique for the treatment of mild to moderate hidradenitis suppurativa lesions*. J Am Acad Dermatol, 2010. **63**(3): p. 475-80.
122. van Rappard, D.C., J.E. Mooij, and J.R. Mekkes, *Mild to moderate hidradenitis suppurativa treated with local excision and primary closure*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2012. **26**(7): p. 898-902.
123. Buimer, M.G., et al., *Surgical treatment of hidradenitis suppurativa with gentamicin sulfate: a prospective randomized study*. Dermatol Surg, 2008. **34**(2): p. 224-7.
124. Nesmith, R.B., K.L. Merkel, and B.A. Mast, *Radical surgical resection combined with lymphadenectomy-directed antimicrobial therapy yielding cure of severe axillary hidradenitis*. Ann Plast Surg, 2013. **70**(5): p. 538-41.
125. Haoxiang, X., et al., *Modified abscess drainage in treatment of eight cases with hidradenitis suppurativa in China*. Dermatol Surg, 2013. **39**(5): p. 779-83.
126. Finley, E.M. and J.L. Ratz, *Treatment of hidradenitis suppurativa with carbon dioxide laser excision and second-intention healing*. J Am Acad Dermatol, 1996. **34**(3): p. 465-9.
127. Lapins, J., K. Sartorius, and L. Emtestam, *Scanner-assisted carbon dioxide laser surgery: a retrospective follow-up study of patients with hidradenitis suppurativa*. J Am Acad Dermatol, 2002. **47**(2): p. 280-5.
128. Madan, V., et al., *Outcomes of treatment of nine cases of recalcitrant severe hidradenitis suppurativa with carbon dioxide laser*. Br J Dermatol, 2008. **159**(6): p. 1309-14.
129. Hazen, P.G. and B.P. Hazen, *Hidradenitis suppurativa: successful treatment using carbon dioxide laser excision and marsupialization*. Dermatol Surg, 2010. **36**(2): p. 208-13.
130. Jain, V. and A. Jain, *Use of lasers for the management of refractory cases of hidradenitis suppurativa and pilonidal sinus*. J Cutan Aesthet Surg, 2012. **5**(3): p. 190-2.
131. Gold, M., et al., *ALA-PDT and blue light therapy for hidradenitis suppurativa*. J Drugs Dermatol, 2004. **3**(1 Suppl): p. S32-5.
132. Strauss, R.M., et al., *Photodynamic therapy using aminolaevulinic acid does not lead to clinical improvement in hidradenitis suppurativa*. Br J Dermatol, 2005. **152**(4): p. 803-4.
133. Sotiriou, E., et al., *Treatment of recalcitrant hidradenitis suppurativa with photodynamic therapy: report of five cases*. Clin Exp Dermatol, 2009. **34**(7): p. e235-6.

