

**UNIVERSITE DE NANTES**

---

**FACULTE DE MEDECINE**

---

Année 2005

N° 106

**THESE**

pour le

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Qualification en : dermatologie-Vénérologie

par

Anabelle Brocard  
née le 09 octobre 1975  
à Limoges

---

Présentée et soutenue publiquement le 14 avril 2005

---

**MALADIE DE VERNEUIL ET ZINC : UNE NOUVELLE  
APPROCHE THERAPEUTIQUE**

---

Présidente du jury et directrice de thèse : Madame le Professeur Brigitte Dréno

# TABLE DES MATIERES

<b>I- INTRODUCTION</b> -----	8
<b>II- MALADIE DE VERNEUIL</b> -----	9
<b>1- Historique</b> -----	9
<b>2- Glandes sudorales apocrines</b> -----	11
a) Embryologie -----	12
b) Localisation -----	12
c) Anatomie -----	13
d) Physiologie -----	15
e) Glandes sudorales eccrines -----	15
<b>3- Epidémiologie</b> -----	16
<b>4- Clinique</b> -----	17
<b>5- Classification</b> -----	19
<b>6- Anatomopathologie</b> -----	23
<b>7- Lésions associées</b> -----	24
<b>8- Evolution, complications</b> -----	28

<b>9- Diagnostics différentiels</b>	<b>30</b>
<b>10- Physiopathologie</b>	<b>35</b>
a) Théorie de l'«apocrinite»	35
b) Théorie de l'occlusion folliculaire	36
c) Facteurs associés à la maladie de Verneuil	40
<b>11- Traitement</b>	<b>45</b>
a) Règles hygiéno-diététiques	45
b) Traitement médical	47
c) Traitements physiques	53
d) Traitement chirurgical	54
<b>III- ZINC</b>	<b>57</b>
<b>1- Pharmacocinétique</b>	<b>57</b>
a) Définition	57
b) Apports de zinc	57
c) Absorption	58
d) Elimination	58
e) Distribution	59
<b>2- Rôle physiologique et pharmacodynamie</b>	<b>61</b>
a) Prolifération et différenciation kératinocytaire, apoptose cellulaire	61
b) Activité anti-inflammatoire	62
c) Action sur la 5 alpha réductase	63

<b>3- Toxicologie</b> -----	64
a) Toxicité aiguë -----	64
b) Toxicité chronique -----	65
c) Effets secondaires -----	66
d) Tératogénicité -----	66
e) Traitement de la chélation -----	68
<b>4- Indications</b> -----	68
<b>IV- ZINC DANS LE TRAITEMENT DE LA MALADIE DE VERNEUIL</b> —	76
<b>1- Etude rétrospective</b> -----	76
a) Matériel et méthodes -----	76
b) Tableau de recueil des données -----	78
c) Résultats -----	79
d) Commentaires -----	81
<b>2- Zinc et maladie de Verneuil</b> -----	82
<b>3- Etude prospective</b> -----	85
<b>V- CONCLUSION</b> -----	87
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b> -----	89

## I. INTRODUCTION

La maladie de Verneuil, ou hidrosadénite suppurée, est une dermatose suppurative chronique, rare et mal connue, débutant chez l'adulte jeune. Elle réalise au niveau des régions axillaires, inguinales, périnéo-fessière, et plus rarement mammaires des abcès profonds réunis en vastes placards infiltrés, source d'écoulements itératifs.

L'évolution est chronique, se fait par poussées, et laisse des fistules et brides cicatricielles. Cela constitue une gêne considérable dans la vie du patient et retentit sur son psychisme et sa vie socioprofessionnelle.

Bien que le pronostic vital soit rarement mis en jeu, certaines complications peuvent être graves.

La physiopathogénie de la maladie de Verneuil est encore sujette à controverse.

Au plan thérapeutique, les médicaments administrés par voie locale ou générale restent le plus souvent inefficaces. Le seul traitement permettant d'apporter une réponse définitive à cette affection est chirurgical, mais délabrant, avec des résultats divers.

Une nouvelle approche dans le traitement de la maladie de Verneuil est proposée avec le zinc, qui utilisé à forte posologie, semble donner des résultats prometteurs, offrant un nouvel espoir thérapeutique.

Nous rapportons une étude rétrospective de 22 patients traités par gluconate de zinc.

## II. MALADIE DE VERNEUIL

### 1- Historique

Velpeau en 1835, relatait le premier les lésions de cette pathologie sous le nom d'abcès tubéreux, se localisant dans les régions axillaires, les aréoles mammaires, et le pli interfessier ; mais c'est un chirurgien français, Verneuil<sup>1</sup>, qui en 1854, 1864 puis 1865, réalise la description complète de l'affection et de son évolution, pouvant toucher d'autres localisations (périnée, scrotum, fesses, mamelons).

Il évoque l'origine sudorale, à une époque où l'on ignore tout des mécanismes de la sudation. Il propose le terme d'hydrosadénite pour qualifier la maladie (de *hidros* : sueur et *adèn* : glande)<sup>2</sup>. Cependant, il précise : « supposons démontrée la nature glandulaire des abcès tubériformes, expliquons leur fréquence par le nombre et le volume des glandes sudoripares dans les régions aréolaires, anales et axillaires et nous n'aurons rempli qu'une partie de notre tâche<sup>3</sup>. Une objection se présentera naturellement : les glandes de la sueur sont réparties sur toute la surface du corps ; elles sont très abondantes à la face palmaire de la main et plantaire du pied et cependant, on n'observe pas ces abcès ailleurs que dans les régions précitées ».

C'est en 1921 que Schiefferdecker précise la physiologie de la sudation, et classe les glandes sudoripares en glandes apocrines et eccrines<sup>4</sup>. La maladie de Verneuil devient alors une affection primitive des glandes sudoripares apocrines des régions axillaires, aréolaires, inguinales, et périnéale.

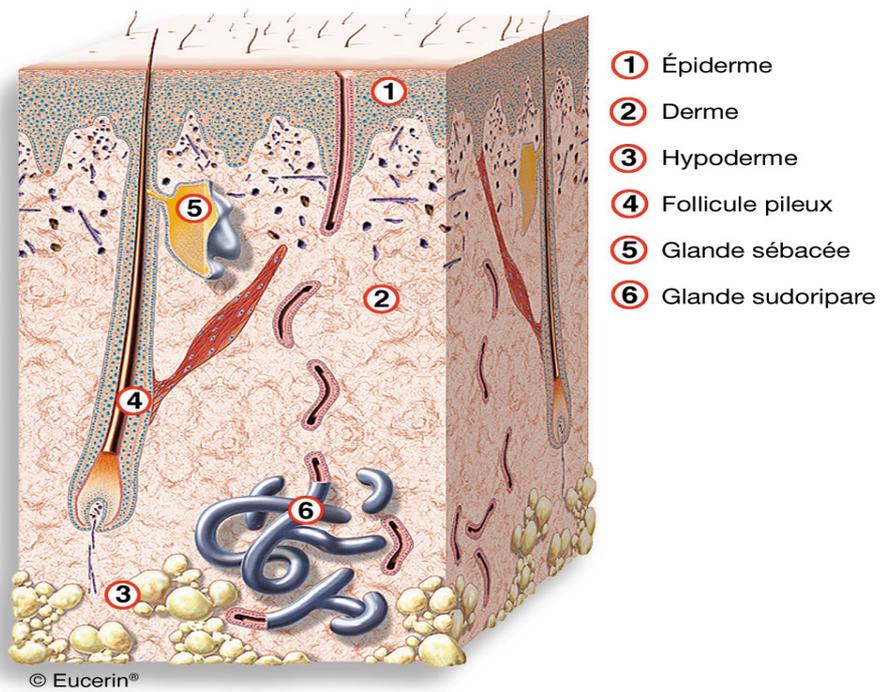
En 1939, Brunsting<sup>5</sup> rattache la description clinique de Verneuil à l'atteinte primitive des glandes apocrines, celles-ci ne se localisant qu'aux aisselles, à la nuque, aux aréoles

mammaires et à la région périnéo-inguino-fessière. Peu d'auteurs utilisent le nom de maladie de Verneuil ; les anglo-saxons eux, appellent l'affection hidradenitis suppurativa.

A partir de 1959, suite à la présentation de Mouly à la Société Française de Dermatologie de l'« hidrosadénite inguino-périnéo-fessière », la dénomination maladie de Verneuil est utilisée dans de nombreux travaux en France.

Cette pathologie est rencontrée sous différentes dénominations dans la littérature : « maladie de Verneuil » surtout usitée en France ; « hidrosadénite suppurative » (hidradenitis suppurativa) ; le terme d'« acné inversée » est introduit en 1989 par Plewig et Steger, afin d'insister sur l'origine folliculaire de la maladie. On rencontre plus rarement « pyoderma fistulans significa », « apocrinite » dans la terminologie anglaise uniquement<sup>6</sup>.

## 2- Glandes sudorales apocrines



Coupe histologique cutanée

### **a) Embryologie**

Les glandes sudorales apocrines (ou glandes de Schiefferdecker) sont anatomiquement et embryologiquement liées aux glandes sébacées et aux poils.

Elles proviennent du germe épithélial primaire, avec les poils et les glandes sébacées : à la neuvième semaine de la vie embryonnaire, l'épiderme envoie obliquement dans le derme un prolongement de son stratum germinativum, formant l'ébauche pileuse, qui comporte sur sa face postérieure trois renflements : le renflement inférieur sera à l'origine du muscle arrecteur du poil, le renflement moyen correspond à l'ébauche sébacée, le renflement supérieur donnera la glande apocrine.

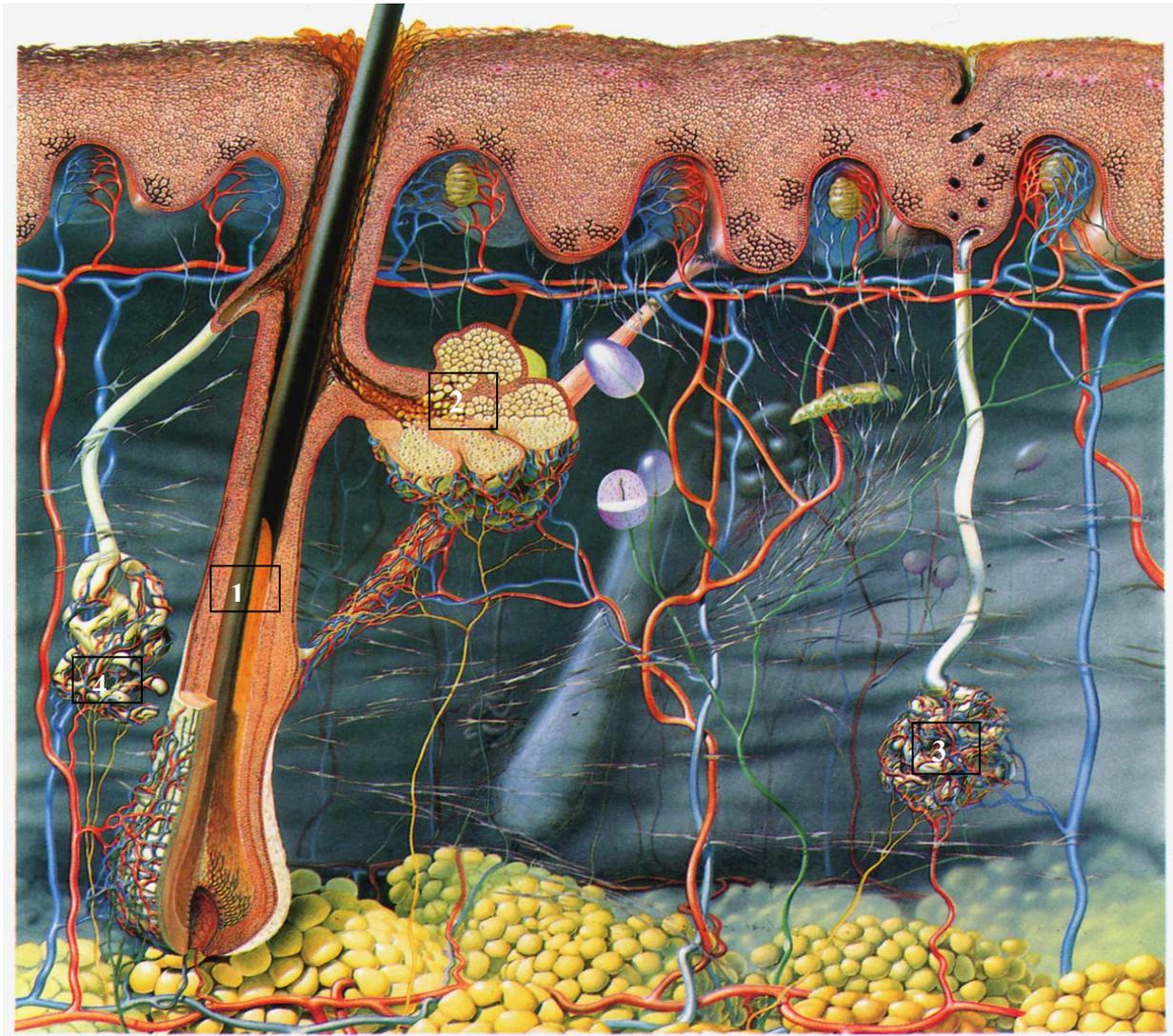
En raison de cette origine embryologique commune, les glandes apocrines sont associées à un follicule pileux. Leur canal excréteur s'abouche dans l'entonnoir folliculaire, au-dessus du canal excréteur de la glande sébacée.

### **b) Localisation**

Les glandes apocrines sont réparties essentiellement au niveau des aisselles, des conduits auditifs, des aréoles mammaires, du pubis, des organes génitaux externes. On peut également trouver occasionnellement quelques glandes apocrines isolées autour de l'ombilic, aux paupières, sur le cuir chevelu, le visage, les faces antéro-latérales du tronc.

c) Anatomie

Section histologique de la peau



1. follicule pileux
2. glande sébacée
3. glande sudorale eccrine
4. glande sudorale apocrine

Les glandes apocrines sont plus volumineuses que les glandes eccrines (3 à 5 mm de diamètre) et sont constituées de deux parties :

- d'un glomérule sudoral excréteur, constitué de grandes cavités de 200  $\mu$  de diamètre, bordées par : \* une assise interne faite de cellules sécrétrices cubiques, dont la taille varie selon le stade de la sécrétion ; leur noyau est arrondi, vésiculeux avec une chromatine fine ; leur cytoplasme est éosinophile, comporte au niveau du pôle apical des granules sécrétoires PAS positifs. Le mode de sécrétion se fait par décapitation.

\* une couche cellulaire externe aplatie, discontinue, faite de cellules myoépithéliales.

- d'un canal excréteur court, rectiligne, s'abouchant dans l'infundibulum pileaire au-dessus du canal excréteur de la glande sébacée, ou parfois directement à la surface de la peau.

La maturation de la cellule apocrine est marquée par l'apparition d'un dôme apical qui se détachera ultérieurement.

Les cellules sécrétrices ainsi que leur produit de sécrétion expriment la cytokératine, l'ACE, la protéine S100, l'EMA et la protéine GCDFP-15 (Gross Cystic Disease Fluid Protein).

En microscopie électronique, les cellules sécrétrices apocrines contiennent deux types de granules : les premiers, sombres, correspondent à des lysosomes et ont une activité phosphatase acide et bêta glucuronidase ; les seconds, clairs, proviennent des mitochondries et sont riches en cristaux.

#### **d) Physiologie<sup>7</sup>**

A la différence des glandes eccrines, leur activité ne se développe pas dès la naissance, mais à la puberté.

La sécrétion paraît sous la dépendance de facteurs hormonaux, notamment les androgènes (début pubertaire, augmentation en période prémenstruelle) ; par ailleurs, l'excrétion est stimulée par les neurofibres sympathiques sous l'influence de stimuli psychique, émotionnel et sexuel.

La glande apocrine sécrète, de façon rythmique environ 0,01 cm<sup>3</sup> par jour d'un liquide laiteux, opaque, alcalin, gras. C'est une solution saline faible, comportant des graisses en quantité plus importante que dans la sueur eccrine. Elle est sans odeur à l'émission. La dégradation de ce produit de sécrétion par les bactéries de la surface cutanée libère des acides gras aromatiques, qui sont responsables de l'odeur corporelle, surtout au niveau des aisselles.

Le rôle des glandes apocrines est très limité chez l'humain, participant à la lubrification de certaines régions pileuses et s'associant au film hydrolipidique. Le rôle dans l'appel sexuel, si important chez certains mammifères, reste possible mais non prouvé chez l'homme moderne (en raison de l'environnement et de l'amoindrissement du sens olfactif).

#### **e) Glandes sudorales eccrines**

Elles sont fonctionnelles chez l'humain une quinzaine de jours après la naissance.

