

**UNIVERSITE DE NANTES**

---

**FACULTE DE MEDECINE**

---

Année : 2019

N° 2019-225

**THESE**

pour le

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

DES de Dermatologie - Vénérologie

par

Perrine ROUSSEAU

née le 18 février 1989 à Les Lilas

---

Présentée et soutenue publiquement le 25 octobre 2019

---

Maladie de Verneuil et statut IGF1

---

Membres du Jury :

Professeur Brigitte DRENO

Professeur Damien MASSON

Dr Kalyane BACH-NGOHOU

Dr Amir Khammari

Président : Madame le Professeur Brigitte DRENO

Directeur de thèse : Professeur Brigitte DRENO



## **REMERCIEMENTS AUX MEMBRES DU JURY**

### **A Madame le Professeur Brigitte DRENO**

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse. Je vous remercie solennellement de m'avoir confié ce travail et d'avoir concouru, par vos précieux conseils, à son aboutissement.

### **A Monsieur le Professeur Damien MASSON**

Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse. Par votre expertise, vous avez grandement contribué à la réalisation de ce travail.

### **A Madame le Docteur Kalyane BACH-NGOHOU**

Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse. Je vous remercie pour votre analyse et vos remarques qui m'ont éclairée dans ce travail.

### **A Monsieur le Docteur Amir KHAMMARI**

Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse. Je vous remercie pour votre aide et votre bienveillance tout au long de ce travail.



## REMERCIEMENTS A L'ENSEMBLE DU SERVICE DE DERMATOLOGIE

A Monsieur le Docteur Sébastien BARBAROT, Mme le Professeur Gaëlle QUEREUX et Mesdames les Docteurs Hélène AUBERT, Claire BERNIER, Marie LE MOIGNE, Mélanie SAINT JEAN, Lucie PEUVREL, Louise MUGUET GUENOT, Justine DAGUZE, Cécile FRENARD, Dr Ibtissam MOUSTAGHFIR, Diane SELLAH, Barbara BREGEON et Charlotte PAUGAM.

Merci à chacun pour votre enseignement de cette belle spécialité qu'est la dermatologie et vos encouragements tout au long de mon internat.

Merci à tous mes co-internes pour tous ces bons souvenirs !

Merci à Edouard, Solène, Sarah, Clémence, Cécile, Anouk, Estel, Siham M, Camille S, Eve, Camille B, Fanny, Fatima, Marie, Romain, Clément, Siham B, Marie Emeline, Noémie et Laurie.

Merci à l'ensemble des secrétaires, des aides-soignantes, des infirmières et de toute l'équipe de recherche clinique pour leurs attentions, leur gentillesse et leur humanité qui adoucissent le quotidien.

Merci à Nounouk, Kékile et Microbe d'avoir sublimé ces 4 années. Merci à Stan, Quentichou, Antho et Oussama pour votre patience...

Merci à l'ensemble de l'équipe de la photologie qui met en lumière notre spécialité au quotidien.

Merci à l'ensemble de l'équipe du 14 pour votre aide précieuse en informatique !



## REMERCIEMENTS PERSONNELS

Merci à mes parents ; Merci Maman et Papa pour votre amour et votre soutien qui m'ont permis de traverser toutes ces épreuves et d'être ici aujourd'hui.

Merci à ma grande sœur ; Merci Manon pour tes attentions et tes explications précieuses en statistique !

Merci à mon petit frère ; Merci Octave pour ta gentillesse et ta sensibilité.

Merci à mon beau-frère ; Merci Arnaud pour ton hospitalité et ta confiance.

A mes neveux et nièce ; Merci Gustave, Charles et Louise pour votre énergie !

A ma famille : Merci à Mamie Christiane, Mamie Rolande, Papy Fernand, Philippe, Jean, Bahia, Lisa, Claudine, Christian, Tata Evelyne, Mélissande, Gautier, Tonton Christophe, Tata Sylvie, Nina, Alexandre, Tata Sophie, Maddy, Sacha, Capucine, Lucie, Cédric, Liam, Noa, Simon, Clothilde, Christine et Dominique. Merci à tous pour votre soutien et votre intérêt dans mon parcours pendant toutes ces années.