134. Passeron, T., A. Khemis, and J.P. Ortonne, *Pulsed dye laser-mediated photodynamic therapy for acne inversa is not successful: a pilot study on four cases*. J Dermatolog Treat, 2009. **20**(5): p. 297-8.
135. Schweiger, E.S., C.C. Riddle, and D.J. Aires, *Treatment of hidradenitis suppurativa by photodynamic therapy with aminolevulinic acid: preliminary results*. J Drugs Dermatol, 2011. **10**(4): p. 381-6.
136. Khoo, A.B. and E.P. Burova, *Hidradenitis suppurativa treated with Clostridium botulinum toxin* A. Clin Exp Dermatol, 2014. **39**(6): p. 749-50.
137. O'Reilly, D.J., J.M. Pleat, and A.M. Richards, *Treatment of hidradenitis suppurativa with botulinum toxin* A. Plast Reconstr Surg, 2005. **116**(5): p. 1575-6.
138. Feito-Rodriguez, M., et al., *Prepubertal hidradenitis suppurativa successfully treated with botulinum toxin* A. Dermatol Surg, 2009. **35**(8): p. 1300-2.
139. Mendonca, C.O. and C.E. Griffiths, *Clindamycin and rifampicin combination therapy for hidradenitis suppurativa*. Br J Dermatol, 2006. **154**(5): p. 977-8.
140. Gener, G., et al., *Combination therapy with clindamycin and rifampicin for hidradenitis suppurativa: a series of 116 consecutive patients*. Dermatology, 2009. **219**(2): p. 148-54.
141. van der Zee, H.H., et al., *The effect of combined treatment with oral clindamycin and oral rifampicin in patients with hidradenitis suppurativa*. Dermatology, 2009. **219**(2): p. 143-7.
142. Collier, F., R.C. Smith, and C.A. Morton, *Diagnosis and management of hidradenitis suppurativa*. BMJ, 2013. **346**: p. f2121.
143. Bettoli, V., et al., *Oral clindamycin and rifampicin in the treatment of hidradenitis suppurativa-acne inversa: a prospective study on 23 patients*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2014. **28**(1): p. 125-6.
144. Join-Lambert, O., et al., *Efficacy of rifampin-moxifloxacin-metronidazole combination therapy in hidradenitis suppurativa*. Dermatology, 2011. **222**(1): p. 49-58.
145. Kaur, M.R. and H.M. Lewis, *Hidradenitis suppurativa treated with dapsone: A case series of five patients*. J Dermatolog Treat, 2006. **17**(4): p. 211-3.
146. Blok, J.L., et al., *Systemic therapy with immunosuppressive agents and retinoids in hidradenitis suppurativa: a systematic review*. Br J Dermatol, 2013. **168**(2): p. 243-52.
147. Yazdanyar, S., et al., *Dapsone therapy for hidradenitis suppurativa: a series of 24 patients*. Dermatology, 2011. **222**(4): p. 342-6.
148. van der Zee, H.H. and E.P. Prens, *The anti-inflammatory drug colchicine lacks efficacy in hidradenitis suppurativa*. Dermatology, 2011. **223**(2): p. 169-73.
149. Jemec, G.B., *Methotrexate is of limited value in the treatment of hidradenitis suppurativa*. Clin Exp Dermatol, 2002. **27**(6): p. 528-9.
150. Bianchi, L., K. Hansel, and L. Stingeni, *Recalcitrant severe hidradenitis suppurativa successfully treated with cyclosporine* A. J Am Acad Dermatol, 2012. **67**(6): p. e278-9.
151. Rose, R.F., M.J. Goodfield, and S.M. Clark, *Treatment of recalcitrant hidradenitis suppurativa with oral ciclosporin*. Clin Exp Dermatol, 2006. **31**(1): p. 154-5.
152. Boer, J. and M.J. van Gemert, *Long-term results of isotretinoin in the treatment of 68 patients with hidradenitis suppurativa*. J Am Acad Dermatol, 1999. **40**(1): p. 73-6.
153. Soria, A., et al., *Absence of efficacy of oral isotretinoin in hidradenitis suppurativa: a retrospective study based on patients' outcome assessment*. Dermatology, 2009. **218**(2): p. 134-5.
154. Farrell, A.M., et al., *Finasteride as a therapy for hidradenitis suppurativa*. Br J Dermatol, 1999. **141**(6): p. 1138-9.
155. Joseph, M.A., et al., *Hidradenitis suppurativa treated with finasteride*. J Dermatolog Treat, 2005. **16**(2): p. 75-8.
156. Domenech, C., et al., *Facial hidradenitis suppurativa in a 28-year-old male responding to finasteride*. Dermatology, 2012. **224**(4): p. 307-8.