Elles sont localisées sur tout le corps en dehors du prépuce, du gland, du clitoris et des petites lèvres, et sont particulièrement abondantes sur la paume des mains et la plante des pieds.

La composition sudorale eccrine est saline hypotonique. L'odeur est faible. Son rôle est celui de la thermorégulation par évaporation. Elle contribue aussi à former le film hydrolipidique de surface, qui facilite l'évaporation, assure l'hydratation et la souplesse du tégument, et contribue à sa défense face aux divers organismes.

### **3- Epidémiologie**

La maladie de Verneuil est une affection rare dont l'incidence n'a pas été clairement établie ; la prévalence varie de 0.3% à 4% dans les pays industrialisés<sup>8</sup>. Pour d'autres, elle serait similaire aux autres dermatoses courantes de la population adulte<sup>9</sup>.

Dans une étude récente réalisée au Danemark<sup>10,11</sup> la prévalence est estimée à 4,1% dans une population d'adultes jeunes.

Le diagnostic de cette pathologie est sous-estimé.

Elle débute chez l'adolescent ou l'adulte jeune ; l'âge moyen d'apparition se situe entre 20 et 30 ans. Le début prépubertaire est possible mais exceptionnel<sup>12,13</sup>. La survenue après la ménopause est également très rare<sup>14</sup>.

L'affection toucherait plus fréquemment la femme (sex ratio de l'ordre de 4).

Les localisations axillaires, mammaires et inguinales sont plus fréquentes chez la femme ; en revanche, l'atteinte périnéale survient plus volontiers chez l'homme.

La maladie de Verneuil se rencontre dans toutes les races, mais affecterait moins souvent les Asiatiques.

L'obésité, la macération semblent être des facteurs prédisposant dans l'apparition de la maladie de Verneuil<sup>15</sup>. De même, l'association avec le diabète ou l'intolérance au glucose a été rapportée par certains auteurs<sup>16</sup>.

Les facteurs locaux irritatifs par le rasage, les antiperspirants, les déodorants, les produits dépilatoires ont été mis en cause comme facteur favorisant l'apparition ou l'exacerbation de la maladie.<sup>17</sup>

Parmi les facteurs déclenchant, il faut noter le rôle du tabac<sup>18</sup>.

Quelques observations ont relaté le rôle déclenchant ou favorisant du lithium<sup>19</sup>.

#### **4- Clinique**

La lésion initiale est un nodule sous-cutané, mobile sur les plans profonds et parfois douloureux, mesurant habituellement de 0,5 à 1,5 centimètre de diamètre. Les zones atteintes sont celles qui sont riches en glandes sudoripares apocrines. Les premiers symptômes sont discrets : prurit, sensation d'inconfort.

Progressivement apparaissent des nodules sous-cutanés sensibles et douloureux, fermes et isolés au début. On observe à proximité des comédons polyporeux, des microkystes et des papulo-pustules folliculaires. Les nodules peuvent involuer spontanément, mais le plus souvent ils vont constituer par coalescence des placards infiltrés, indurés et violacés (*figure 1*) Ils ont une évolution suppurative avec formation d'abcès qui peuvent se rompre, constituant alors des trajets fistuleux et des cicatrices parfois chéloïdiennes. Les nodules se regroupent en placards infiltrés, dont la surface est parsemée d'orifices purulents communicants entre eux

par des trajets profonds. L'exploration au stylet confirme la profondeur des lésions. Le liquide contenu dans les abcès est trouble, puriforme ou séro-hématique, peu abondant. C'est la répétition de ces lésions et leur évolution caractéristique vers des fistules et des brides cicatricielles qui font évoquer le diagnostic.

Ces lésions siègent dans les zones corporelles où existent des glandes sudoripares apocrines. Les aisselles sont les plus communément touchées ; viennent ensuite les localisations inguinales, péri-anales, périnéales, sous-mammaires, aréolaires<sup>5</sup>, torse et cuir chevelu, éventuellement paupières, et plus rarement des zones où existeraient des glandes apocrines atypiques dans leur localisation. L'hydrosadénite peut toucher une seule région ou atteindre simultanément plusieurs sites. On voit dans le même territoire des lésions d'âges différents.

L'état général est respecté ; il n'existe habituellement pas d'adénopathies satellites ni de fièvre en dehors des poussées aiguës de la maladie.



*Figure 1*

## 5- Classification

Les lésions de la maladie de Verneuil sont regroupées en trois stades selon la classification de Hurley :

**Stade I** : abcès unique ou multiples, sans fistule ni processus cicatriciel fibreux. (*figure 2*).

**Stade II** : abcès récidivants, avec formation de fistules et cicatrices ; lésions unique ou multiple, mais non coalescentes. (*figures 3, 4, 5,6*).

**Stade III** : extension diffuse, avec nombreux abcès et brides interconnectées et trajets fistuleux touchant une région entière. (*figures 7 et 8*).



*Figure 2*



*Figure 3*



*Figure 4*



*Figure 5*



*Figure 6*



*Figure 7*



*Figure 8*

## 6- Anatomopathologie

Sur le plan histopathologique<sup>20</sup>, les lésions nodulo-kystiques ou les fistules de la maladie de Verneuil se présentent comme des cavités irrégulières, dermo-hypodermiques, remplies de pus et de tissus nécrosés, entourées d'un tissu de granulation sclérogène riche en plasmocytes, en macrophages et en cellules géantes de type xénique. Certaines cavités ont un revêtement épithélial malpighien, kératinisé par endroits, souvent discontinu, dépourvu d'annexes, dont il est difficile de dire s'il s'agit de restes annexiels, d'une épithélialisation secondaire d'un trajet fistuleux à partir de l'épiderme ou d'une annexe, ou encore d'inclusions épithéliales dysembryoplasiques, analogues à celles des kystes pilonidaux.

Les phénomènes inflammatoires sont variables selon la zone intéressée : ils sont représentés par un granulome macrophagique non spécifique, envahissant un tissu sous-cutané oedémateux, riche en polynucléaires, plasmocytes, fibrocytes, histiocytes ; le collagène forme un réseau lâche distendu par l'œdème, avec de nombreux capillaires dilatés. Les lésions initiales sont difficiles à saisir sur le plan histologique : l'intensité des phénomènes inflammatoires a fait disparaître les follicules pileux, les glandes sébacées et sudorales, ne laissant que des reliquats. Cela explique l'impossibilité histologique d'affirmer l'origine pilo-sébacée ou apocrine de la maladie de Verneuil.

## **7- Lésions associées**

### **Acné :**

L'association à l'acné est diversement appréciée : fortuite pour certains, elle est considérée comme classique pour d'autres<sup>5</sup>.

L'acné conglobata est une forme clinique d'acné caractérisée par une grande extension des lésions qui sont très intenses et inflammatoires, faites de papulo-pustules, de nodules, voire d'abcès suppurants, associés à des comédons et à des kystes ; le tout couvre une grande surface, y compris cou, nuque, aisselles, fesses, aboutissant à de volumineuses cicatrices inesthétiques avec ponts et tunnels. L'acné conglobata peut être associée à la maladie de Verneuil ; cependant elle fait aussi partie des diagnostics différentiels, car il existe des formes hétérotopiques avec localisations fessières et inguino-pubiennes.

Le terme de triade acnéique regroupe l'acné conglobata, l'hidradénite suppurée, et la folliculite suppurative sclérosante du cuir chevelu « perifolliculitis suffodiens et abscediens ». La tétrade de l'acné inclut en plus le sinus pilonidal.

### **Sinus pilonidal :**

Il s'agit d'une lésion acquise due à la pénétration transcutanée dans le sillon inter-fessier de poils cassés, durs, qui se comportent comme des corps étrangers, entraînant suppuration et fistulisation, dont les facteurs favorisants sont une pilosité importante et des traumatismes

répétés. Il touche plus fréquemment les hommes. Le sinus pilonidal fait également partie des diagnostics différentiels de la maladie de Verneuil dans son atteinte péri-anale.

De nombreux cas rapportent l'association entre un sinus pilonidal et une maladie de Verneuil

L'association d'un sinus pilonidal à la triade acnéique est appelée tétrade acnéique.

### **Maladie de Crohn :**

Les manifestations cutanées dans la maladie de Crohn sont fréquentes. L'association maladie de Verneuil et maladie de Crohn a été décrite pour la première fois en 1991<sup>21</sup>. La similitude sémiologique entre ces deux pathologies fait poser la question du diagnostic différentiel. L'atteinte de la maladie de Crohn est colique dans la majorité des cas. Le plus souvent, elle précède la maladie de Verneuil. Il ne semble pas que l'évolution de la maladie de Verneuil soit modifiée par l'association à une maladie de Crohn.. Histologiquement, le diagnostic différentiel peut être difficile. La présence de granulomes épithélioïdes dans le derme à distance du site de l'inflammation est inhabituelle, et devrait faire rechercher une maladie systémique granulomateuse telle que la maladie de Crohn<sup>22</sup>.

### **Maladie de Dowling-Degos :**

L'association maladie de Verneuil - maladie de Dowling-Degos a été rapportée dans plusieurs observations<sup>23,24</sup>. Il s'agit d'une génodermatose rare à transmission autosomique dominante, touchant les deux sexes, et débutant habituellement chez l'enfant ou l'adulte jeune. La clinique comprend une pigmentation réticulée des plis, associée souvent à des lésions

folliculaires d'aspect comédonien et à des cicatrices acnéiformes du visage, de la moitié supérieure du tronc et des régions génito-fessières. Pour ces auteurs, l'association des deux pathologies serait sous-estimée : les lésions de la maladie de Dowling-Degos peuvent être minimales et passer inaperçues alors que la composante nodulaire suppurative de la maladie de Verneuil est cliniquement évidente.

### **Manifestations rhumatologiques :**

L'apparition de signes articulaires au cours de la maladie de Verneuil est rare, et sa fréquence est difficile à estimer<sup>25</sup>. Les atteintes articulaires concernent le squelette périphérique et préférentiellement les grosses articulations, le genou étant l'articulation plus particulièrement concernée. L'atteinte axiale est plus rare, et la manifestation la plus fréquente est une sacro-iliite. Le tableau clinique est variable, allant de la simple arthralgie à une polyarthrite inflammatoire. Le facteur rhumatoïde est négatif ; on ne retrouve pas d'incidence notable de groupe HLA-B27. Les caractéristiques cliniques et paracliniques des manifestations rhumatologiques associées à la maladie de Verneuil sont semblables aux arthrites réactionnelles ou spondylarthropathies séronégatives, en dehors de l'absence d'association au groupe HLA-B27<sup>26</sup>.

### **Acanthosis nigricans :**

Stone<sup>27</sup> a présenté le cas de deux jeunes sujets obèses ayant présenté un acanthosis nigricans quelques mois avant l'apparition d'une maladie de Verneuil dans les mêmes territoires.

### **Maladie de Fox-Fordyce :**

Cette pathologie est due à l'obstruction du canal excréteur de la glande apocrine créant un petit kyste à ce niveau. Sur le plan clinique, il existe des petites papules prurigineuses localisées dans les zones riches en glandes apocrines. Quatre cas d'association avec une maladie de Verneuil ont été rapportés par Spiller<sup>28</sup> en 1958.

### **Pityriasis rubra pilaire :**

Il s'agit d'une affection génétique rare à transmission autosomique dominante, à pénétrance variable. Elle associe des papules folliculaires roses avec kératose pilaire, groupées sur la face dorsale des mains et des doigts, ou formant des nappes sur le tronc ou les membres avec intervalles de peau saine. On observe des placards érythémato-squameux psoriasiformes surtout aux coudes et genoux, une kératodermie palmo-plantaire épaisse jaune-rougeâtre, des lésions unguéales. Stone<sup>29</sup> a relaté le cas d'une association entre pityriasis rubra pilaire et maladie de Verneuil.

### **Autres associations :**

Des cas sporadiques d'association de maladie de Verneuil à d'autres pathologies ont été rapportés avec : le syndrome de Down<sup>30</sup>, la pachyonychie congénitale<sup>31</sup>, un éléphantiasis du scrotum<sup>32</sup>.

## 8- Evolution, complications

La récurrence est la règle ; elle se fait par extension du processus inflammatoire et suppuratif. De nouveaux éléments apparaissent à proximité de la lésion initiale, ou à distance. Des périodes de rémission alternent avec des phases de poussées inflammatoires. Le nombre et l'intensité des poussées sont variables d'un individu à l'autre.

Le pronostic vital n'est habituellement pas compromis, mais le caractère suppuratif chronique associé à un inconfort olfactif ont une incidence certaine sur le psychisme du patient. Dans les formes évoluées, on peut parfois assister à un isolement social, professionnel et familial de la personne atteinte.

L'intensité de la fibrose secondaire à l'inflammation peut entraîner un préjudice esthétique et parfois fonctionnel : une mammectomie a quelquefois été nécessaire devant la sévérité et l'extension de la maladie<sup>33</sup>.

Différentes complications peuvent être rencontrées :

- infectieuses : épisodes de surinfection, érysipèle, voire fasciite nécrosante.
- anémie inflammatoire surtout dans les localisations inguinales et périnéales évoluées.
- fistules : dans le rectum, l'urètre, la vessie, ou le péritoine. Les fistules ano-rectales peuvent se constituer après une longue évolution, par extension de proche en proche d'une hidrosadénite péri-anale, avec parfois atteinte du sphincter.

- transformation néoplasique : plusieurs cas de carcinomes épidermoïdes ont été rapportés, survenant sur des lésions inflammatoires chroniques. Il s'agit d'une complication rare, survenant essentiellement dans la localisation ano-génitale. La transformation néoplasique survient après de nombreuses années d'évolution de la maladie. Elle n'est pas particulière à la maladie de Verneuil mais plutôt aux conséquences d'une irritation chronique. Le pronostic est péjoratif, lié à un retard de diagnostic fréquent, avec des lésions étendues, parfois métastatiques. Le traitement chirurgical s'accompagne de fréquentes récurrences post-opératoires ; la radiothérapie n'a que peu d'intérêt, et la chimiothérapie est peu efficace. La survenue de carcinome épidermoïde sera prévenue par un traitement chirurgical large et précoce des zones suppurées<sup>34</sup>.
- amylose : quelques cas d'amylose secondaire ont été décrits, probablement en rapport avec un syndrome inflammatoire chronique.
- de nombreux désagréments sont occasionnés par la douleur, l'odeur prononcée lors des poussées, les écoulements parfois intarissables, la restriction quant au choix des vêtements. On observe un retentissement psychologique important en raison de la chronicité de l'affection, des récurrences, des difficultés thérapeutiques. Jemec *et al*<sup>35</sup> ont utilisé un index de qualité de vie en dermatologie chez 140 patients : elle est jugée significativement altérée et de façon plus marquée que dans les autres pathologies dermatologiques courantes. Pour les grades I et II, la principale plainte est la douleur.
- Une association de malades s'est créée, l'A.F.R.H., qui constitue un mode de partage, de soutien, et d'informations auprès des malades. Elle s'est dotée d'un site Internet en

1999, en français, voué à la maladie de Verneuil (<http://afrh.ifrance.com>), pouvant être consulté par de nombreuses personnes susceptibles de trouver de l'aide et du réconfort, ainsi qu'une réponse aux questions posées par des patients souvent démunis face à leur maladie. Elle permet de recenser des informations concernant la maladie, de la faire connaître et de diffuser les avancées technologiques auprès de ses membres, du corps scientifique, médical et pharmaceutique, et par là, d'inciter à des recherches plus poussées. Elle collecte également des fonds pour mener à bien sa mission, avec la vente de cartes de vœux, d'articles marketing.

## **9- Diagnostics différentiels**

Il n'existe pas de critères pathognomoniques de la maladie de Verneuil. Le diagnostic ne pose habituellement pas de problème, et repose sur un faisceau d'arguments cliniques : le siège des lésions, leur aspect, leur évolution ainsi que différents examens complémentaires permettent d'éliminer d'autres affections.

Certaines pathologies devant être différenciées de la maladie de Verneuil y sont parfois également associées, comme nous l'avons vu dans la paragraphe « lésions associées ».

- furonculose : folliculite profonde nécrosante due au staphylocoque doré, récidivante touchant avec prédilection la nuque, les creux axillaires, les fesses. Cependant, l'aspect de cordons indurés, de galeries fistuleuses, de cicatrices chéloïdes, ainsi que l'évolution sans restitution *ad integrum* de la surface cutanée entre chaque poussée permettent d'orienter le diagnostic vers une hidrosadénite.

- kyste épidermoïde : lésion dérivée de l'épithélium malpighien, remplie de kératine, qui touche les régions séborrhéiques du visage, les lobes des oreilles, les sillons rétro-auriculaires, le cou, la poitrine, le scrotum. Il est un élément symptomatique essentiel de certaines formes d'acné (conglobata, nodulo-kystique) et se constitue à partir de follicules sébacés. Il réalise une masse sous-cutanée de consistance molle, surmontée à son sommet d'un orifice punctiforme. Le contenu est blanc ou jaunâtre d'odeur butyrique rance caractéristique. Il est souvent révélé à l'occasion d'une surinfection.