157. Randhawa, H.K., J. Hamilton, and E. Pope, *Finasteride for the treatment of hidradenitis suppurativa in children and adolescents*. JAMA Dermatol, 2013. **149**(6): p. 732-5.
158. Boer, J. and M. Nazary, *Long-term results of acitretin therapy for hidradenitis suppurativa. Is acne inversa also a misnomer?* Br J Dermatol, 2011. **164**(1): p. 170-5.
159. Matusiak, L., A. Bieniek, and J.C. Szepietowski, *Acitretin treatment for hidradenitis suppurativa: a prospective series of 17 patients*. Br J Dermatol, 2014. **171**(1): p. 170-4.
160. Verdolini, R., et al., *Alitretinoin: A useful agent in the treatment of hidradenitis suppurativa, especially in women of child bearing age*. G Ital Dermatol Venereol, 2014.
161. Dreno, B., et al., *Zinc salts effects on granulocyte zinc concentration and chemotaxis in acne patients*. Acta Derm Venereol, 1992. **72**(4): p. 250-2.
162. Yamaoka, J., et al., *Suppressive effect of zinc ion on iNOS expression induced by interferon-gamma or tumor necrosis factor-alpha in murine keratinocytes*. J Dermatol Sci, 2000. **23**(1): p. 27-35.
163. Brocard, A. and B. Dreno, *Innate immunity: a crucial target for zinc in the treatment of inflammatory dermatosis*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2011. **25**(10): p. 1146-52.
164. Poiraud, C., et al., *Human beta-defensin-2 and psoriasin, two new innate immunity targets of zinc gluconate*. Eur J Dermatol, 2012. **22**(5): p. 634-9.
165. Brocard, A., et al., *Hidradenitis suppurativa and zinc: a new therapeutic approach. A pilot study*. Dermatology, 2007. **214**(4): p. 325-7.
166. Haslund, P., R.A. Lee, and G.B. Jemec, *Treatment of hidradenitis suppurativa with tumour necrosis factor-alpha inhibitors*. Acta Derm Venereol, 2009. **89**(6): p. 595-600.
167. Brunasso, A.M. and C. Massone, *Treatment of hidradenitis suppurativa with tumour necrosis factor-alpha inhibitors: An update on infliximab*. Acta Derm Venereol, 2011. **91**(1): p. 70-1.
168. Paradela, S., et al., *Long-term efficacy of infliximab in hidradenitis suppurativa*. J Dermatolog Treat, 2012. **23**(4): p. 278-83.
169. Grant, A., et al., *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): p. 205-17.
170. Giamarellos-Bourboulis, E.J., et al., *An open-label phase II study of the safety and efficacy of etanercept for the therapy of hidradenitis suppurativa*. Br J Dermatol, 2008. **158**(3): p. 567-72.
171. Sotiriou, E., Z. Apalla, and D. Ioannidis, *Etanercept for the treatment of hidradenitis suppurativa*. Acta Derm Venereol, 2009. **89**(1): p. 82-3.
172. Lee, R.A., et al., *A prospective clinical trial of open-label etanercept for the treatment of hidradenitis suppurativa*. J Am Acad Dermatol, 2009. **60**(4): p. 565-73.
173. Pelekanou, A., et al., *Long-term efficacy of etanercept in hidradenitis suppurativa: results from an open-label phase II prospective trial*. Exp Dermatol, 2010. **19**(6): p. 538-40.
174. Adams, D.R., et al., *Treatment of hidradenitis suppurativa with etanercept injection*. Arch Dermatol, 2010. **146**(5): p. 501-4.
175. van der Zee, H.H., et al., *Adalimumab (antitumour necrosis factor-alpha) treatment of hidradenitis suppurativa ameliorates skin inflammation: an in situ and ex vivo study*. Br J Dermatol, 2012. **166**(2): p. 298-305.
176. Blanco, R., et al., *Long-term successful adalimumab therapy in severe hidradenitis suppurativa*. Arch Dermatol, 2009. **145**(5): p. 580-4.
177. Sotiriou, E., et al., *A prospective open-label clinical trial of efficacy of the every week administration of adalimumab in the treatment of hidradenitis suppurativa*. J Drugs Dermatol, 2012. **11**(5 Suppl): p. s15-20.
178. Kimball, A.B., et al., *Adalimumab for the treatment of moderate to severe Hidradenitis suppurativa: a parallel randomized trial*. Ann Intern Med, 2012. **157**(12): p. 846-55.