- acné conglobata : acné sévère suppurative chronique à évolution cicatricielle. Elle touche préférentiellement les hommes, débute à la puberté avec une aggravation au fil des années. Les lésions sont polymorphes et nombreuses : abcès, nodules, pustules, comédons polyporeux, kystes folliculaires. Elles peuvent évoluer vers la formation de fistules, d'ulcérations hémorragiques. L'acné conglobata touche la face, le dos, le tronc, puis les bras, les cuisses. Il a été décrit des formes hétérotopiques avec localisations fessières et inguino-pubiennes. Il existe des manifestations articulaires avec polyarthralgies, arthrites périphériques et sacro-iliite. Comme nous l'avons déjà évoqué, l'acné conglobata peut s'associer à la maladie de Verneuil et à la cellulite disséquante du cuir chevelu, réalisant la triade de l'acné.

- sinus pilonidal : pouvant également être associé à la maladie de Verneuil.

- fistule anale : elle établit une communication entre l'abcès d'une glande des cryptes du canal anal et la surface cutanée. La ramification du trajet fistuleux ou la confluence de plusieurs d'entre eux peut conduire à la formation d'un vaste réseau dont les embouchures se drainent à bonne distance de la marge anale. La petite taille des orifices, la présence de résidus fécaux et

le caractère souvent homolatéral des lésions constituent des arguments en faveur d'une fistule anale<sup>36</sup>. L'anuscopie objective l'orifice primitif au niveau d'une crypte.

- maladie de Crohn avec abcès, fistules ano-périnéale, fissures, érosions. Par ailleurs, l'histologie retrouve des granulomes inflammatoires épithélioïdes non spécifiques, comme dans la maladie de Verneuil. Le diagnostic différentiel peut alors être difficile, d'autant plus que ces deux pathologies<sup>37</sup> peuvent coexister.

- maladie de Fox Fordyce : maladie inflammatoire des glandes sudorales apocrines d'étiologie inconnue, caractérisée par une éruption papuleuse très prurigineuse touchant le plus souvent les aisselles, évoluant de manière chronique, rythmée par les épisodes de la vie génitale ou des événements psycho-affectifs, concernant essentiellement les femmes après la puberté. Elle correspond à une rétention sudorale apocrine, dont l'image histologique est plus ou moins nette du fait d'une lichénification secondaire.

- sébocystomatose : affection cutanée familiale à prédominance masculine caractérisée par l'apparition de nombreux kystes de dimensions variées, disséminés sur toute la surface du corps, mais siégeant surtout dans les régions axillaires et présternale, contenant une substance huileuse et malodorante, et évoluant vers l'ouverture et la suppuration chronique. Les rétinoïdes peuvent être efficaces.

- scrofuloderme : tuberculose cutanée résultant de l'atteinte de la peau par contiguïté avec un foyer tuberculeux profond ganglionnaire ou osseux. Il est caractérisé par des nodules froids ou inflammatoires évoluant vers la fistulisation. Puis il se forme des trajets sinueux, fistuleux

chroniques, évoluant lentement vers la fibrose, avec brides rétractiles et chéloïdes. Le diagnostic se fait par l'examen direct et la mise en culture retrouvant des mycobactéries.

- tuberculose uro-génitale : chez l'homme, se traduit par une épидidymite progressive et insidieuse, une vésiculite et une atteinte prostatique ; les lésions peuvent se fistuliser à la peau.

- tuberculose ganglionnaire, qui se présente sous la forme d'adénopathies chroniques pouvant se fistuliser à la peau ; leur localisation est habituellement axillaire et inguinale.

Les lésions de tuberculose cutanée secondaire notamment les scrofulodermes, associées à une tuberculose uro-génitale peuvent réaliser un tableau proche de la maladie de Verneuil. De plus, en histologie, la présence d'un infiltrat inflammatoire avec granulome se rencontre dans les deux affections. Seule la nécrose caséuse, la mise en évidence d'un bacille acido-alcool-résistant et la notion de contagé permettent de faire la différence.

- mycobactéries atypiques : peuvent comporter des lésions ressemblant à la maladie de Verneuil avec des nodules, des abcès et des fistules (*mycobacterium kansasii*, *mycobacterium szulgai*, *mycobacterium scrofulaceum*). Les mycobactéries atypiques touchent essentiellement les sujets immuno-déprimés ; le contexte clinique, l'atteinte ganglionnaire, osseuse, et viscérale associés à la culture permettent de préciser le diagnostic.

- syphilis en cas de lésions ulcérovégétantes.

- actinomyose : infection bactérienne à actinomycète, en particulier *actinomyces israelii*, bactérie filamenteuse gram positif, anaérobie, endosaprophyte de la cavité buccale. Elle

réalise des foyers inflammatoires chroniques, donnant naissance à des trajets fistuleux par lesquels s'éliminent des grains jaunes ou blancs. Le diagnostic repose sur l'isolement en culture de l'Actinomycète et le traitement sur administration très prolongée de cyclines.

- maladie de Nicolas-Favre (ou lymphogranulomatose inguinale bénigne) : infection vénérienne rare en France, due aux sérotypes L de *chlamydia trachomatis*. Elle se caractérise par des adénopathies inguinales évoluant vers des fistules souvent multiples ; à un stade tardif, s'y associent des lésions inflammatoires et des remaniements scléreux de la région périnéale. Le diagnostic repose sur la sérologie et la mise en évidence de *chlamydia trachomatis* dans le ganglion.

- actinomycétome : l'agent infectieux est un champignon, saprophyte nombreux dans les sols et sur les épineux des régions semi-désertiques. Les lésions se développent à la faveur d'un traumatisme, formant des masses indurées, fistulisées, souvent indolores, laissant s'écouler un matériel séro-sanglant avec des granules blanchâtres, rouges ou jaunes. Le pied est le plus souvent atteint, le diagnostic différentiel se pose dans la localisation inguinale uniquement.

- amibiase péri-anale : répandue surtout en zone intertropicale, due à *entamoeba histolytica*. Elle se présente sous la forme d'une ulcération douloureuse d'extension rapide, destructrice, avec adénopathies satellites.

- donovanose : maladie infectieuse due à une bactérie gram négatif, *Calymmatobacterium donovanensis*, fréquente en zone tropicale, responsable d'ulcérations génitales surélevées, indolores. Le diagnostic repose sur la mise en évidence des corps ronds de Donovan à l'examen direct des frottis des lésions.

## 10- Physiopathologie

La maladie de Verneuil a été décrite chez le chien<sup>38</sup>, mais il n'y a pas de modèles canins expérimentaux disponibles.

Il demeure encore de très nombreuses incertitudes quant à la physiopathologie de la maladie de Verneuil.

Différentes théories ont été proposées au fil des années.

### a) Théorie de l' «apocrinite»

Le terme hidrosadénite signifie inflammation des glandes de la sueur. D'emblée, Verneuil a évoqué une origine sudorale de la maladie, et Schiefferdecker incriminait les glandes sudoripares apocrines. Ces hypothèses physiopathologiques reposaient sur la localisation des lésions dans le territoire des glandes apocrines.

Shelley et Cahn<sup>39</sup> en 1960 ont reproduit expérimentalement la maladie au niveau axillaire, en utilisant un ruban adhésif pour occlure les glandes apocrines. Ils ont ainsi mis en évidence les modifications suivantes :

- une obstruction des canaux excréteurs par des amas de kératine
- une dilatation du canal glandulaire
- au niveau des glandes apocrines, des remaniements inflammatoires avec un exsudat granulocytaire consécutif à l'envahissement par les bactéries piégées en amont du bouchon.

- une rupture secondaire de la glande apocrine libérant des acides gras dans le tissu sous-cutané, majorant ainsi la réaction inflammatoire et contaminant alors d'autres glandes apocrines contiguës.
- apparition à un stade évolué d'abcédations et fistulisations multiples, une destruction des annexes cutanées (follicules pilo-sébacés, glandes apocrines), puis une fibrose cicatricielle.

### **b) Théorie de l'occlusion folliculaire**

L'hypothèse d'une atteinte primitive des glandes sudoripares apocrines n'a pas d'emblée fait l'unanimité. Prédominante autours des années 1950-1960, cette hypothèse fut par la suite très controversée et les partisans de l'atteinte primitive de la glande apocrine avec extension secondaire au follicule pilo-sébacé sont actuellement minoritaires.

En 1956, Pillsbury et *al.* inventaient le terme d'occlusion folliculaire et de triade acnéique incluant l'acné conglobata, l'hydradenitis suppurativa, et la périfolliculite suppurative du cuir chevelu<sup>40</sup>. Les auteurs pensaient que le premier élément pathogène, comme dans l'acné vulgaire, était une hyperkératinisation folliculaire puis une distension de l'infundibulum aboutissant à sa rupture, et une colonisation par des bactéries pathogènes. Plewig et Kligman définissaient la tétrade acnéique en ajoutant à la triade acnéique le sinus pilonidal. En 1989, Plewig et Steger avançaient le terme d'acné inversa pour la maladie de Verneuil, ce terme étant basé sur l'origine folliculaire de la maladie<sup>52</sup>.

Les glandes apocrines dans la maladie de Verneuil ne sont pas différentes en taille ou en densité<sup>41</sup>.

En fait, les études les plus récentes identifient la maladie de Verneuil à l'acné inversa et en font plus une anomalie folliculaire qu'une occlusion apocrine. Les études anatomopathologiques d'hydrosadénites suppurées des aisselles ont montré que les cavités kystiques de la maladie de Verneuil avaient un épithélium d'origine folliculaire, et souvent aucune inflammation autour des glandes apocrines n'était retrouvée, ou tout du moins pas d'avantage qu'autour des autres annexes. On a donc suggéré que l'atteinte sudorale apocrine était en fait secondaire ou accidentelle, le premier événement était une occlusion du follicule pileux avec ensuite dilatation et inflammation de la cavité kystique. La présence fréquente de folliculite accompagnant les hydrosadénites suppurées renforce cette théorie.

Cette hypothèse repose notamment sur des arguments histologiques :

- Ainsi, Yu et Cook<sup>42</sup> ont comparé des échantillons de peau d'acné inversa à des témoins, et n'ont pas montré d'anomalies morphologiques significatives des glandes apocrines. Le tiers des cas présentant des modifications inflammatoires impliquant les glandes apocrines, montraient également une inflammation extensive touchant d'autres structures telles que les glandes eccrines et les follicules pileux.
- Attanoos *et al*<sup>43</sup> ont également étudié des histologies cutanées d'acné inversa ; ils ont mis en évidence une occlusion folliculaire dans tous les cas par rapport aux témoins et indépendamment de la durée d'évolution de la maladie. La destruction des annexes cutanées est secondaire à l'occlusion folliculaire par hyperkératinisation.
- Jemec *et al*<sup>44</sup> ont analysé 51 histologies provenant de 11 patients atteints ; une occlusion folliculaire était retrouvée sur 44 biopsies. Aucune atteinte primitive apocrine n'a été mise en évidence.
- Les résultats de l'étude prospective de Boer et Welterveden<sup>45</sup> concernant des lésions récentes de 27 patients confirment les différentes études histologiques, indiquant que la

maladie de Verneuil est une maladie de l'épithélium folliculaire. Ainsi, l'atteinte de la glande apocrine selon cette théorie serait secondaire à l'atteinte initiale du follicule pilo-sébacé terminal.

A partir de là, la flore microbienne présente va initier puis entretenir les phénomènes inflammatoires en larguant des facteurs chimiotactiques activant les polynucléaires neutrophiles et des protéases, lipases, hyaluronidases, enzymes de dégradation. Il va se produire une rupture de la glande puis une irruption dans le derme de son contenu. Une réaction inflammatoire macrophagique à corps étranger va se produire. Pour une raison inconnue, la réponse immunitaire faisant intervenir des facteurs sériques chimiotactiques, une activation du complément par des antigènes solubles va être particulièrement intense et la phagocytose dermique particulièrement délabrante conduisant aux lésions cliniques et histologiques caractérisant la maladie.

La glande apocrine s'abouchant dans l'infundibulum pileux au dessus du canal excréteur de la glande sébacée, la même hyperkératinisation folliculaire responsable de la rétention sébacée pourrait créer une rétention apocrine.

L'inflammation des glandes apocrines est donc un événement secondaire comme l'attestent les résultats des différentes études anatomopathologiques. L'événement le plus précoce est la rupture segmentaire de l'épithélium folliculaire, avec libération de différentes substances telles que : cornéocytes, bactéries, production de sébum et poils dans le derme. Ceci initie une réponse inflammatoire macrophagique à corps étranger avec formation de granulomes. Les glandes apocrines ne sont pas impliquées aux stades précoces de l'hyperkératinisation folliculaire. Une fois l'épithélium folliculaire rompu, la maladie se propage rapidement.

Un autre argument de cette théorie est la coexistence de la maladie de Verneuil avec d'autres pathologies cutanées présentant une occlusion du follicule : maladie de Fox-Fordyce, maladie de Dowling-Degos, pityriasis rubra pilaire, acanthosis nigricans. Il est par conséquent possible que des anomalies génétiques du follicule prédisposent à l'occlusion folliculaire.

Contrairement à l'acné vulgaire, la maladie de Verneuil ne touche pas le visage mais les régions axillaires, génito-inguinales, et le cuir chevelu, localisations où la production sébacée n'est pas augmentée. Les régions touchées par l'acné inversée sont riches en glandes sudoripares apocrines qui font partie de l'appareil pilo-sébacé. On comprend ainsi que les glandes apocrines sont incluses dans le processus inflammatoire.

La sévérité des lésions dans les zones où existent des glandes apocrines mais où elles sont plutôt rares, est également contre le rôle initial d'une apocrinite. Ceci est le cas des régions génitale et péri-génitale.

Pour résumer cette théorie du syndrome d'occlusion folliculaire, on peut considérer que la maladie de Verneuil est un processus inflammatoire suppuratif primitif de l'infundibulum folliculaire se répercutant en amont sur les glandes apocrines, normalement annexées aux poils terminaux de ces régions<sup>8</sup>. Rétention et surinfection conduisent à la rupture folliculaire, qui provoque la formation dans le tissu sous-cutané de cavités abcédées complexes entourées d'une réaction granulomateuse et de fibrose. Les glandes apocrines ne sont affectées que de manière inconstante. Il s'agit probablement d'un désordre primitif de la différenciation épithéliale folliculaire et de la kératinisation<sup>46</sup>.

### c) Facteurs associés à la maladie de Verneuil

#### • Hyperandrogénie

Le rôle des androgènes dans cette pathologie a été soulevé et reste controversé.

La maladie de Verneuil a une prépondérance féminine et ne survient généralement pas avant la puberté. La persistance après la ménopause est rare. Certaines femmes présentent une exacerbation en période prémenstruelle<sup>47</sup>. La grossesse semble avoir une influence favorable sur l'intensité des lésions, mais avec augmentation des poussées en post-partum. Cette pathologie n'a pas été décrite chez les eunuques.

Certaines études ont rapporté une amélioration sous traitement antiandrogène. Il n'a cependant pas été retrouvé d'hyperandrogénisme biologique ou d'anomalies des protéines porteuses d'androgènes. Le métabolisme des androgènes ne diffère pas entre les glandes apocrines d'une hidrosadénite et les glandes apocrines normales. Le rôle exact des androgènes dans la maladie de Verneuil reste à définir.

La relation entre acné inversa et hyperandrogénie est basée sur des résultats d'études retrouvant une augmentation du taux d'androgènes libres (testostérone/Sex Hormon Binding Globulin) en rapport avec une diminution du taux de SHBG. Cependant, le BMI (Body Mass Index) des patients n'était pas précisé ; or, le taux de SHBG est inversement corrélé au BMI. Dans une étude plus récente<sup>48</sup>, il n'a pas été objectivé de stigmates biochimiques d'hyperandrogénie chez les femmes atteintes, en tenant compte de l'âge, du poids et de la pilosité.

- **Anomalies endocriniennes**

Quelques études ont montré une incidence plus élevée de désordres métaboliques à type d'intolérance au glucose<sup>49</sup> et de diabète dans la maladie de Verneuil ; cependant, d'autres études ne confirment pas ces observations.

La maladie de Verneuil est parfois associée à des désordres endocriniens, tels que le syndrome de Cushing<sup>50</sup> ou l'acromégalie<sup>51</sup>, indiquant que les facteurs hormonaux jouent une part étiologique dans le développement de la pathologie.