179. Miller, I., et al., *A double-blind placebo-controlled randomized trial of adalimumab in the treatment of hidradenitis suppurativa*. Br J Dermatol, 2011. **165**(2): p. 391-8.
180. van Rappard, D.C., et al., *Comparing treatment outcome of infliximab and adalimumab in patients with severe hidradenitis suppurativa*. J Dermatolog Treat, 2012. **23**(4): p. 284-9.
181. Alhusayen, R. and N.H. Shear, *Pharmacologic interventions for hidradenitis suppurativa: what does the evidence say?* Am J Clin Dermatol, 2012. **13**(5): p. 283-91.
182. Wallis, R.S., et al., *A study of the safety, immunology, virology, and microbiology of adjunctive etanercept in HIV-1-associated tuberculosis*. AIDS, 2004. **18**(2): p. 257-64.
183. Mufti, A.H., et al., *Mycobacterium abscessus infection after use of tumor necrosis factor alpha inhibitor therapy: case report and review of infectious complications associated with tumor necrosis factor alpha inhibitor use*. Diagn Microbiol Infect Dis, 2005. **53**(3): p. 233-8.
184. Sartorius, K., et al., *Bacteraemia in patients with hidradenitis suppurativa undergoing carbon dioxide laser surgery: detection and quantification of bacteria by lysis-filtration*. Dermatology, 2006. **213**(4): p. 305-12.
185. Fallon, J.C., et al., *Mycobacterium marinum infection complicating Crohn's disease, treated with infliximab*. Clin Exp Dermatol, 2008. **33**(1): p. 43-5.
186. Benitez-Macias, J.F., D. Garcia-Gil, and F.M. Brun-Romero, *[Fatal pneumococcal sepsis in patient with hidradenitis suppurative treated with infliximab]*. Med Clin (Barc), 2008. **131**(20): p. 799.
187. Arriola-Villalobos, P., et al., *Bilateral Candida chorioretinitis following etanercept treatment for hidradenitis suppurativa*. Eye (Lond), 2008. **22**(4): p. 599-600.
188. Winthrop, K.L., et al., *Nontuberculous mycobacteria infections and anti-tumor necrosis factor-alpha therapy*. Emerg Infect Dis, 2009. **15**(10): p. 1556-61.
189. Conejero, R., et al., *Mycobacterium chelonae infection in a patient being treated with adalimumab*. Actas Dermosifiliogr, 2012. **103**(1): p. 69-71.
190. Blanco, R., et al., *Disparate results in studies of adalimumab in the treatment of hidradenitis suppurativa: comment on the article by Amano et al*. Int J Dermatol, 2013. **52**(3): p. 380-1.
191. Askling, J., et al., *Cancer risk with tumor necrosis factor alpha (TNF) inhibitors: meta-analysis of randomized controlled trials of adalimumab, etanercept, and infliximab using patient level data*. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2011. **20**(2): p. 119-30.
192. Gulliver, W.P., G.B. Jemec, and K.A. Baker, *Experience with ustekinumab for the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2012. **26**(7): p. 911-4.
193. van der Zee, H.H. and E.P. Prens, *Failure of anti-interleukin-1 therapy in severe hidradenitis suppurativa: a case report*. Dermatology, 2013. **226**(2): p. 97-100.
194. Lehmann, B. and M. Meurer, *Vitamin D metabolism*. Dermatol Ther, 2010. **23**(1): p. 2-12.
195. Christakos, S., et al., *Vitamin D biology revealed through the study of knockout and transgenic mouse models*. Annu Rev Nutr, 2013. **33**: p. 71-85.
196. Lagunova, Z., et al., *Effect of vitamin D supplementation and ultraviolet B exposure on serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in healthy volunteers: a randomized, crossover clinical trial*. Br J Dermatol, 2013. **169**(2): p. 434-40.
197. Carrozza, C., et al., *Measurement of 25-hydroxyvitamin D by liquid chromatography tandem-mass spectrometry with comparison to automated immunoassays*. Clin Chem Lab Med, 2012. **50**(11): p. 2033-5.
198. Farrell, C.J., et al., *State-of-the-art vitamin D assays: a comparison of automated immunoassays with liquid chromatography-tandem mass spectrometry methods*. Clin Chem, 2012. **58**(3): p. 531-42.
199. Cashman, K.D., et al., *Evaluation of Vitamin D Standardization Program protocols for standardizing serum 25-hydroxyvitamin D data: a case study of the program's potential for national nutrition and health surveys*. Am J Clin Nutr, 2013. **97**(6): p. 1235-42.

200. Schoindre, Y., et al., [Vitamin D and autoimmunity. First part: Fundamental aspects]. *Rev Med Interne*, 2012. **33**(2): p. 80-6.
201. Bouuaert, C., et al., [Vitamin D deficiency in elderly men living in urban areas, at home or in institutions]. *Presse Med*, 2008. **37**(2 Pt 1): p. 191-200.
202. Chapuy, M.C., et al., *Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population*. *Osteoporos Int*, 1997. **7**(5): p. 439-43.
203. Hagenau, T., et al., *Global vitamin D levels in relation to age, gender, skin pigmentation and latitude: an ecologic meta-regression analysis*. *Osteoporos Int*, 2009. **20**(1): p. 133-40.
204. Howe, W.R. and R. Dellavalle, *Vitamin D deficiency*. *N Engl J Med*, 2007. **357**(19): p. 1981; author reply 1981-2.
205. Lamy, O., B. Aubry-Rozier, and D. Stoll, [Therapeutic goal of vitamin D: optimal serum level and dose requirements]. *Rev Med Suisse*, 2012. **8**(360): p. 2066-8, 2070-1.
206. Henry, H.L., et al., *14th Vitamin D Workshop consensus on vitamin D nutritional guidelines*. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2010. **121**(1-2): p. 4-6.
207. Binkley, N., R. Ramamurthy, and D. Krueger, *Low vitamin D status: definition, prevalence, consequences, and correction*. *Rheum Dis Clin North Am*, 2012. **38**(1): p. 45-59.
208. Holick, M.F., *Vitamin D deficiency*. *N Engl J Med*, 2007. **357**(3): p. 266-81.
209. Holick, M.F., et al., *Vitamin D and skin physiology: a D-lightful story*. *J Bone Miner Res*, 2007. **22 Suppl 2**: p. V28-33.
210. Wortsman, J., et al., *Decreased bioavailability of vitamin D in obesity*. *Am J Clin Nutr*, 2000. **72**(3): p. 690-3.
211. Karlsson, T., et al., *Increased vitamin D-binding protein and decreased free 25(OH)D in obese women of reproductive age*. *Eur J Nutr*, 2014. **53**(1): p. 259-67.
212. Wang, T.J., et al., *Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genome-wide association study*. *Lancet*, 2010. **376**(9736): p. 180-8.
213. Cashman, K.D., et al., *Relative effectiveness of oral 25-hydroxyvitamin D3 and vitamin D3 in raising wintertime serum 25-hydroxyvitamin D in older adults*. *Am J Clin Nutr*, 2012. **95**(6): p. 1350-6.
214. Stoll, D., et al., *Can one or two high doses of oral vitamin D3 correct insufficiency in a non-supplemented rheumatologic population?* *Osteoporos Int*, 2013. **24**(2): p. 495-500.
215. Alarcon-Corredor, O.M., et al., [Clinical signs and changes in serum and tissue chemistry in rats treated with vitamin D3 (calciferol)]. *Arch Latinoam Nutr*, 2011. **61**(3): p. 247-53.
216. Alshahrani, F. and N. Aljohani, *Vitamin D: deficiency, sufficiency and toxicity*. *Nutrients*, 2013. **5**(9): p. 3605-16.
217. Ahn, J., et al., *Genome-wide association study of circulating vitamin D levels*. *Hum Mol Genet*, 2010. **19**(13): p. 2739-45.
218. Pike, J.W. and M.B. Meyer, *The vitamin D receptor: new paradigms for the regulation of gene expression by 1,25-dihydroxyvitamin D3*. *Rheum Dis Clin North Am*, 2012. **38**(1): p. 13-27.
219. Mora, J.R., M. Iwata, and U.H. von Andrian, *Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage*. *Nat Rev Immunol*, 2008. **8**(9): p. 685-98.
220. Baeke, F., et al., *Vitamin D: modulator of the immune system*. *Curr Opin Pharmacol*, 2010. **10**(4): p. 482-96.
221. Maier, C.J., et al., *PIM-1 kinase interacts with the DNA binding domain of the vitamin D receptor: a further kinase implicated in 1,25-(OH)2D3 signaling*. *BMC Mol Biol*, 2012. **13**: p. 18.
222. Hu, L., D.D. Bikle, and Y. Oda, *Reciprocal role of vitamin D receptor on beta-catenin regulated keratinocyte proliferation and differentiation*. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2013.
223. Kamen, D.L. and V. Tangpricha, *Vitamin D and molecular actions on the immune system: modulation of innate and autoimmunity*. *J Mol Med (Berl)*, 2010. **88**(5): p. 441-50.