- **Infection bactérienne**

Initialement, la maladie de Verneuil était considérée comme liée à une inflammation et une infection des glandes apocrines. Par la suite, la plupart des auteurs s'accordaient à dire que l'occlusion folliculaire était le mécanisme premier de la maladie, l'infection bactérienne n'étant qu'un phénomène secondaire. La colonisation secondaire bactérienne peut intensifier l'inflammation chronique.

L'étude bactériologique des lésions kystiques met en évidence des pyogènes habituellement retrouvés au niveau de la peau, en particulier *Staphylococcus*, *Streptococcus*, et des bacilles gram négatif. Aucun cas n'a décrit la présence de champignons, levures ou bacilles acido-alcool-résistants.

Dans la plupart des études, les prélèvements bactériologiques étaient effectués en surface des lésions. Ainsi l'interprétation des résultats de culture pouvait être modifiée par contamination de la flore cutanée.

Lapins *et al*<sup>52</sup> ont utilisé un laser CO<sub>2</sub> afin d'évaporer les tissus nécrosés niveau par niveau, de la surface à la profondeur, permettant des prélèvements pour culture bactériologique à chaque niveau et minimiser ainsi la contamination par les bactéries de surface. Staphylocoque doré et staphylocoque à coagulase négative étaient les germes les plus communément retrouvés sur les cultures des zones profondes d'acné inversée.

Brook et Frazier<sup>53</sup> ont réalisé une étude rétrospective sur 17 patients atteints de maladie de Verneuil en région axillaire. 42 isolats bactériens ont été obtenus. Les germes aérobies prédominant étaient *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, et *Pseudomonas aeruginosa*. Les germes anaérobies majoritaires étaient : *Peptostreptococcus* spp., *Prevotella* spp., *microaerophilic streptococci*, *Fusobacterium* spp., et *Bacteroides* Spp.*sensu stricto*. Pour ces auteurs, les bactéries présentes dans les lésions d'acné inversa sont non constantes et peuvent changer de manière imprévisible.

Dans les lésions périnéales, on retrouve une incidence augmentée d'*Escherichia coli*, *Klebsiella* et *Proteus* ainsi que des germes anaérobies. Plusieurs études ont montré que *Streptococcus milleri* était majoritaire dans les lésions péri-anales. Ce germe inhabituel sur la peau, est fréquemment présent dans le tube digestif et les voies génitales féminines. Il peut être alpha, bêta ou non hémolytique ; il n'est pas obligatoirement anaérobie. Highet *et al*<sup>54</sup> ont rapporté la présence de *Streptococcus milleri* significativement corrélée à l'intensité de la maladie.

*Chlamydia trachomatis* a été mis en cause dans les lésions périnéales. Bendahan *et al*<sup>55</sup> ont retrouvé chez six des sept patients du groupe maladie de Verneuil une sérologie positive (anticorps de type IgA) contre *Chlamydia trachomatis*, alors qu'il n'y en avait aucun dans le groupe témoin. Cette étude présente peu de cas et d'autres recherches sont nécessaires pour confirmer cette hypothèse.

### ● Immunité

Une étiologie immunologique a pu être incriminée comme facteur prédisposant possible aux infections bactériennes.

Les études sur le comportement des polynucléaires neutrophiles en vue d'établir leur responsabilité dans la sévérité de l'affection ont été discordantes d'une étude à l'autre.

Le système immunitaire cellulaire et humoral ne comporte pas d'anomalies ; on ne constate pas de dysfonctionnement des phagocytes, ni des polynucléaires neutrophiles. On note par ailleurs que les malades souffrant de déficience immunitaire ne sont pas prédisposés à développer une maladie de Verneuil.

Les perturbations biologiques pouvant être constatées sont essentiellement une augmentation de la vitesse de sédimentation, une hyperleucocytose, un déficit en fer à rapporter à une inflammation chronique.

Un déficit congénital en  $\alpha 1$  antitrypsine a été rapporté de façon anecdotique<sup>56</sup>, mais ne peut pas être confirmé dans de grandes séries.

- **Hérédité**

Des formes familiales de maladie de Verneuil sont parfois retrouvées.

Les travaux de Fitzsimmons<sup>57</sup> en 1984, puis ceux de Von der Werth<sup>58</sup> ont confirmé la possibilité d'une hérédité autosomique dominante associée à une pénétrance variable, et à une éventuelle influence hormonale sur l'expressivité du ou des gènes. Les groupes HLA A1 et HLA B8 pourraient prédisposer les sujets atteints à une forme plus sévère<sup>59</sup> ; cependant d'autres études sont nécessaires pour confirmer cette hypothèse.

- **Lithium**

Le traitement par lithium a également été mis en cause. On suppose que le lithium peut entraîner une augmentation d'une enzyme lysosomiale

- **Tabac**

Plusieurs études statistiques ont montré que la consommation de tabac était plus importante chez les patients atteints de maladie de Verneuil par rapport au groupe témoin<sup>15</sup>. En outre, les cancers pulmonaires et buccaux seraient significativement plus fréquents chez les sujets atteints qu'au sein de la population générale.

Le mécanisme pathogénique du tabac n'est pas clairement établi ; il pourrait engendrer une altération du chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles. Des études multicentriques

seraient nécessaires pour d'une part élucider le rôle du tabac dans la pathogénie de cette affection, et d'autre part évaluer si son arrêt entraîne une amélioration significative des lésions.

- **Obésité**

L'obésité a souvent été décrite comme facteur étiologique. Mais différentes études ont montré des résultats contradictoires. On peut supposer que si l'obésité n'est pas un facteur pathogénique initial, elle peut aggraver une hidrosadénite préexistante par irritation mécanique, occlusion et macération.

- **Irritants locaux**

Les irritants chimiques tels que les déodorants, les irritations mécaniques, les épilations et rasages peuvent être des facteurs aggravants de la maladie.

## **11- Traitement**

### **a) Règles hygiéno-diététiques**

Les règles d'hygiène doivent être rigoureuses. Il est important d'éviter toute irritation et traumatisme des zones atteintes.

- macération

Il faut éviter les phénomènes de macération par une hygiène stricte, un séchage soigneux des plis. Dans ce cadre, la réduction d'une éventuelle surcharge pondérale est souhaitable.

Les longs trajets en voiture, surtout l'été, la position assise prolongée sans mobilisation ne sont pas recommandés.

- vêtements

Il est préférable de porter des vêtements peu serrés, non irritants (en coton). Le port de soutien-gorge peut être problématique pour les femmes ayant une localisation sous-mammaire de la maladie. Le choix des sous-vêtements s'orientera vers le type brassière et short-boxer en coton.

- déodorants ; épilation

Ils ont longtemps été incriminés dans la pathogenèse de la maladie, sans que la preuve ait été apportée. On déconseille l'usage des déodorants antitranspirants, des sticks et autres applicateurs en période de poussée.

Il faut limiter les rasages et épilations excessifs et intempestifs des régions axillaires et inguinales car ils sont source d'irritation et de traumatismes locaux.

- facteurs aggravants

On préconise l'arrêt du tabac, puisque la maladie de Verneuil est significativement plus souvent associée à un tabagisme important.

De même, l'aggravation sous lithium ayant été rapportée, ce médicament ne devrait pas être prescrit dans la mesure du possible.

## **b) Traitement médical**

Le traitement médical de la maladie de Verneuil n'est pas consensuel. Différentes molécules sont proposées au stade précoce de la maladie. En période aiguë, elles peuvent permettre de réduire l'inflammation et la suppuration ; le rythme des poussées peut également être diminué. Cependant, ces différentes thérapeutiques ne permettent pas le plus souvent une guérison définitive, et les récurrences sont fréquentes.

Il existe peu d'essais contrôlés randomisés comparant les différents traitements de l'hydrosadénite suppurée. De plus, il n'existe pas de scores de sévérité validés ou de méthodes précises d'évaluation des lésions.

### **• Antibiotique**

Le traitement antibiotique local et antiseptique n'est efficace que dans les formes minimales et souvent de manière transitoire. Adaptés aux germes et à l'antibiogramme, il peut s'agir d'un traitement complémentaire utile en période pré et post-opératoire.

Une étude en double aveugle réalisée par Clemmensen a mentionné<sup>60</sup> l'efficacité significative de la clindamycine à 1 p.100 en application locale par rapport à la solution placebo.

L'antibiothérapie per os est fréquemment utilisée au stade initial de la maladie, même si la preuve de son efficacité est limitée. Lorsqu'elle est précoce, elle peut faire avorter les lésions et diminuer le rythme des poussées. Il n'est pas indispensable d'effectuer d'emblée des prélèvements bactériologiques ; en revanche, ils seront utiles en cas de complications infectieuses : ils permettront alors de guider le choix de l'antibiothérapie. Le plus souvent,

une antibiothérapie au long cours (6 mois à 1 an) est proposée par tétracycline, doxycycline ou minocycline.

Une étude prospective de Jemec *et al*<sup>61</sup> a comparé un traitement oral par tétracyclines (100 mg/jour) à des applications de clindamycine à 1% (2 fois par jour). Aucune différence significative n'a été montrée entre les deux traitements.

Cependant, certains auteurs préconisent de ne pas utiliser d'antibiotique local ou oral de façon prolongée en raison du risque de sélection de germes résistants.

#### • Isotrétinoïne

Parce que l'isotrétinoïne est efficace dans l'acné, on a supposé qu'elle pourrait également être bénéfique dans la maladie de Verneuil.

Elle a été proposée selon le même schéma que dans l'acné, soit 0,5 à 1 mg/kg/j. Ce traitement avait suscité de grands espoirs mais les succès obtenus initialement ont été de plus en plus tempérés. Finalement, les résultats sont décevants sur les lésions d'hydrosadénite suppurée. Une explication possible pourrait être l'absence significative de la participation des glandes sébacées dans la pathogénie de la maladie de Verneuil, tel que l'atteste l'examen anatomopathologique, ou encore la mesure du taux d'excrétion de sébum dans l'hydrosadénite suppurée<sup>62</sup>.

L'étude rétrospective de Boer *et al*<sup>63</sup> confirme les résultats de cas antérieurement rapportés dans la littérature, où l'isotrétinoïne n'est que peu efficace dans le traitement de

l'hydrosadénite suppurée<sup>64,65</sup>. De plus fortes doses d'isotrétinoïne ne permettent pas d'obtenir de meilleurs résultats<sup>66</sup>.

L'efficacité de l'isotrétinoïne est donc limitée ; les meilleurs résultats sont observés dans les formes modérées. L'isotrétinoïne exerce une action spécifique sur la glande sébacée en réduisant sa taille, et donc n'influe pas sur la glande apocrine. Cependant, son effet régulateur sur la prolifération et la différenciation épithéliale pourrait diminuer l'hyperkératinisation de l'infundibulum pileaire, et donc empêcher l'obstruction de la glande apocrine. En raison de ses propriétés anti-inflammatoires, ce traitement pourrait trouver sa place dans les périodes pré et post opératoires.

- **Acitrécine, étrétinate**

Une étude de Hogan *et al*<sup>67</sup> rapporte la disparition des lésions chez une patiente sous Soriatane® après quatre mois de traitement, alors que l'isotrétinoïne pendant cinq mois à 2 mg/kg/jour avait échoué. Une rechute à l'arrêt a été contrôlée après la réintroduction de l'acitrécine.

Chow et Mortimer<sup>68</sup> ont rapporté des cas de succès sous étrétinate et acitrécine alors que l'isotrétinoïne avait échoué.

- **Acétate de cyprotérone**

Chez la femme, l'introduction d'une contraception orale oestroprogestative apporte parfois de bons résultats ; le bénéfice supplémentaire amené par un anti-androgène (acétate de

cyprotérone) reste cependant controversé. Il serait nécessaire de poursuivre les études sur un plus grand nombre de patientes et sur une durée de suivi plus longue.

Dans une étude réalisée par Stellon *et al*<sup>69</sup>, sept femmes atteintes de maladie de Verneuil ont été améliorées après la modification de leur contraception orale au profit d'un rapport œstrogène/progestérone plus élevé.

Mortimer *et al*<sup>70</sup> ont réalisé en 1986 un essai en double aveugle avec cross-over, comparant l'association 50 µgr d'éthinylestradiol / 50 mg d'acétate de cyprotérone, à l'association 50 µgr d'éthinylestradiol / 500 µgr de norgestrel. Les deux traitements ont permis une amélioration clinique, mais on ne constatait pas de différence significative.

Dans l'expérience de Jansen *et al*<sup>71</sup>, le traitement hormonal anti-androgène n'a été efficace que chez quelques patientes, et n'a entraîné aucune amélioration chez la plupart des autres.

- **Agoniste de la LH-RH**

Camisa *et al*<sup>72</sup> ont présenté le cas d'une patiente traitée avec succès par un agoniste de la LH-RH associé à de la dexaméthasone. Cependant, cela paraît difficilement applicable chez des jeunes femmes puisque ce traitement induit une ménopause précoce.

- **Finastéride**

Le finastéride est un inhibiteur compétitif de la 5- $\alpha$  réductase type II prescrit dans le traitement de l'alopecie androgénogénétique de l'homme. Il a été utilisé chez deux femmes souffrant de maladie de Verneuil à la dose de 5 mg/jour. Une amélioration significative des lésions, une diminution des poussées ainsi qu'une diminution de la suppuration chronique ont été observées après trois mois de traitement<sup>73</sup>.

- **Corticoïde**

Les corticoïdes sont parfois utilisés pour leur propriété anti-inflammatoire dans les formes très douloureuses et inflammatoires de la maladie de Verneuil, le plus souvent en cure courte par voie orale. Une amélioration est fréquente mais transitoire, permettant de passer un épisode aigu de la maladie.

- **Ciclosporine**

La ciclosporine a été utilisée chez quelques patients permettant une régression partielle des lésions<sup>74,75</sup>.

- **Dapsone**

La dapsone a été utilisée dans quelques cas de maladie de Verneuil permettant d'obtenir la disparition des lésions et des poussées<sup>76</sup>, avec parfois récurrence à l'arrêt.

- **Méthotrexate**

Le méthotrexate possède des propriétés anti-inflammatoires ; son utilisation dans la maladie de Verneuil s'est avéré être un échec thérapeutique : trois patients ont été traités par méthotrexate par voie orale à la posologie de 15 mg par semaine avec une durée variant de 6 semaines à 6 mois ; aucune amélioration des lésions ou diminution des poussées n'a été obtenue<sup>77</sup>.

- **Infliximab**

Plusieurs observations récentes ont signalé l'amélioration de l'hydrosadénite suppurée après traitement d'une maladie de Crohn par un anti-TNF- $\alpha$ <sup>78,79,80,81</sup>. Le cas d'un patient de 17 ans ayant reçu trois perfusions d'infliximab a été rapporté, avec une amélioration spectaculaire de l'inflammation et de la suppuration<sup>82</sup>.

### **c) Traitements physiques**

#### **• radiothérapie**

La radiothérapie avait été utilisée dans le passé avec différentes modalités d'une équipe à l'autre (dose unique délivrée en une fois, ou plusieurs séances espacées de quelques jours). Elle a par la suite été abandonnée en raison des risques de radiodermite et de transformation carcinomateuse tardive<sup>83</sup>.

#### **• corticoïde intra-lésionnel**

Les injections de corticoïde dans chaque lésion ont été utilisées pour leur effet anti-inflammatoire (0,05-0,25 ml de triamcinolone Kénacort Retard® dilué avec du sérum physiologique). Les injections seront répétées toutes les deux à trois semaines si nécessaire.

#### **• cryothérapie**

L'azote liquide a été essayé sur quelques patients présentant des lésions limitées mais algiques ; aucune récurrence n'a été constatée. Cependant cette pratique est douloureuse, et peut se compliquer d'ulcération ou d'infection<sup>84</sup>.

- **laser CO<sub>2</sub>**

L'excision par laser CO<sub>2</sub> a été proposée pour le traitement des lésions superficielles et peu étendues. Cette méthode a l'avantage d'être rapide, d'utiliser une anesthésie locale, de permettre un meilleur contrôle hémostatique, de diminuer la durée d'hospitalisation ; les suites sont peu douloureuses, la cicatrisation est courte, et les résultats esthétiques sont satisfaisants. Cependant, seules les lésions peu évoluées peuvent être traitées, et on peut observer des récurrences. Par ailleurs, le matériel est coûteux et peu disponible<sup>85,86</sup>.

#### **d) Traitement chirurgical**

Il s'agit pour de nombreux auteurs du traitement de référence des formes graves et des formes récidivantes, rebelles aux traitements médicaux ; c'est actuellement le seul traitement capable d'apporter une solution définitive à cette maladie, mais doit répondre à des critères rigoureux.

Les gestes mineurs (incision, exérèse limitée, curetage, drainage...) apportent un soulagement provisoire et sont suivis de récurrences. Ces gestes sont simples et à visée antalgique essentiellement, concernant les lésions précoces de la maladie de Verneuil : abcès sous tension et nodules inflammatoires.

Le seul traitement radical consiste en une exérèse large, profonde et complète<sup>87</sup> des zones de répartition des glandes sudorales apocrines, suivie d'une cicatrisation dirigée, greffe ou technique de reconstruction.

L'injection de bleu de méthylène dans les orifices fistuleux et les sinus permet d'apprécier l'extension des lésions. La recherche d'une fistule anale est systématique : le toucher rectal permet de palper un nodule au niveau de la ligne pectinée qui correspond à l'orifice primaire

de la fistule anale. Le bleu de méthylène injecté par l'orifice fistuleux secondaire de la marge anale doit s'écouler par l'orifice primaire de la ligne pectinée. L'exploration du trajet fistuleux peut se faire également avec un stylet.

Les marges latérales d'exérèse conseillées sont de deux centimètres sur les tissus sains. L'excision doit atteindre l'aponévrose en profondeur<sup>88</sup>.

Dans la région génito-fessière, il faut respecter le pourtour de l'anus et le raphé médian. Une colostomie de décharge peut parfois être nécessaire ; elle est supprimée après cicatrisation.

La perte de substance peut être traitée de deux manières : cicatrisation dirigée qui se fait en trois à cinq mois, ou recouvrement secondaire. Le recouvrement se fait en général quinze jours après l'excision de peau, par une greffe cutanée mince ou en filet. La greffe en filet est habituellement proposée. La greffe de peau réduit le temps de cicatrisation, évite les brides sur plis et les rétractions des muscles adducteurs.

Dans le creux axillaire, l'exérèse de la peau obéit aux mêmes règles. La perte de substance peut être comblée immédiatement, soit par une plastie en Z, soit par un lambeau musculo-cutané du muscle grand dorsal dont la mobilité et le volume utilisable sont importants<sup>89</sup>.

Les récurrences peuvent survenir sur la peau avoisinante ou à distance, sous forme de nodules hypodermiques ou d'abcès. Elles sont généralement localisées, nécessitant des excisions sous anesthésie locale<sup>90</sup>. Les récurrences sont plus fréquentes dans la région inguino-périnéale en raison de la répartition diffuse des glandes apocrines ; une excision radicale est par conséquent plus difficile que dans les localisations axillaires.

Les complications du traitement chirurgical sont les infections de plaies, les rétractions de greffes, les brides au niveau des articulations, les sténoses anales et/ou de la marge anale, et les incontinences anales.

La transformation en carcinome épidermoïde est une complication rare survenant sur des lésions chroniques évoluées de la maladie de Verneuil. Elle est souvent de découverte tardive

et de mauvais pronostic. La prise en charge est essentiellement chirurgicale, ces carcinomes épidermoïdes n'étant que peu radio ou chimio sensibles. Ce risque est pour certains un argument en faveur du traitement chirurgical de la maladie de Verneuil. L'exérèse d'une lésion transformée doit être large et profonde ; l'analyse anatomopathologique doit vérifier que les marges d'exérèse sont extra-lésionnelles.

### **III. Zinc**

#### **1- Pharmacocinétique**

##### **a) Définition**

Le zinc est un oligo-élément indispensable à la vie de l'organisme humain, intervenant dans de nombreux métabolismes, dans le système immunitaire et les régulations hormonales, ainsi que comme stabilisateur de membrane.

La connaissance du rôle indispensable du zinc à la survie de l'organisme date de 1850 avec la découverte de son action sur la croissance de l'aspergillus, et en 1934 sur la reproduction du rat.

Prasad démontra en 1963 l'intérêt des sels de zinc dans le traitement d'un syndrome de déficit en zinc chez des travailleurs égyptiens. Cet intérêt s'est renforcé en 1973 avec la découverte de son effet spectaculaire dans le traitement de l'Acrodermatitis Enteropathica<sup>91</sup>.

##### **b) Apports de zinc**

Ils sont avant tout d'origine alimentaire, provenant des protéines d'origine animale, des œufs, du lait, des fruits de mer.

Les besoins journaliers sont variables suivant l'âge (15 mg/j au-delà de 10 ans) et sont normalement couverts par l'alimentation.

### **c) Absorption**

Le zinc est absorbé essentiellement au niveau du duodénum terminal et de l'iléon, à l'aide d'une protéine transporteuse, le Zinc Binding Ligand. Ce transporteur a une origine pancréatique.

Certains facteurs diminuent l'absorption du zinc : les phytates alimentaires (pain complet, germes de soja, grains de maïs) complexent le zinc ; le calcium et la D pénicillamine sont des chélateurs ; le cuivre a le même site d'absorption sur l'entérocyte.

A l'intérieur de l'entérocyte, le zinc participe à l'activité des métalloenzymes de la cellule intestinale<sup>92</sup>. Puis il est capté par la thionéine pour former la métallothionéine qui aurait un rôle essentiel dans l'homéostasie du zinc. Après passage dans la circulation porte, le zinc au niveau du foie est stocké par la métallothionéine. Ce stockage est augmenté par l'élévation de la zinguémie, mais aussi par des facteurs exogènes (infections bactériennes, stress, glucocorticoïdes).

### **d) Elimination**

Pour un apport journalier de 15 mg et dans les conditions physiologiques :

- 75 % du zinc sont excrétés dans les selles et correspondent à la fraction de zinc non absorbée (sécrétions biliaires et pancréatiques, desquamation des cellules intestinales). L'excrétion digestive est proportionnelle à la quantité de zinc administrée<sup>93</sup>.

- 8 % sont éliminés dans les urines ; il s'agit essentiellement du zinc lié aux acides aminés, fraction peu sensible aux apports en zinc.

- 7 % sont éliminés par la peau et les phanères.

- 10 % sont éliminés par la sueur.

### **e) Distribution**

Le pic sérique est obtenu entre la deuxième et la troisième heure. La quantité moyenne de zinc dans l'organisme d'un adulte de 70 kg est estimée entre 1,4 et 2,3 grammes.

Le zinc sanguin ne représente que 2 % du pool de zinc de l'organisme, dont seulement 0,4 % sont retrouvés dans le secteur plasmatique, où il est surtout lié à l'albumine (60-70 %), l'alpha 2 macroglobuline(30-40 %), la transferrine, la céruléoplasmine, l'haptoglobine.

2 % du zinc plasmatique est lié à des acides aminés (histidine, glutamine, thréonine, cystéine), jouant un rôle important dans l'élimination urinaire du zinc.

Le dosage du zinc plasmatique est donc un mauvais reflet de la teneur en zinc d'un organisme.

Le zinc contenu dans les globules rouges représente environ 80 % du zinc sanguin (9,8-11,6 µg/ml). Il est lié à l'anhydrase carbonique. Cette dernière étant peu abondante à la naissance dans les érythrocytes, cela explique que le taux de zinc intraérythrocytaire du nouveau-né soit le quart de celui de l'adulte.

Les leucocytes contiennent 25 fois plus de zinc que les érythrocytes. Contrairement au zinc intra érythrocytaire, le zinc intraleucocytaire se trouve en grande partie libre dans le cytosol ; seule une faible quantité est liée aux phosphatases alcalines.

Mais la majorité du zinc de l'organisme est située dans les tissus. Les taux les plus élevés sont retrouvés dans la prostate, la rétine, la choroïde et l'os. Des études du zinc radioactif ont montré que le zinc tissulaire était rapidement mobilisable à partir des muscles et des os, mais seulement après un délai de 107 jours au niveau du foie.

La teneur en zinc de la peau est variable selon les études, mais la majorité du zinc épidermique paraît localisée dans la couche granuleuse. Une prise orale de zinc entraîne une augmentation significative du zinc épidermique en 72 heures<sup>94</sup>.

On ne dispose pas de données comparatives entre gluconate et sulfate de zinc. Une étude de pharmacocinétique faite chez le volontaire sain montre une meilleure disponibilité du gluconate par rapport au sulfate de zinc : les paramètres pharmacocinétiques enregistrés à jeun avec le gluconate de zinc ont été comparables à ceux recueillis chez les mêmes patients après administration orale de la même dose de zinc sous la forme de sulfate, à l'exception de valeurs significativement plus élevées de Cmax, ce qui traduit une meilleure disponibilité.

## 2- Rôle physiologique et pharmacodynamie

### a) Prolifération et différenciation kératinocytaire, apoptose cellulaire

Le zinc est un cofacteur de nombreuses métallo-enzymes impliquées dans la réplication de l'ADN, la transcription génique, la synthèse de l'ARN et la synthèse protéique. Ce rôle physiologique n'est altéré que dans le cas d'un déficit important qu'il soit congénital ou acquis.

Il intervient à de nombreux niveaux de la physiologie cutanée. Il favorise la prolifération et module la différenciation kératinocytaire.

Un déficit sévère en zinc s'accompagne d'un aspect ichthyosiforme et atrophique de la peau, avec, à l'échelon histologique une image de parakératose, et à l'échelon électronique une diminution des grains de kératohyalines et des tonofilaments intra-kératinocytaires.

Il intervient également au niveau du derme en stimulant la prolifération des fibroblastes et en augmentant la production de collagène et d'élastine, ceci notamment par son activité enzymatique sur les lysyls oxydases. Au niveau de la matrice extra-cellulaire, il a également une action co-enzymatique auprès de plusieurs métalloprotéases.

Le zinc joue aussi un rôle dans l'apoptose kératinocytaire. *In vitro*, un traitement de culture de kératinocytes par un chélateur du zinc induit une fuite du zinc du noyau cellulaire suivi très rapidement d'un phénomène d'apoptose cellulaire. Cette action sur l'apoptose kératinocytaire passe notamment par son rôle de cofacteur auprès d'éléments transcriptionnels intervenant

dans l'apoptose cellulaire comme P53 ou FP1. De plus, le zinc étant un antagoniste du calcium, il empêche l'activation de l'endonucléase spécifique de l'apoptose.

#### **b) Action anti-inflammatoire**

L'action anti-inflammatoire du zinc dans la peau est à la base de son usage thérapeutique. Elle relève de mécanismes qui ne sont que partiellement connus.

Il exerce une action inhibitrice sur le chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles, démontrée *in vitro* et *in vivo* chez des patients acnéiques traités par sels de zinc à la dose de deux gélules par jour pendant deux mois.

Il inhibe l'expression de certaines intégrines kératinocytaires exprimées par l'épiderme de lésions inflammatoires cutanées, à savoir ICAM 1 et LFA 3.

Il module également la production de cytokines épidermiques pro-inflammatoires notamment TNF  $\alpha$  et IL 6.

Il possède une activité anti-oxydante en exerçant une action inductrice de l'expression de la superoxyde dismutase intrakératinocytaire, enzyme intervenant dans l'élimination des radicaux libres.

Il a une action stimulatrice sur les cellules N Killer et sur l'activité de phagocytose des macrophages.

C'est de plus un cofacteur de la thymuline, hormone intervenant dans la maturation des lymphocytes T.

Il stimule la production de l'Insuline-like Growth Factor, facteur de croissance favorisant la prolifération kératinocytaire au niveau de l'épiderme.

### **c) Action sur la 5 $\alpha$ réductase**

Le zinc présente une activité « anti-androgène » en modulant l'expression et l'activité de la 5  $\alpha$  réductase qui intervient directement dans la transformation de la testostérone en dihydrotestostérone.

A dose élevée *in vitro*, il inhibe complètement l'activité enzymatique, abaissant considérablement la production de dihydrotestostérone. La confirmation *in vivo* de ces études n'est pas faite.

### 3- Toxicologie

Les teneurs en zinc élémentaire varient selon les sels de zinc : 100 mg de gluconate contiennent 15 mg de zinc élémentaire alors que 100 mg de sulfate en contiennent 22,5 mg.

#### a) Toxicité aiguë

Des études de toxicologie animale ont été fournies dans le dossier de mise sur le marché du gluconate de zinc en France. La toxicologie aiguë est très faible. La dose létale après prise orale chez la souris est de 2497 mg/kg.

Chez l'homme, sont rapportées des observations isolées d'effets toxiques après ingestion massive. L'ingestion de 12 g en 2 jours de zinc élémentaire a été suivie d'un état léthargique avec céphalée, ataxie et troubles de l'équilibre.

Les sels de zinc peuvent être à l'origine de symptômes digestifs : nausées, vomissements, douleur abdominale et diarrhée.

Des nausées sévères avec vomissements sont apparus 30 minutes après la prise de 4 grammes de gluconate de zinc (600 mg de zinc élément) ; aucun signe neurologique, hépatique, ou hématologique n'a été signalé dans cette observation.

Une hématomèse avec érosions de la muqueuse digestive a été décrite uniquement avec les sels de zinc corrosifs tels que le chlorure de zinc.

Il s'agit de quelques observations isolées après ingestion accidentelle, surtout chez les enfants.

## **b) Toxicité chronique**

La toxicité après administration répétée chez l'animal montre une bonne tolérance.

Les principaux organes pouvant être atteints étant le système érythropoïétique (anémie, hypocuprémie) et le pancréas exocrine (effets observés à la dose de 1250 mg/kg/j pendant 26 semaines).

La toxicité chronique du zinc est donc surtout hématologique avec déficit en cuivre, anémie sidéroblastique, et neutropénie. Elle s'observe avec le sulfate de zinc, le zinc élémentaire ou le gluconate de zinc.

Deux observations récentes rapportent une hypocuprémie avec asthénie, anémie et leucopénie chez deux jeunes patients ayant pris 300 mg par jour de zinc pendant 7 mois pour l'un, 850 mg de gluconate de zinc pendant 10 mois pour l'autre, dans l'indication d'acné.

Le zinc induit une hypocuprémie par blocage de l'absorption du cuivre.

L'expression de la métallothionéine est régulée par le zinc alimentaire. Une prise excessive de zinc pendant une longue durée induit une expression exagérée de cette molécule. L'affinité du cuivre pour la métallothionéine étant plus grande que celle du zinc, une grande quantité de complexe cuivre-métallothionéine est alors éliminée dans les selles. Une diminution du cuivre plasmatique s'ensuit avec des conséquences hématologiques : anémie microcytaire ou sidéroblastique avec neutropénie.

Cet effet hypocuprémiant du zinc a permis son utilisation dans la maladie de Wilson.

L'ingestion excessive de zinc a entraîné des anomalies de l'activité des polynucléaires dans les études expérimentales humaines.

Celles-ci consistaient en une réduction du chimiotactisme et du pouvoir phagocytaire des neutrophiles chez les sujets ayant reçu 300 mg de zinc élémentaire par jour pendant 6 semaines, mais il n'existe pas d'argument pour penser que cela pourrait se produire aux doses thérapeutiques habituelles.

Par ailleurs, l'effet délétère sur le métabolisme lipidique, élévation des «Light Density Lipoprotein» (LDL), et baisse des «High Density Lipoprotein» (HDL), observé à une dose de 300 mg par jour de zinc élémentaire n'a pas été confirmé.

Un essai contrôlé versus placebo chez 38 patients sains de sexe masculin n'a pas montré d'effet néfaste sur la fonction leucocytaire, le métabolisme du cuivre, ou le profil lipidique. Les doses utilisées étaient des doses thérapeutiques usuelles (30 mg/j) et le but de l'étude était de vérifier l'innocuité d'une telle supplémentation sur le système immunitaire et lipidique.

### **c) Effets secondaires**

Aux doses habituelles utilisées, notamment dans l'acné (200 mg de gluconate = 30 mg de zinc élément = deux gélules), les effets secondaires sont mineurs et concernent principalement le système digestif, à savoir nausée, vomissement, douleur épigastrique.

Ceux-ci sont souvent transitoires et nécessitent rarement l'arrêt du traitement.

### **d) Tératogénicité**

Les études chez l'animal ne montrent pas de tératogénicité (études faites avec le sulfate de zinc) sauf à des doses très élevées (100 à 200 mg/kg/j) pour lesquelles des anomalies fœtales,

en partie secondaires à un déficit induit en cuivre ont été observées : petit poids de naissance, anémie, alopecie.

Une étude randomisée contre placebo incluant 559 femmes a évalué l'effet d'une supplémentation en zinc (30 mg/jour) chez la femme enceinte à partir de la 12<sup>ème</sup> semaine de gestation ; aucune différence entre les deux groupes sur le poids de naissance, la taille ou la circonférence du crâne n'a été retrouvée. Aucune malformation n'a été rapportée dans cette étude. Les enfants avec faible poids de naissance étaient moins sujets à la diarrhée, ou à l'infection si leur mère avait reçu du zinc.

Une autre étude de supplémentation en zinc a été conduite en double aveugle chez 56 femmes enceintes, à risque de retard de croissance intra-utérin du fait du faible poids de la mère, d'antécédents de retard de croissance intra-utérin, de l'origine asiatique, de la primiparité et du tabagisme. Le zinc réduisait ce risque.

Dans la majorité des études consultées, le traitement par le zinc commençait après la 12<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée. Il ne semble pas y avoir de données sur les 12 premières semaines.