224. Adorini, L. and G. Penna, *Induction of tolerogenic dendritic cells by vitamin D receptor agonists*. Handb Exp Pharmacol, 2009(188): p. 251-73.
225. Chen, S., et al., *Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation*. J Immunol, 2007. **179**(3): p. 1634-47.
226. Cippitelli, M. and A. Santoni, *Vitamin D3: a transcriptional modulator of the interferon-gamma gene*. Eur J Immunol, 1998. **28**(10): p. 3017-30.
227. van Halteren, A.G., et al., *1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 or analogue treated dendritic cells modulate human autoreactive T cells via the selective induction of apoptosis*. J Autoimmun, 2004. **23**(3): p. 233-9.
228. Borges, M.C., L.A. Martini, and M.M. Rogero, *Current perspectives on vitamin D, immune system, and chronic diseases*. Nutrition, 2011. **27**(4): p. 399-404.
229. Homey, B., et al., *CCL27-CCR10 interactions regulate T cell-mediated skin inflammation*. Nat Med, 2002. **8**(2): p. 157-65.
230. Yamanaka, K., et al., *Vitamins A and D are potent inhibitors of cutaneous lymphocyte-associated antigen expression*. J Allergy Clin Immunol, 2008. **121**(1): p. 148-157 e3.
231. Antal, A.S., et al., *Impact of vitamin D3 on cutaneous immunity and antimicrobial peptide expression*. Dermatoendocrinol, 2011. **3**(1): p. 18-22.
232. Youssef, D.A., et al., *Antimicrobial implications of vitamin D*. Dermatoendocrinol, 2011. **3**(4): p. 220-9.
233. Waters, W.R., et al., *Mycobacterium bovis infection of vitamin D-deficient NOS2-/- mice*. Microb Pathog, 2004. **36**(1): p. 11-7.
234. Liu, P.T., et al., *Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response*. Science, 2006. **311**(5768): p. 1770-3.
235. Wang, T.T., et al., *Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression*. J Immunol, 2004. **173**(5): p. 2909-12.
236. Gombart, A.F., N. Borregaard, and H.P. Koeffler, *Human cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) gene is a direct target of the vitamin D receptor and is strongly up-regulated in myeloid cells by 1,25-dihydroxyvitamin D3*. FASEB J, 2005. **19**(9): p. 1067-77.
237. Gombart, A.F., et al., *Regulation of the CAMP gene by 1,25(OH)2D3 in various tissues*. J Steroid Biochem Mol Biol, 2007. **103**(3-5): p. 552-7.
238. Gombart, A.F., *The vitamin D-antimicrobial peptide pathway and its role in protection against infection*. Future Microbiol, 2009. **4**(9): p. 1151-65.
239. Liu, P.T., et al., *Convergence of IL-1beta and VDR activation pathways in human TLR2/1-induced antimicrobial responses*. PLoS One, 2009. **4**(6): p. e5810.
240. Peric, M., et al., *IL-17A enhances vitamin D3-induced expression of cathelicidin antimicrobial peptide in human keratinocytes*. J Immunol, 2008. **181**(12): p. 8504-12.
241. Wolk, K., et al., *IL-22 increases the innate immunity of tissues*. Immunity, 2004. **21**(2): p. 241-54.
242. Kao, C.Y., et al., *IL-17 markedly up-regulates beta-defensin-2 expression in human airway epithelium via JAK and NF-kappaB signaling pathways*. J Immunol, 2004. **173**(5): p. 3482-91.
243. Wang, Q., et al., *Effects of 25-hydroxyvitamin D3 on cathelicidin production and antibacterial function of human oral keratinocytes*. Cell Immunol, 2013. **283**(1-2): p. 45-50.
244. Schaubert, J., et al., *Injury enhances TLR2 function and antimicrobial peptide expression through a vitamin D-dependent mechanism*. J Clin Invest, 2007. **117**(3): p. 803-11.
245. Sadeghi, K., et al., *Vitamin D3 down-regulates monocyte TLR expression and triggers hyporesponsiveness to pathogen-associated molecular patterns*. Eur J Immunol, 2006. **36**(2): p. 361-70.
246. Nnoaham, K.E. and A. Clarke, *Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis*. Int J Epidemiol, 2008. **37**(1): p. 113-9.

247. Cannell, J.J., et al., *Epidemic influenza and vitamin D*. Epidemiol Infect, 2006. **134**(6): p. 1129-40.
248. Ginde, A.A., J.M. Mansbach, and C.A. Camargo, Jr., *Vitamin D, respiratory infections, and asthma*. Curr Allergy Asthma Rep, 2009. **9**(1): p. 81-7.
249. Jeng, L., et al., *Alterations in vitamin D status and anti-microbial peptide levels in patients in the intensive care unit with sepsis*. J Transl Med, 2009. **7**: p. 28.
250. Adams, J.S., et al., *Vitamin d-directed rheostatic regulation of monocyte antibacterial responses*. J Immunol, 2009. **182**(7): p. 4289-95.
251. Urashima, M., et al., *Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren*. Am J Clin Nutr, 2010. **91**(5): p. 1255-60.
252. Morcos, M.M., et al., *Vitamin D administration to tuberculous children and its value*. Boll Chim Farm, 1998. **137**(5): p. 157-64.
253. Nursyam, E.W., Z. Amin, and C.M. Rumende, *The effect of vitamin D as supplementary treatment in patients with moderately advanced pulmonary tuberculous lesion*. Acta Med Indones, 2006. **38**(1): p. 3-5.
254. Yamshchikov, A.V., et al., *Vitamin D for treatment and prevention of infectious diseases: a systematic review of randomized controlled trials*. Endocr Pract, 2009. **15**(5): p. 438-49.
255. Meyer-Hoffert, U. and J.M. Schroder, *Epidermal proteases in the pathogenesis of rosacea*. J Investig Dermatol Symp Proc, 2011. **15**(1): p. 16-23.
256. Jansen, T., et al., *Bsm1 polymorphism of the vitamin D receptor gene in patients with the fulminant course of rosacea conglobata (rosacea fulminans)*. J Dermatol, 2004. **31**(3): p. 244-6.
257. Kim, S.K., S. Park, and E.S. Lee, *Toll-like receptors and antimicrobial peptides expressions of psoriasis: correlation with serum vitamin D level*. J Korean Med Sci, 2010. **25**(10): p. 1506-12.
258. Ronceray, S., et al., *[Atopic dermatitis severity and vitamin D concentration: a cross-sectional study]*. Ann Dermatol Venereol, 2014. **141**(4): p. 265-71.
259. Samochocki, Z., et al., *Vitamin D effects in atopic dermatitis*. J Am Acad Dermatol, 2013. **69**(2): p. 238-44.
260. Javanbakht, M.H., et al., *Randomized controlled trial using vitamins E and D supplementation in atopic dermatitis*. J Dermatolog Treat, 2011. **22**(3): p. 144-50.
261. Hata, T.R., et al., *A randomized controlled double-blind investigation of the effects of vitamin D dietary supplementation in subjects with atopic dermatitis*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2013.
262. Hata, T.R., et al., *Administration of oral vitamin D induces cathelicidin production in atopic individuals*. J Allergy Clin Immunol, 2008. **122**(4): p. 829-31.
263. Hata, T.R., et al., *A randomized controlled double-blind investigation of the effects of vitamin D dietary supplementation in subjects with atopic dermatitis*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2014. **28**(6): p. 781-9.
264. Ramos-Lopez, E., et al., *Protection from type 1 diabetes by vitamin D receptor haplotypes*. Ann N Y Acad Sci, 2006. **1079**: p. 327-34.
265. Sawcer, S., et al., *Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis*. Nature, 2011. **476**(7359): p. 214-9.
266. Song, Y., et al., *Blood 25-Hydroxy Vitamin D Levels and Incident Type 2 Diabetes: A meta-analysis of prospective studies*. Diabetes Care, 2013. **36**(5): p. 1422-8.
267. El-Komy, M.H., N. Samir, and O.G. Shaker, *Estimation of vitamin D levels in patients with pemphigus vulgaris*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2013.
268. Kampman, M.T., et al., *Effect of vitamin D3 supplementation on relapses, disease progression, and measures of function in persons with multiple sclerosis: exploratory outcomes from a double-blind randomised controlled trial*. Mult Scler, 2012. **18**(8): p. 1144-51.