Aucune donnée animale n'est disponible concernant le passage du zinc dans le lait maternel. Le traitement par zinc à doses habituelles chez 19 femmes allaitantes n'a pas entraîné d'élévation de sa concentration dans le lait maternel.

#### e) Traitement de chélation

Le calcium disodium éthylène-diamine-tétra-acétate (ca-n<sub>2</sub>EDTA) est l'antidote qui a été le plus utilisé pour normaliser les concentrations plasmatiques de zinc. Son efficacité reste à prouver.

D'autres chélateurs seraient l'acide diéthylène-triamine-penta-acétique (DTPA), l'acide cyclo-hexane-diamine-tétra-acétique (CDTA) et la N acétyl-cystéine.

Ainsi que l'exprime la monographie du «Vidal», ces antidotes sont signalés « pour mémoire » compte tenu de la quasi impossibilité d'une intoxication.

### 4- Indications

#### Acrodermatitis enteropathica

Le rôle du déficit en zinc dans l'acrodermatitis enteropathica est connu depuis 1973<sup>95</sup>.

Il s'agit d'une maladie transmise sur le mode autosomique récessif, liée à une anomalie de la protéine transporteuse du zinc au niveau de la muqueuse intestinale, entraînant une malabsorption du zinc intestinal. Le gène en cause dans cette pathologie a récemment été identifié, le SLC39A4<sup>96</sup> sur la région q24.3 du chromosome 8, avec plusieurs mutations possibles.

Le tableau clinique associe des lésions cutanées à prédominance péri-orificielle et acrale, une diarrhée chronique et des troubles psychiques.

Le diagnostic est confirmé par la mise en évidence d'un taux bas du zinc plasmatique (valeur normale entre 100 et 140 µg/100ml).

Le traitement consiste en un apport supplétif en zinc. L'administration orale de doses supra-physiologiques de zinc est rapidement efficace. Elle doit être poursuivie de façon indéfinie, avec augmentation des doses dans les circonstances où la demande en zinc est accrue : grossesse et puberté.

### **Déficit acquis en zinc**

Ils peuvent apparaître au cours de colopathies chroniques, de l'alimentation parentérale prolongée, des cirrhoses, et des régimes végétariens exclusifs. Ils ont la même symptomatologie que l'acrodermatitis enteropathica.

Le sel de zinc qui a été le plus utilisé en supplémentation est la forme sulfate, mais la tendance actuelle est de préférer le gluconate qui donnerait moins d'effets secondaires digestifs.

### **Syndrome du glucagonome**

Ce syndrome associe des signes cutanés proches de ceux retrouvés lors des déficits acquis en zinc, à une tumeur du pancréas. Un déficit en zinc est retrouvé dans 30% des cas.

Une régression des lésions cutanées sous traitement par sel de zinc a été rapportée sans modification de l'évolution de la tumeur<sup>97</sup>.

## **Maladie de Wilson**

Le zinc diminue l'absorption du cuivre par un effet de compétition. De ce fait, il peut être considéré comme une alternative thérapeutique à la D pénicillamine dans la maladie de Wilson, notamment en cas d'insuffisance rénale, de grossesse, ou d'allergie à la D pénicillamine.

## **Acné**

En 1974, Michaelsson<sup>98</sup> rapportait l'amélioration des lésions d'acné chez un patient traité par des sels de zinc pour une acrodermatite entéropatique.

En 1977<sup>99</sup>, une étude *versus* placebo démontrait l'efficacité du sulfate de zinc à la dose de 200 mg par jour, soit 45 mg de zinc élémentaire.

Depuis, plusieurs études se sont succédées, avec parfois des résultats contradictoires. Les comparaisons entre les différentes études sont difficiles du fait de la disparité des acnés traitées, inflammatoires ou non, et des doses de zinc utilisées (de 30 à 150 mg de zinc élémentaire). Dans la majorité des études, le sel de zinc utilisé était la forme sulfate, celle-ci étant la première forme chimique sur le marché. Une extrapolation des résultats concernant le gluconate de zinc paraît raisonnable, puisque la seule différence est une meilleure biodisponibilité de ce dernier, permettant une réduction des doses, donc moins d'effets secondaires gastro-intestinaux. Toutefois, il est difficile de donner une règle de conversion entre les deux formes : les données de bioéquivalence sont trop approximatives.

La première étude contrôlée contre placebo réalisée par Michaelsson<sup>99</sup> montre la supériorité du sulfate de zinc à la dose de 200 mg par jour pendant 3 mois. L'étude était menée chez 64 patients randomisés en 4 groupes : zinc, placebo, vitamine A, vitamine A et zinc. L'acné traitée était de type mixte, excluant les formes rétentionnelles pures. L'évaluation se faisait par le compte des lésions. Le zinc était supérieur au placebo, sans effet additif de la vitamine A.

Cette supériorité du zinc sur le placebo a été observée dans quatre autres études, dont trois en double aveugle, mais avec des doses et des durées de traitement différentes : Goransson *et al.* utilisaient 135 mg de zinc élémentaire pendant 6 semaines, Hillstrom *et al.*, puis Verma *et al.*, 90 mg pendant trois mois.

L'étude de Goransson *et al.*<sup>100</sup> était une étude en double aveugle concernant 54 patients. Une des particularités de cette étude était l'exclusion des lésions du cou et du dos, et la prédominance rétentionnelle de l'acné.

L'étude de Hillstrom *et al.*<sup>101</sup> était en double aveugle chez 91 patients (48 dans le groupe zinc et 43 dans le groupe placebo). L'effectif était assez important, mais l'évaluation était basée sur l'impression subjective du patient et du médecin. Par ailleurs, un traitement local à base d'acide salicylique ou résorcinol a été permis dans les deux groupes. Les proportions n'étaient pas signalées dans l'étude, d'où une source de biais possible.

L'étude de Verma *et al.*<sup>102</sup> était en double aveugle, incluant 56 patients également répartis dans les deux groupes. L'évaluation se faisait par le nombre des lésions, et les comédons n'étaient pas pris en compte. Il s'agissait d'acné inflammatoire isolée. La différence était significative après 12 semaines mais avec une réponse nulle dans le groupe placebo.

L'étude de Weissman *et al.*<sup>103</sup> et celle de Orris *et al.*<sup>104</sup> ne trouvent pas de supériorité sur le placebo. Cependant, l'étude de Orris ne concernait que 22 patients et le type d'acné était mixte, avec beaucoup plus de comédons que d'éléments inflammatoires.

Une étude en double aveugle versus placebo menée par Dréno en 1989<sup>105</sup> concernait 66 patients. Un traitement par 200 mg par jour de gluconate de zinc (30 mg de zinc élémentaire) a été donné pendant deux mois et comparé au placebo. L'évaluation était basée sur trois éléments : un score inflammatoire, l'opinion subjective du clinicien, et l'opinion du patient. Les comédons n'étaient pas comptés. Ces trois scores ont montré une différence statistique significative en faveur du groupe gluconate de zinc, après deux mois de traitement.

Les études comparant les sels de zinc aux tétracyclines montrent des résultats variables. Cunliffe *et al.*<sup>106</sup> trouvent une supériorité des tétracyclines à la dose de 500 mg par jour sur l'acné inflammatoire, en comparant le compte des lésions, l'évaluation subjective du patient et un grade de sévérité ; cependant, la dose de zinc n'a pas été précisée.

A cette étude s'opposent deux autres où aucune différence n'a été trouvée. Il s'agit de l'étude de Michaelsson *et al.*<sup>107</sup> en 1977, et celle de Revuz *et al.*<sup>108</sup> qui comparait 200 mg de gluconate de zinc à 100 mg de minocycline. Les deux groupes étaient identiques en âge, sexe, score moyen des lésions inflammatoires. En revanche, le score moyen des nodules et des kystes était plus important dans le groupe gluconate de zinc.

La supériorité de la minocycline a été démontrée par une étude française multicentrique comparative contrôlée randomisée en double aveugle dans l'acné inflammatoire<sup>109</sup>. Le pourcentage de succès clinique était de 31,2 p. 100 dans le groupe traité par zinc contre 63,4 p. 100 dans le groupe traité par minocycline. La différence était également significative pour le nombre de lésions rétentionnelles, l'opinion du patient et du clinicien.

Au total, les sels de zinc, et en France le gluconate, sont une alternative aux cyclines dans les acnés inflammatoires, particulièrement utiles en cas d'intolérance ou de contre-indications aux cyclines. Leur utilisation dans les acnés nodulaires, quoique retenue dans le libellé d'AMM, n'est basée sur aucune donnée de la littérature.

## **Ulcères cutanés**

Cette pathologie soulève le rôle du zinc dans la cicatrisation.

Le plus souvent, il existe une diminution du zinc plasmatique, mais cela n'est pas constant. La nature de l'ulcère n'intervient pas.

L'indication thérapeutique du zinc dans les ulcères a longtemps été controversée.

C'est en 1967 que Pories rapporte que la cicatrisation des kystes pilonidaux était trois fois plus rapide chez les sujets traités par sulfate de zinc per os.

Une revue systématique des études publiées, faite par Wilkinson et Howke<sup>110</sup> en 1998, avait retenu six études randomisées contrôlées. Trois d'entre elles ne trouvaient pas de différence entre groupe traité par zinc oral et groupe recevant un placebo. Deux études<sup>111,112</sup> rapportaient un effet favorable du zinc, seulement dans le cas où le taux plasmatique était bas, avec une différence statistiquement non significative.

On retient donc que dans les cas d'ulcère de jambe avec zincémie normale, un traitement par zinc oral ne peut être justifié actuellement. Dans un contexte carenciel associé, cela pourrait

être raisonnable, mais des études prouvant l'efficacité d'une telle supplémentation sont nécessaires.

### **Cheveux**

Un rôle protecteur du zinc dans les pathologies associées à une chute des cheveux est évoqué notamment dans les pelades. Néanmoins, il ne s'agit que d'observations isolées et l'intérêt thérapeutique du zinc est aussi discuté dans le traitement du moniletrix.

### **Verrues**

L'hypothèse longtemps évoquée de l'effet immunomodulateur du zinc a soulevé la possibilité d'une action sur les infections à papillomavirus.

Une étude récente rapporte une efficacité élevée du sulfate de zinc oral à la dose de 10 mg/kg/j sur les verrues résistantes aux traitements classiques<sup>113</sup>. Il s'agit d'une étude ouverte contre placebo, avec un nombre limité de patients et beaucoup de perdus de vue dans les deux groupes.

## **Herpes**

Certains travaux mentionnent un effet bénéfique des sels de zinc per os ou en usage local sur les lésions cutanées herpétiques<sup>114</sup>.

## **VIH**

Un déficit en zinc a été rapporté au cours de l'infection par le VIH. Il est corrélé à la diminution des lymphocytes CD4 et pourrait donc être le reflet du dysfonctionnement immunitaire<sup>115</sup>.

## IV. ZINC DANS LE TRAITEMENT DE LA MALADIE DE VERNEUIL

### 1- Etude rétrospective

#### a) Matériel et méthode

Nous avons réalisé une étude rétrospective concernant 22 patients atteints de maladie de Verneuil, traités par gluconate de zinc (Rubozinc®) dans le service de dermatologie du CHU de Nantes.

Les différents critères étudiés étaient :

- l'âge,
- le sexe,
- l'âge lors de l'apparition des premières manifestations de la maladie,
- le délai (en années) entre la date d'établissement du diagnostic et le début des manifestations de la maladie,
- la présence ou l'absence d'antécédents familiaux de maladie de Verneuil,
- les localisations de la maladie,
- le grading de la maladie,
- la posologie initiale du gluconate de zinc (en nombre de gélules de Rubozinc® par jour),
- la posologie d'entretien du gluconate de zinc (en nombre de gélules de Rubozinc® par jour),
- la réponse thérapeutique : rémission complète (RC), définie par l'absence de nouveaux nodules sous traitement depuis un mois ; rémission partielle (RP) définie par la

diminution du nombre de nodules, et/ou de la durée d'évolution d'une poussée, et/ou de la fréquence des poussées ; échec thérapeutique.

- la durée moyenne du suivi en années,
- les effets secondaires occasionnés par le traitement,
- les traitements antérieurement reçus pour la maladie de Verneuil

b) Tableau recueil de données

Sexe	Age	Age lors des 1 <sup>er</sup> symptômes	Retard diagnostic	Antécédent	Localisation	Grading	Dose d'attaque	Dose d'entretien	Réponse	suivi	Effets secondaires
M	71	45	12 ans	Non	Fesses, interfessier	I	6	6	RC	120 mois	aucun
M	26	21	0.5 an	Non	Axillaire, inguinal Mammaire	I	6	4	RP	12 mois	aucun
M	22	17	1 an	ND	Interfessier, pubis, fesses, inguinal	II	6	ND	RP	7 mois	diarrhée
F	58	46	7 ans	Non	Axillaire, mammaire	II	6	0	RP	24 mois	aucun
F	61	51	6 ans	ND	Mammaire, pubis, Inguinal, interfessier	III	6	ND	RP	6 mois	aucun
M	42	20	9ans	Non	Inguinal	I	6	2	RC	18 mois	aucun
F	35	14	7 ans	Père	Axillaire, inguinal	II	6	ND	RP		Nausée, vomissement
F	38	28	1.5 an	Non	Axillaire	I	6	1	RC	84 mois	aucun
F	24	15	6 ans	Non	Interfessier, inguinal	II	8	ND	RP	12 mois	aucun
F	42	34	0.33 an	ND	Inguinal, fesses, Axillaire	I	6	2	RC	72 mois	aucun
F	23	18	2 ans	Non	Inguinal, axillaire	II	6	6	RP	6 mois	aucun
F	32	22	6	Non	Inguinal, fesses, Axillaire	II	6	4	RC	4 mois	aucun
F	44	37	5 ans	Non	Axillaire, inguinal	I	6	6	RP	6 mois	aucun
M	42	36	2 ans	ND	Fesses, pubis, Inguinal	I	6	1	RC	48 mois	aucun
M	39	ND	ND	ND	Axillaire, inguinal	II	8	ND	RP	6 mois	Brûlure oesophagienne
F	44	14	9	Non	Fesses, pubis	I	4	4	RP	8 mois	aucun
F	18	10	4	Non	Inguinal	I	4	0	RC	8 mois	aucun
F	37	19	12	Non	Inguinal	I	6	2	RC	30 mois	aucun
F	29	21	4	Non	Inguinal, axillaire	II	6	6	RP	ND	épigastralgies
F	40	16	10	Non	Pubis, fesses, axillaire	II	6	6	RP	12 mois	aucun
M	36	15	17	Non	Fesses, inguinal	II	6	6	RP	10 mois	aucun
F	40	17	16	Non	Axillaire	I	6	4	RP	12 mois	aucun

ND : données non disponibles

Doses d'attaque et d'entretien en nombre de gélules de Rubozinc® par jour.

### c) Résultats

- Cette étude concerne 22 sujets, dont 15 femmes et 7 hommes (sex ratio de 2,14 femmes pour un homme).
- L'âge moyen des patients dans cette étude est de 38,3 ans.
- L'âge moyen lors de l'apparition des premiers symptômes de la maladie est 24,6 ans.
- Le délai moyen entre le début et la pose du diagnostic de maladie de Verneuil est de 6,5 ans.
- On note un antécédent familial de maladie de Verneuil chez 1 patient (5,9 %).
- La maladie touche une seule localisation dans 22,7 % des cas (26,7 % chez les femmes, 14,3 % chez les hommes) ; elle concerne plusieurs localisations dans 77,3 % des cas (73,3 % chez les femmes, 85,7 % chez les hommes).
- Les différentes localisations sont touchées respectivement avec une moyenne de :
  - inguinales : 72,7 % (66,7 % chez les femmes, 85,7 % chez les hommes).
  - axillaires : 54,5 % (66,7 % chez les femmes, 28,6 % chez les hommes).
  - fesses : 36,4 % (26,7 % chez les femmes, 57,1 % chez les hommes).
  - pubis : 22,7 % (20 % chez les femmes, 28,6 % chez les hommes).
  - pli interfessier : 18,18 % (13,33 % chez les femmes, 28,57 % chez les hommes).
  - sein : 17,6 % (13,3 % chez les femmes, 14,3 % chez les hommes).

- L'intensité des lésions était répartie comme suit :
    - 11 grades I,
    - 10 grades II,
    - 1 grade III.
  
  - La posologie initiale était de 6 gélules de Rubozinc® par jour.
  
  - La posologie d'entretien était de 3,5 gélules de Rubozinc® par jour.
  
  - La réponse au traitement était de :
    - 14 réponses partielles (63,6 %),
    - 8 réponses complètes (36,4%),
    - aucun échec thérapeutique.
  
  - Le délai moyen du suivi était de 23,7 mois.
  
  - Des effets secondaires étaient présents chez 4 personnes (18,2%), à type de troubles digestifs (1 présentait des diarrhées, 1 des douleurs abdominales, 1 des brûlures œsophagiennes, 1 des nausées et vomissements).
- Ils ont nécessité l'arrêt du traitement par Rubozinc® chez 1 personne (4,6 %).

#### **d) Commentaires**

Les résultats de cette étude confirment les données de la littérature.

La maladie de Verneuil a une prédominance féminine et débute chez l'adulte jeune. On n'objective qu'un seul cas de début précoce, prépubertaire.

Le retard diagnostique est important, reflétant la méconnaissance de cette pathologie auprès du corps médical, le diagnostic le plus fréquemment proposé initialement étant celui de furonculose.

En ce qui concerne l'hérédité, nous ne retrouvons qu'un seul cas familial de maladie de Verneuil dans notre série.

Les zones atteintes sont le plus souvent multiples. Conformément aux données de la littérature, les localisations axillaires sont plus fréquentes chez la femme, alors que l'atteinte inguinale, fessière et interfessière survient plus volontiers chez l'homme.

La dose de gluconate de zinc initiale est de 6 *gélules* par jour, celle d'entretien de 3,5 *gélules* par jour.

La réponse au traitement par gluconate de zinc est très satisfaisante, puisqu'on ne constate aucun échec thérapeutique sur un suivi moyen de deux ans.

La tolérance du traitement est bonne ; on relate des effets secondaires mineurs, principalement digestifs, chez 13,6 % des sujets, un seul patient ayant arrêté le traitement en raison d'une mauvaise tolérance.

La posologie du gluconate de zinc est supérieure à celle habituellement utilisée en pathologie dermatologique, essentiellement dans l'acné ; pour autant, les effets secondaires semblent mineurs.

On ne constate qu'une seule atteinte sévère (grade III selon la classification de Hurley) ; le traitement des formes sévères est plus souvent chirurgical, et le traitement par zinc n'a que rarement été proposé à ces patients.

Par ailleurs, la plupart des réponses complètes sont obtenues chez des patients ayant une atteinte modérée de la maladie (grade I de Hurley).

Les résultats obtenus nécessitent d'être confirmés par une étude prospective comportant un échantillon plus important de patients.

## **2- Zinc et maladie de Verneuil**

Aucune donnée de la littérature ne concerne l'utilisation du zinc dans la maladie de Verneuil.

Le zinc est utilisé en dermatologie essentiellement dans l'acné, à la dose de 30 mg/j, où il a montré sa supériorité par rapport au placebo dans les acnés inflammatoires.

Comme nous l'avons vu précédemment, la physiopathologie de la maladie de Verneuil n'est pas encore élucidée, et est sujette à discussion ; elle diffère de la pathogénie de l'acné puisqu'il n'y pas de mise en cause de la glande sébacée.

Le point de départ de cette affection est la rupture segmentaire de l'épithélium folliculaire avec libération de substances initiant une réaction inflammatoire intense, faisant intervenir des facteurs sériques chimiotactiques et une activation du complément.

Comme nous l'avons évoqué dans le chapitre sur le rôle physiologique du zinc, les connaissances sur cet oligo-élément restent encore limitées. Ses mécanismes d'action au niveau cutané ne sont que partiellement connus. Les cibles du zinc au niveau de la peau sont multiples. Les affections cutanées pour lesquelles une activité thérapeutique du zinc a été rapportée sont caractérisées par un aspect inflammatoire des lésions, avec souvent une localisation péri-orificielle ou au niveau des plis.

On peut donc supposer que l'efficacité du zinc à forte dose dans la maladie de Verneuil pourrait être liée à son activité anti-inflammatoire puissante, avec notamment son action inhibitrice sur le chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles.

Quelques observations ont rapporté un intérêt du zinc dans des dermatoses associant des anomalies de la prolifération kératinocytaire et du système immunologique cutané (psoriasis, dermatite atopique, syndrome de Netherton).

La maladie de Verneuil est considérée comme secondaire à une anomalie de la tige folliculaire et à l'obstruction du follicule pileux en amont de l'abouchement du canal de la

glande apocrine. Le zinc pourrait agir sur les anomalies du canal folliculaire par son activité favorisant la prolifération kératinocytaire et modulant la différenciation kératinocytaire.

Nous avons également vu que le zinc à forte dose *in vitro* inhibait l'activité de la 5  $\alpha$  réductase, abaissant considérablement la production de dihydrotestostérone. Le rôle des androgènes dans cette pathologie a été soulevé et reste controversé. Certaines études ont rapporté une amélioration sous traitement antiandrogène.

Les mécanismes d'action probables du zinc dans la maladie de Verneuil sont donc principalement l'activité anti-inflammatoire puissante du zinc à forte dose, l'action sur la prolifération et la différenciation kératinocytaire, et plus accessoirement l'action hormonale antiandrogène.

Jusqu'ici les traitements de l'acné (cyclines, isotrétinoïne), n'ont entraîné dans l'hidradénite suppurée que des résultats modérés et/ou transitoires. Il y a cependant une similitude dans les phénomènes inflammatoires observés dans les deux affections ; il apparaît donc légitime d'essayer un traitement dont les effets secondaires sont minimales dans cette affection pour laquelle des traitements anti-inflammatoires moins bien tolérés seraient plus difficilement envisageables au long cours.

Cependant, de nombreux points restent à élucider quant aux posologies et aux modes de prescription du zinc, sachant que des concentrations tissulaires différentes induisent des réponses tissulaires différentes.

### **3- Etude prospective**

Une étude prospective, multicentrique, ouverte, non contrôlée de phase II est en cours depuis mai 2004. Cinq centres français sont concernés.

L'objectif principal de l'essai est d'étudier l'efficacité et la tolérance de 90 mg de gluconate de zinc après trois mois de traitement dans maladie de Verneuil.

Les objectifs secondaires sont l'évaluation de la tolérance du gluconate de zinc à cette dose, de la perception de l'efficacité du gluconate de zinc par les patients, et de la modification de la qualité de vie des patients après traitement.

L'absence de traitement de référence médical, la difficulté de réalisation d'une étude comparative dans le cadre de cette pathologie relativement rare, le caractère éthique discutable de proposer un placebo comme comparateur dans cette pathologie invalidante expliquent que cet essai soit réalisé en ouvert de façon non contrôlée.

Les patients inclus sont au stade I ou II de Hurley, et doivent présenter au moins 14 jours par mois de douleur en rapport avec la maladie.

Lors du mois précédent l'inclusion, il ne doit pas y avoir de prise de sels de zinc, d'immunosuppresseur, de corticoïde, d'isotrétinoïne, d'acétate de cyprotérone, de sulfamide, d'anti-TNF  $\alpha$ , de dapsons, d'acitrécine, de colchicine, ou de lithium.

Durant la période de l'essai, il ne doit pas y avoir de prise médicamenteuse agissant sur l'absorption du zinc : fer, calcium, cuivre, D-pénicillamine, cycline, pansement gastrique.

Le traitement consiste en trois prises quotidiennes de deux gélules de Rubozinc®, soit 90 mg par jour de zinc métal. Le schéma thérapeutique (3 x 2 gélules de 15 mg de zinc métal) a été conçu à partir du schéma posologique du Rubozinc® dans l'acné (2 gélules de 15 mg de zinc métal).

Les prises se font au moins 15 minutes avant les repas afin de limiter la chélation du zinc qui en diminue l'absorption intestinale.

De même, il est conseillé aux patients de limiter la consommation d'aliments épicés, de lait de soja, maïs, pain complet, qui sont des aliments riches en acide phytique réduisant l'absorption intestinale du zinc par chélation.

La zincémie et la cuprémie seront dosées au début et à la fin de l'étude.

Les patients seront examinés régulièrement.

Seront évalués à chaque fois :

- le nombre de jours douloureux et l'intensité de la douleur,
- le nombre de lésions inflammatoires et leur localisation,
- le questionnaire de qualité de vie Skindex-France,
- les effets indésirables, notamment digestifs :

Le rapport de cet essai est prévu pour octobre 2005.

## V. CONCLUSION

La maladie de Verneuil est une dermatose chronique et invalidante, dont la physiopathologie n'est pas clairement établie.

L'hypothèse initiale était celle d'une atteinte primitive des glandes sudoripares apocrines, prédominant dans les années 1950-1960. Par la suite, différentes théories ont été soulevées : origine infectieuse, immunitaire, hormonale, génétique.

Actuellement, la plupart des auteurs évoquent l'occlusion du follicule pileux comme premier événement pathogène de cette maladie, asseyant sa place nosologique dans le cadre des troubles de l'appareil pilo-sébacé. L'hyperkératinisation folliculaire aboutit à une distension de l'infundibulum, à sa rupture, puis à une colonisation par des bactéries pathogènes. Il s'agit probablement d'un désordre primitif de la différenciation épithéliale folliculaire et de la kératinisation

Le traitement médical de la maladie de Verneuil n'est pas consensuel. Différentes molécules ont été proposées, avec une efficacité modérée ou transitoire.

Le seul traitement curatif est chirurgical, mais délabrant, avec des résultats divers.

Dans notre étude rétrospective concernant 22 patients, le traitement par fortes doses de gluconate de zinc semble très efficace dans les stades I et II de la maladie. La tolérance du traitement est bonne ; on relate des effets secondaires mineurs, principalement digestifs.

Les mécanismes d'action de cet oligo-élément dans la maladie de Verneuil sont probablement liés à l'activité anti-inflammatoire puissante du zinc à forte dose, à son action sur la prolifération et la différenciation kératinocytaire, et plus accessoirement à une activité hormonale antiandrogène.

Une étude prospective, multicentrique, ouverte, non contrôlée de phase II est actuellement en cours, l'objectif principal étant d'étudier l'efficacité et la tolérance de 90 mg de gluconate de zinc après trois mois de traitement dans maladie de Verneuil.

Une nouvelle approche thérapeutique est offerte aux patients souffrant de cette pathologie.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 
- <sup>1</sup> Vasarinsh P. Primary cutaneous nocardiosis. Arch Dermatol 1968; 98: 489-93.
- <sup>2</sup> A propos d'un cas de maladie de Verneuil traité par Disulone
- <sup>3</sup> Mouly R, Dufourmentel C. La maladie de Verneuil. Chirurgie 1977; 103(8): 684-92.
- <sup>4</sup> Schiefferdecker R.P. Uber morphologische sekretioner cheinungen in der eccrinen hautdrüsen des menshen. Arch Dermatol Syphil 1921; 132: 130-32.
- <sup>5</sup> Brunsting H.A. Hidradenitis suppurativa abcess of apocrine sweat glands. Study of clinical pathology features with report of 22 cases and review of litterature. Arch Dermatol Syphil 1939; 39: 108-120.
- <sup>6</sup> Heid E, Chartier Ch. Hidradénite suppurative. Ann Dermatol Venerol 2001; 128: 158-160.
- <sup>7</sup> Saurat JH, Grosshans E, Laugier, Lachapelle JM. Dermatologie et Maladie Sexuellement Transmissible. 3<sup>ème</sup> édition : 725-32.
- <sup>8</sup> Brown TJ, Rosen T, Orengo IF. Hidradenitis suppurativa. South Med J 1998; 91(12): 1107-14.
- <sup>9</sup> Burton JI, Savin JA, Champion RH. Introduction, epidemiology, and historical bibliography. Texbook of Dermatology 1992, pp 1-17.
- <sup>10</sup> Jemec GB, Heidenheim M, Nielsen NH. The prevalence of hidradenitis suppurativa and its potential precursor lesions. J Am Acad Dermatol 1996; 35(2 Pt 1): 191-94.
- <sup>11</sup> Jemec GB, Heidenheim M, Nielsen NH. Prevalence of hidradenitis suppurativa in Denmark. Ugeskr Laeger 1998; 160(6): 847-49.
- <sup>12</sup> Palmer A, Keefe M. Early onset hidradenitis suppurativa. Clin Exp Dermatol 2001; 26: 501-3.
- <sup>13</sup> Yeba M Mengesha, Travis C Holcombe and *al.* Prepubertal hidradenitis suppurativa : two case reports and review of the litterature. Pediatr Dermatol 1999; 16(4): 292-6.

- 
- <sup>14</sup> Barth JH, Layton AM, Cunliffe WJ. Endocrine factors in pre- and post-menopausal women with hidradenitis suppurativa. *Brit J Dermatol* 1996; 134: 1057-9.
- <sup>15</sup> Shelley WB. Pathogenesis of hidradenitis suppurativa in man. *Arch of Dermatol* 1955; 75: 562.
- <sup>16</sup> Wiltz O, Schoetz DJ, and coll. Perianal hydradenitis suppurativa. The Lahey clinic experience. *Dis Colon Rectum* 1990; 33(9): 731-4.
- <sup>17</sup> Edlich RF, Silloway KA, Rodeheaver GT, Cooper PH. Epidemiology, pathology, and treatment of axillary hidradenitis suppurativa. *J Emerg Med* 1986; 4(5): 369-78.
- <sup>18</sup> Konig A, Lehmann C, Rompel R, Happle R. Cigarette smoking as a triggering factor of hidradenitis suppurativa. *Dermatology* 1999; 198(3): 261-4.
- <sup>19</sup> Gupta AK., Knowles SR, Gupta MA, Jaunkalns R, Shear NH. Lithium therapy associated with hidradenitis suppurativa : case report and a review of dermatologic side effects of lithium. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 382-6.
- <sup>20</sup> Grosshans E, Bouffioux B, Toufik-Bellahcene M. Arguments en faveur de la nature folliculaire de la maladie de Verneuil. *Ann Dermatol Venereol* 1991; 118: 207-9.
- <sup>21</sup> Ostler LS, Langtry JAA, Mortimer PS, Staughton RCD. Hidradenitis suppurativa in Crohn's disease. *Br J Dermatol* 1991; 125: 384-6.
- <sup>22</sup> Attanoos RL, Appleton MA, Hughes LE, Ansell ID, Douglas-Jones AG, Williams GT. Granulomatous hidradenitis suppurativa and cutaneous Crohn's disease. *Histopathology* 1993; 23: 111-5.
- <sup>23</sup> Balus L, Fazio M, Amantea A, Menaguale G. Dowling-Degos disease and Verneuil disease. *Ann Dermatol Venerol* 1993; 120(10): 705-8.
- <sup>24</sup> Fenske NA, Groover CE, Lober CW, Espinoza CG. Dowling-Degos disease, hidradenitis suppurativa, and multiple keratoacanthomas. *J Am Acad Dermatol* 199 ; 24: 888-92.

- 
- <sup>25</sup> Cabe-Beugnon M. Atteinte articulaire au cours de la maladie de Verneuil. Thèse 1987.
- <sup>26</sup> Rosner IA, Burg CG, Wisnieski JJ, Schacter BZ. J Rheumatol 1993; 20(4): 684-7.
- <sup>27</sup> Stone OJ. Hidradenitis suppurativa following acanthosis nigricans. Report of two cases. Arch Dermatol 1976; 112(8): 1142.
- <sup>28</sup> Spiller RF, Knox JM. Fox Fordyce disease with hidradenitis suppurativa. J Invest Dermatol 1958; 31(2): 127-35.
- <sup>29</sup> Bergeron JR, Stone OJ. Follicular occlusion triad in a follicular blocking disease (pityriasis rubra pilaris). Dermatologica 1968; 136(5): 362-7.
- <sup>30</sup> Borbujo Martinez J, Bastos Amigo J, Olmos Carrasco O, San Jose Huguenot I, Toribio Dapena R, Casado Jimenez M. Suppurative hidradenitis in Down's syndrome. An Esp Pediatr 1992; 36(1): 59-61.
- <sup>31</sup> Todd P, Garioch J, Rademaker M, Susskind W, Gemell C, Thomson J. Pachyonychia congenita complicated by hidradenitis suppurativa : a family study. Br J Dermatol 1990; 123(5): 663-6.
- <sup>32</sup> Konety BR, Cooper T, Flood HD, Futrell JW. Scrotal elephantiasis associated with hidradenitis suppurativa. Plast Reconstr Surg 1996; 1997(6): 1243-1245.
- <sup>33</sup> Moosa HH, McAuley CE, Ramasastry SOUS. Surgical management of severe mammary hidradenitis suppurativa. Ann Plast Surg 1988; 20(1): 82-5.
- <sup>34</sup> Crickx B, Dontenwille MN, Grossin M, Banzet P, Belaïch S. Carcinome épidermoïde sur maladie de Verneuil. Ann Dermatol Venereol 1983; 110: 705.
- <sup>35</sup> Von Der Werth JM, Jemec GBE. Morbidity in patients with hidradenitis suppurativa. Br J Dermatol 2001; 144(4): 809-13.
- <sup>36</sup> Saurat JH, Grosshans E, Laugier P, Lachapelle JM. Dermatologie et Maladie Sexuellement Transmissible. 3<sup>ème</sup> édition : 801.