269. Soilu-Hanninen, M., et al., *A randomised, double blind, placebo controlled trial with vitamin D3 as an add on treatment to interferon beta-1b in patients with multiple sclerosis*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2012. **83**(5): p. 565-71.
270. Burton, J.M., et al., *A phase I/II dose-escalation trial of vitamin D3 and calcium in multiple sclerosis*. Neurology, 2010. **74**(23): p. 1852-9.
271. McCann, J.C. and B.N. Ames, *Is there convincing biological or behavioral evidence linking vitamin D deficiency to brain dysfunction?* FASEB J, 2008. **22**(4): p. 982-1001.
272. Almeras, L., et al., *Developmental vitamin D deficiency alters brain protein expression in the adult rat: implications for neuropsychiatric disorders*. Proteomics, 2007. **7**(5): p. 769-80.
273. Mizwicki, M.T., et al., *Genomic and nongenomic signaling induced by 1alpha,25(OH)2-vitamin D3 promotes the recovery of amyloid-beta phagocytosis by Alzheimer's disease macrophages*. J Alzheimers Dis, 2012. **29**(1): p. 51-62.
274. Balion, C., et al., *Vitamin D, cognition, and dementia: A systematic review and meta-analysis*. Neurology, 2012. **79**(13): p. 1397-405.
275. Vaidya, A. and J.P. Forman, *Vitamin D and vascular disease: the current and future status of vitamin D therapy in hypertension and kidney disease*. Curr Hypertens Rep, 2012. **14**(2): p. 111-9.
276. Sun, Q., et al., *25-Hydroxyvitamin D levels and the risk of stroke: a prospective study and meta-analysis*. Stroke, 2012. **43**(6): p. 1470-7.
277. Christakos, S., et al., *Vitamin D Biology Revealed Through the Study of Knockout and Transgenic Mouse Models*. Annu Rev Nutr, 2013.
278. Maruyama, R., et al., *Comparative genome analysis identifies the vitamin D receptor gene as a direct target of p53-mediated transcriptional activation*. Cancer Res, 2006. **66**(9): p. 4574-83.
279. Zinser, G.M., M. Suckow, and J. Welsh, *Vitamin D receptor (VDR) ablation alters carcinogen-induced tumorigenesis in mammary gland, epidermis and lymphoid tissues*. J Steroid Biochem Mol Biol, 2005. **97**(1-2): p. 153-64.
280. Swami, S., et al., *Dietary vitamin D(3) and 1,25-dihydroxyvitamin D(3) (calcitriol) exhibit equivalent anticancer activity in mouse xenograft models of breast and prostate cancer*. Endocrinology, 2012. **153**(6): p. 2576-87.
281. Newmark, H.L., et al., *Western-style diet-induced colonic tumors and their modulation by calcium and vitamin D in C57Bl/6 mice: a preclinical model for human sporadic colon cancer*. Carcinogenesis, 2009. **30**(1): p. 88-92.
282. Grant, W.B., *A critical review of Vitamin D and Cancer: A report of the IARC Working Group*. Dermatoendocrinol, 2009. **1**(1): p. 25-33.
283. Bauer, S.R., et al., *Plasma vitamin d levels, menopause, and risk of breast cancer: dose-response meta-analysis of prospective studies*. Medicine (Baltimore), 2013. **92**(3): p. 123-31.
284. Samimi, M., et al., *Vitamin D deficiency is associated with greater tumor size and poorer outcome in Merkel cell carcinoma patients*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2014. **28**(3): p. 298-308.
285. Theodoratou, E., et al., *Vitamin D and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials*. BMJ, 2014. **348**: p. g2035.
286. Personne, V., H. Partouche, and J.C. Souberbielle, *[Vitamin D insufficiency and deficiency: epidemiology, measurement, prevention and treatment]*. Presse Med, 2013. **42**(10): p. 1334-42.
287. Ojaimi, S., et al., *Vitamin D deficiency impacts on expression of toll-like receptor-2 and cytokine profile: a pilot study*. J Transl Med, 2013. **11**: p. 176.