- 
- <sup>37</sup> Church JM, Fazio VW, Lavery IC, Oakley JR, Milsom JW. *Int J Colorectal Dis* 1993; 8(3): 117-9.
- <sup>38</sup> Reedy LM, Mallett R, Freeman RG. Hidradenitis suppurativa in a female Shetland sheep dog. *Vet Med Small Anim Clin* 1973; 68(11): 1261-62.
- <sup>39</sup> Shelley WB, Cahn MM. The pathogenesis of hidradenitis suppurativa. Experimental and histologic observations. *Arch Dermatol* 1955; 72: 562-65.
- <sup>40</sup> Jansen T, Altmeyer P, Plewig G. *JEADV* 2001; 15: 532-40.
- <sup>41</sup> Morgan WP, Hughes LE. The distribution, size and density of the apocrine glands in hidradenitis suppurativa. *Br J Surg* 1979; 66(12): 853-6.
- <sup>42</sup> Yu CC, Cook MG. Hidradenitis suppurativa : a disease of follicular epithelium, rather than apocrine glands. *Br J Dermatol* 1990; 122(6): 763-69.
- <sup>43</sup> Attanoos RL, Appleton MA, Douglas-Jones AG. The pathogenesis of hidradenitis suppurativa : a closer look at apocrine and apoecrine glands. *Br J Dermatol* 1995; 133: 254-258.
- <sup>44</sup> Jemec GBE, Thomsen BM, Hansen U. The homogeneity of hidradenitis suppurativa lesions. A histological study of intra-individual variation. *APMIS* 1997; 105: 378-383.
- <sup>45</sup> Boer J, Weltevreden EF. Hidradenitis suppurativa or acne inversa. A clinicopathological study of early lesions. *Br J Dermatol* 1996; 135: 721-725.
- <sup>46</sup> Wienert V, Breuninger H, Muller RP. Acne inversa. *Hautarzt* 2002; 53(1): 18-21.
- <sup>47</sup> Mortimer PS, Dawber RP, Gales MA. Mediation of hidradenitis suppurativa by androgens. *Br Med J Clin Res Ed* 1986; 292: 245-48.
- <sup>48</sup> Barth JH, Layton AM, Cunliffe WJ. Endocrine factors in pre and postmenopausal women with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 1996; 134(6): 1057-59.

- 
- <sup>49</sup> O'Loughlin S, Woods R, Kirke PN, et al. Hidradenitis suppurativa. Glucose tolerance, clinical, microbiologic, and immunologic features and HLA frequencies in 27 patients. Arch Dermatol 1988; 124: 1043-1046.
- <sup>50</sup> Curtis AC. Cushing's syndrome and hidradenitis suppurativa. Arch Dermatol Syphilol 1950; 62: 329-330.
- <sup>51</sup> Chalmers RJG, Ead RD, Beck MH, Dewis P, Anderson DC. Acne vulgaris and hidradenitis suppurativa as presenting features of acromegaly. Br Med J 1983; 287: 1346-47.
- <sup>52</sup> Lapins J, Jarstrand C, Emtestam L. Coagulase-negative staphylococci are the most common bacteria found in cultures from the deep portions of hidradenitis suppurativa lesions, as obtained by carbon dioxide laser surgery. Br J Dermatol 1999; 140: 90-95.
- <sup>53</sup> Brook I, Frazier EH. Aerobic and anaerobic microbiology of axillary hidradenitis suppurativa. J Med Microbiol 1999; 48: 103-105.
- <sup>54</sup> Hight AS, Warren RE, Staughton RC, Roberts SO. *Streptococcus milleri* causing treatable infection in perineal hidradenitis suppurativa. Br J Dermatol 1980; 103: 375-81.
- <sup>55</sup> Bendahan J, Paran H, Kolman S *et al.* The possible role of *Chlamydia trachomatis* in perineal suppurative hidradenitis. Eur J Surg 1992; 158: 213-215.
- <sup>56</sup> Eberle F, Adler G, Roth SL. Pyoderma fistulans sinifica und kongenitaler Alpha-1-Antitrypsinmangel. Hautarzt 1980; 31: 100-104.
- <sup>57</sup> Fitzsimmons JS, Fitzsimmons EM, Gilbert G. Familial hidradenitis suppurativa : evidence in favour of single gene transmission . J Med Genet 1984; 21: 281-85.
- <sup>58</sup> Von Der Werth JM, Williams HC, Raeburn JA. The clinical genetics of hidradenitis suppurativa revisited. Br J Dermtol 2000; 142: 947-53.
- <sup>59</sup> O'Loughlin S, Woods R, Kirke PN *et al.* Hidradenitis suppurativa. Glucose tolerance, clinical, microbiologic, and immunologic features and HLA frequencies in 27 patients. Arch Dermatol 1988; 124: 1043-1046.

- 
- <sup>60</sup> Clemmensen OJ. Topical treatment of hidradenitis suppurativa with topical clindamycin. *Int J Dermatol* 1983; 22: 325-328.
- <sup>61</sup> Jemec MD, Gregor B, Wendelboe P. Topical clindamycin versus tetracyclin in the treatment of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39(6): 971-74.
- <sup>62</sup> Jemec GBE, Gniadecka M. Regional sebum excretion rates in hidradenitis suppurativa. *Dermatology* 1997; 194: 325-329.
- <sup>63</sup> Boer J, JP, Van Gemert MJ. Long-term results of isotretinoin in the treatment of 68 patients with hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 73-76.
- <sup>64</sup> Dicken CH, Powell ST, Spear KL. Evaluation of isotretinoin treatment of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* 1984; 11: 500-502.
- <sup>65</sup> Norris JFB, Cunliffe WJ. Failure of treatment of familial widespread hidradenitis suppurativa with isotretinoin. *Clin Exp Dermatol* 1986; 11: 579-83.
- <sup>66</sup> Jones DH, Cunliffe WJ, King K. Hidradenitis suppurativa-lack of success with 13-cis-retinoic acid. *Br J Dermatol* 1982: 107-252.
- <sup>67</sup> Hogan DJ, Light MJ. Successful treatment of hidradenitis suppurativa by acitretine. *J Acad Dermatol* 1988; 19(2pt1): 355-56.
- <sup>68</sup> Chow ET, Mortimer PS. Successful treatment of hidradenitis suppurativa and retroauricular acne with etretinate. *Br J Dermatol* 1992; 126: 415.
- <sup>69</sup> Stellon AJ, Wakeling M. Hidradenitis suppurativa associated with the use of oral contraceptives. *Br Med J* 1989; 298: 28-29.
- <sup>70</sup> Mortimer PS, Dawber RP, Gales MA, Moore RA. A double-blind controlled cross-over trial of cyproterone acetate in females with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 1986; 115(3): 263-68.
- <sup>71</sup> Jansen T, Altmeyer P, Plewig G. Acne inversa. *JEADV* 2001; 15: 532-540.

- 
- <sup>72</sup> Camisa C, Sexton C, Friedman C. Treatment of hidradenitis suppurativa with combination hypothalamic-pituitary-ovarian and adrenal suppression. A case report. *J Reprod Med* 1989; 34: 543-46.
- <sup>73</sup> Farrell AM, Randall VA, Vafae T, Dawber RPR. Finasteride as a therapy for hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 1999; 141: 1138-39.
- <sup>74</sup> Gupta AK, Ellis CN, Nickoloff BJ, Goldfarb MT, Ho VC, Rolher LL, Griffiths CEM, Cooper KD, Voorhees JJ. Oral cyclosporine in the treatment of inflammatory and non inflammatory dermatoses, a clinical and immunopathologic analysis. *Arch Dermatol* 1990; 126: 339-350.
- <sup>75</sup> Buckley DA, Rogers S. Cyclosporine responsive hidradenitis suppurativa. *Journal of the Royal Society of Medicine* 199 ; 88: 28-29.
- <sup>76</sup> Hofer T, Itin PH. Acne inversa : a dapsone-sensitive dermatosis. *Hautarzt* 2002 ; 52 (10pt2) : 989-92.
- <sup>77</sup> Jemec GBE. Methotrexate is of limited value in the treatment of hidradenitis suppurativa. *Clinical and Experimental Dermatology*; 27: 523-29.
- <sup>78</sup> Martinez F, Nos P, Benlloch S, Ponce J. Hidradenitis suppurativa and Crohn's disease : response to treatment with infliximab. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7(4): 323-6.
- <sup>79</sup> Lebwohl B, Sapadin AN. Infliximab for the treatment of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49(5 Suppl): S275-6.
- <sup>80</sup> Katsanos KH, Christodoulou DK, Tsianos EV. Axillary hidradenitis suppurativa successfully treated with infliximab in a Crohn's disease patient. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(8): 2155-6.
- <sup>81</sup> Sullivan TP, Welsh E, Kerdel FA, Burdick AE, Kirsner RS. Infliximab for hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2003; 149(5): 1046-9.

- 
- <sup>82</sup> Adams DR, Gordon KB, Devenyl AG, Toffreda MD. Severe hidradenitis suppurativa treated with infliximab infusion. *Arch Dermatol* 2003; 139(12): 1540-2.
- <sup>83</sup> Zeligman I. Temporary X-Ray epilation therapy of chronic axillary hidradenitis suppurativa. *Arc Dermat* 1965 ; 92 : 690-94.
- <sup>84</sup> Bong JL, Shalders K, Saihan E. Treatment of persistent painful nodules of hidradenitis suppurativa with cryotherapy. *Clinical and experimental dermatology* 2003; 28: 241-44.
- <sup>85</sup> Dalrymple JC, Monaghan JM. Treatment of hidradenitis suppurativa with the carbon dioxide laser. *Br J Surg* 1987; 74: 420.
- <sup>86</sup> Finley EM, Ratz JL. Treatment of hidradenitis suppurativa with carbone dioxide laser excision and second intention healing. *J Am Acad Dematol* 1996; 34: 465-69.
- <sup>87</sup> Rainer R, Johannes P. Long-term results of wide surgical excision in 106 patients with hidradenitis suppurativa. *Dermatol Surg* 2000; 26: 638-643.
- <sup>88</sup> Gregor BE, Jemec MD. Effect of localized surgical excisions in hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18: 1103-7.
- <sup>89</sup> Blanc D, Tropet Y, Balmat P. Le traitement chirurgical de la maladie de Verneuil axillaire : intérêt du lambeau musculo-cutané en îlot du grand dorsal. A propos de trois observations. *Ann Dermatol Venereol* 1990; 117: 277-81.
- <sup>90</sup> Lamfichekh N, dupond AS, Destrumelle N, Runser C, Humbert P, Manton G. Traitement chirurgical de la maladie de Verneuil : 15 cas. *Ann Dermatol Venereol* 2001 ; 128 : 127-9.
- <sup>91</sup> Dreno B. La pathologie liée au zinc. *L'Eurobiologiste* 1993; 27: 201-08.
- <sup>92</sup> Stephan F, Revuz J. Sels de zinc en dermatologie. *Ann Dermatol Venereol* 2004; 131: 455-60.
- <sup>93</sup> Dreno B, Vandermeeren MA, Rigou V. Le zinc et la peau. *Ann Dermatol Venereol* 1988; 115: 741-46.

- 
- <sup>94</sup> Dreno B, Stalder JF, Pecquet C, Boiteau HL, Barriere H. Variations in cutaneous zinc concentrations after oral administration of zinc gluconate. *Acta Derm Venereol* 1984; 64: 341-44.
- <sup>95</sup> Moynahan EJ, Barnes PM. Zinc deficiency and a synthetic diet for lactose intolerance. *Lancet* 1973; 1: 676-77.
- <sup>96</sup> Kury S, Dreno B, Bezieau S, Giraudet S, Kharfi M, Kamoun R et al. Identification of SLC39A4, a gene involved in acrodermatitis enteropathica. *Nat Genet* 2002; 31: 239-240.
- <sup>97</sup> Guillausseau PJ, Guillausseau C, Vilet R. Les glucagonomes. Aspects cliniques, biologiques, anatomopathologiques et thérapeutiques (revue générale de 130 cas). *Gastroenterol Clin Biol*, 1982; 6: 1029-1041.
- <sup>98</sup> Michaelsson G. Zinc therapy in acrodermatitis enteropathica. *Acta Derm Venereol* 1974; 54: 377-81.
- <sup>99</sup> Michaelsson G, Juhlin L, Vahlquist A. Effects of oral zinc and vitamin A in acne. *Arch Dermatol* 1977; 113: 31-6.
- <sup>100</sup> Goransson K, Liden S, Odsell L. Oral zinc in acne vulgaris : a clinical and methodological study. *Acta Derm Venereol* 1978; 58: 443-48.
- <sup>101</sup> Hillstrom L, Pettersson L, Hellbe L, Kjellin A, Leczinsky CG, Nordwall C. Comparison of oral treatment with zinc sulphate and placebo in acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1977; 97: 681-84.
- <sup>102</sup> Verma KC, Saini AS, Dhamija SK. Oral zinc sulphate therapy in acne vulgaris : a double-blind trial. *Acta Derm Venereol* 1980; 60: 337-40.
- <sup>103</sup> Weissman K, Wadskov S, Sondergaard J. Oral zinc sulfate therapy for acne vulgaris. *Acta Dermatol Venereol* 1977; 57: 357-60.
- <sup>104</sup> Orris L, Shalita AR, Sibulkin D, London SJ, Gans EH. Oral zinc therapy of acne. Absorption and clinical effect. *Arch Dermatol* 1978; 114: 1018-20.

- 
- <sup>105</sup> Dreno B, Amblard P, Agache P, Sirot S, Litoux P. Low doses of zinc gluconate for inflammatory acne. *Acta Derm Venereol* 1989; 69: 541-43.
- <sup>106</sup> Cunliffe WJ, Burke B, Dodman B, Gould DJ. A double-blind trial of a zinc sulphate/citrate complex and tetracycline in the treatment of acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1979; 101: 321-25.
- <sup>107</sup> Michaelsson G, Juhlin L, Ljunghall K. A double-blind study of the effect of zinc and oxytetracycline in acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1977; 97: 561-66.
- <sup>108</sup> Revuz J, Amblard P, Dreno B, Lorette G, Ortonne JP, Puissant A. Efficacité du gluconate de zinc dans le traitement de l'acné inflammatoire. *Abst Dermatol* 1990; 77: 40-42.
- <sup>109</sup> Dreno B, Moyse D, Alirezai M, Amblard P, Auffret N, Beylot C. Multicenter randomized comparative double-blind controlled clinical trial of the safety and efficacy of zinc gluconate versus minocycline hydrochloride in the treatment of inflammatory acne vulgaris. *Dermatology* 2001; 203: 135-40.
- <sup>110</sup> Wilkinson EA, Hawke CI. Does oral zinc aid the healing of chronic leg ulcers ? A systematic literature review. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1556-60.
- <sup>111</sup> Haeger K, Lanner E. Oral zinc sulphate and ischaemic leg ulcers. *Vasa* 1974; 3: 77-81.
- <sup>112</sup> Hallbook T, Lanner E. Serum-zinc and healing of venous leg ulcers. *Lancet* 1972; 2: 780-82.
- <sup>113</sup> Al-Gurairi FT, Al-Waiz M, Sharquie KE. Oral zinc sulphate in the treatment of recalcitrant viral warts : randomized placebo-controlled clinical trial. *Br J Dermatol* 2002; 146: 423-31.
- <sup>114</sup> Brody I. Topical treatment of recurrent herpes simplex and post herpetic erythema multiform with low concentration of zinc sulfate solution. *Br J Dermatol* 1981; 104: 191-94.
- <sup>115</sup> Walter RM, Oster MH, Lee TJ, Flynn N, Keen CL. Zinc status in human immunodeficiency virus infection. *Life Sci.* 1990; 46: 1597-1600

**Titre de thèse :**

**MALADIE DE VERNEUIL ET ZINC : UNE NOUVELLE APPROCHE  
THERAPEUTIQUE.**

---

**RESUME**

La maladie de Verneuil est une dermatose rare et mal connue. Elle réalise au niveau des régions axillaires, inguinales, périnéo-fessière et mammaires des abcès profonds avec écoulements itératifs. L'évolution est chronique, se faisant par poussées, et laissant des fistules et brides cicatricielles. Cela constitue une gêne considérable dans la vie du patient. La physiopathogénie de la maladie de Verneuil est encore sujette à controverse. Actuellement, la plupart des auteurs évoquent l'occlusion du follicule pileux comme premier événement pathogène de cette maladie. Le traitement médical de la maladie de Verneuil n'est pas consensuel, entraînant le plus souvent une efficacité modérée ou transitoire. Nous rapportons une étude rétrospective de 22 patients traités par forte dose de gluconate de zinc avec une très bonne efficacité et tolérance.

---

**MOTS-CLES :**

Maladie de Verneuil ; hidrosadénite suppurée ; zinc ; occlusion folliculaire