- 288. Kimball, A.B., 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.
- 289. Jahns, A.C., et al., *Microbiology of hidradenitis suppurativa (acne inversa): a histological study of 27 patients*. APMIS, 2014. **122**(9): p. 804-9.
- 290. Shahriari, M., et al., *Vitamin D and the skin*. Clin Dermatol, 2010. **28**(6): p. 663-8.
- 291. Matsunawa, M., et al., *The aryl hydrocarbon receptor activator benzo[a]pyrene enhances vitamin D3 catabolism in macrophages*. Toxicol Sci, 2009. **109**(1): p. 50-8.
- 292. Kelly, G., et al., *Vitamin D status in hidradenitis suppurativa*. Br J Dermatol, 2014. **170**(6): p. 1379-80.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis (e) 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.

Admis (e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu 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 déshonoré (e) et méprisé (e) si j'y manque.

MALADIE DE VERNEUIL, IMMUNITE INNEE, ET VITAMINE D : UNE ETUDE PILOTE

Introduction: La maladie de Verneuil est une maladie inflammatoire cutanée chronique des follicules pilo-sébacés atteignant typiquement les aires riches en glandes apocrines (axillaires, inguinales, ano-génitales), sous la forme de nodules pouvant s'abcéder, de fistules et de cicatrices. Elle est associée à un déficit de l'immunité innée cutanée. Récemment, il a été montré que la vitamine D stimule l'immunité innée.

Objectifs: L'objectif principal de l'étude était d'évaluer si la maladie de Verneuil était associée à un déficit en vitamine D. L'objectif secondaire était d'évaluer si la supplémentation en vitamine D permettait d'améliorer les lésions cutanées inflammatoires des patients.

Patients et méthodes: Les taux sériques de 25(OH) vitamine D₃ de patients atteints de la maladie de Verneuil suivis dans le centre hospitalo-universitaire de Nantes étaient comparés aux dosages de donneurs sains de l'Etablissement Français du sang de Nantes.

Dans un second temps, dans le cadre d'une étude pilote, 14 patients ont reçu une supplémentation en vitamine D selon leur dosage de vitamine D initialement, puis à 3 mois et à 6 mois. Le critère d'évaluation à 6 mois était la diminution d'au moins 20% du nombre de nodules.

Résultats: Tous nos patients (100%) avaient un déficit en vitamine D (dosage < 30 ng/mL), dont une carence en vitamine D (dosage < 10 ng/mL) pour 36% d'entre eux, corrélé à la sévérité de la maladie ($p=0,03268$). Ce déficit était supérieur par rapport aux contrôles sains ($p=0,057996$). Dans le cadre de l'étude pilote, chez 14 patients, la supplémentation en vitamine D a permis de diminuer significativement le nombre de nodules à 6 mois ($p=0,01133$), avec un succès obtenu par 79% des patients, corrélé à l'importance de l'augmentation du dosage de vitamine D après supplémentation ($p=0,01099$).

Conclusion: Notre étude montre que la maladie de Verneuil est associée à un déficit majeur en vitamine D, corrélé à la sévérité de la maladie. Elle suggère que le traitement par vitamine D pourrait améliorer significativement le nombre de nodules inflammatoires, probablement en stimulant l'immunité innée cutanée. Un essai randomisé est nécessaire pour confirmer ces résultats.

Mots-clés: Maladie de Verneuil, Hidradénite suppurative, Immunité innée, Vitamine D