Merci à Papy Charles, Mamie Marcelle Thérèse et Nathalie que je n'oublie pas.

A mes co-externes : Merci à Margaux, Fatou, Philippe, Saliman et Samir pour ces semaines, ces weekends et ces nuits partagées de révisions intensives !

Merci à Yannis pour ta présence et ton soutien de près et de loin de la seconde jusqu'au jour de ma thèse.

Merci à Eddine et Ophélie pour ces bons souvenirs d'ASIEMBO et pour ces beaux projets de solidarité internationale !



A mes co-internes d'ici et d'ailleurs pour tous ces échanges enrichissants : Merci à Julien, Mathieu, Loïg, Alix, Camille, Héloïse, Ingrid, Clémence, Thibault, Marine, Victor, Quentin, Océane, Thomas, Bastien, Rebecca, Adélaïde, Billy.

Merci à mes colocos d'outre-mer : Merci à Mariyam et Laureen pour le pouvoir des 3 pinces de Guyane !

Merci à tous les acteurs de la Groloque 1, 2, 3, 4, 5, 6 et 7.0 qui ont animé le quotidien d'un foyer rocambolesque ! Grâce à vous je ne me suis jamais sentie seule au cours de mon internat.

Merci Gwen pour ton amitié et ta confiance. Merci d'être toujours de mon côté !

Merci Flo pour ton accompagnement musical et révisionnel jusqu'à très tard...

Merci Damien pour ta gentillesse, ta bonne humeur et tes vocalises matinales...

Merci Pauline pour le frais (pas les fruits) et la joie que tu as apporté à la maison.

Merci Eau de Raie pour ton aide précieuse et nécessaire en présentation de poster.

Merci Soraya pour le love et la douce discorde que tu aimes semer.

Merci Pierre pour ton calme et ta sympathie.

Merci MC d'avoir veillé sur eux en mon absence.

Merci Laurine d'avoir été présente pour la dernière ligne droite.

Merci Claire pour le ménage ! Mais surtout pour ton écoute et ta gentillesse sans faille !

Merci Emiri pour ta détermination à vivre avec nous !

Merci Max pour ta maladresse hilarante !

Merci à Boubitsoubi, grande fédératrice du Boubigang qui perdurera pour toujours !

Merci Oussama pour ta sagesse et ta gentillesse. Merci de m'avoir suivie et de veiller sur moi chaque jour.



## **TABLE DES MATIERES**

|                                                |           |
|------------------------------------------------|-----------|
| <b>ABREVIATIONS</b>                            | <b>6</b>  |
| <b>I – INTRODUCTION</b>                        | <b>7</b>  |
| <b>II –HIDRADENITE SUPPUREE ET STATUT IGF1</b> | <b>15</b> |
| <b>III – CONCLUSION</b>                        | <b>37</b> |
| <b>IV – ANNEXES</b>                            | <b>38</b> |
| <b>V – BIBLIOGRAPHIE</b>                       | <b>40</b> |



## ABREVIATIONS

$\alpha$ -MSH : melanocyte stimulating hormone

GH : Growth Hormone

GHR : Growth hormone receptor

GHRH : Growth Hormone-Releasing Homorne

HS : Hidradenitis suppurativa

ICAM 1 : integrin intracellular adhesion molecule 1

IGF1 : Insuline Growth Factor 1

IGFBP : Insulin-like growth factor binding proteins

IGFR : Insulin growth factor Receptor

IHS4 : International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System

IL : interleukine

NCSTN : Nicastrine

PASH : Pyoderma gangrenosum, Acné et Hidradenite Suppurée

PAPASH : Arthrite purulente, Pyoderma gangrenosum, Acné et Hidradenite Suppurée

PSTPIP1 : Proline-serine-threonine phosphatase interacting protein 1

SAHS : Severity Assessment of Hidradenitis suppurativa

SRIH : somatotropin release inhibiting hormone

TGF-  $\beta$  : transforming growth factor  $\beta$

TLRs : toll like receptor



## I – INTRODUCTION

La maladie de Verneuil ou hidradénite suppurée est une maladie inflammatoire chronique et récurrente impliquant le follicule pilo-sébacé et les glandes apocrines. Elle a été décrite en 1854 par le Pr Aristide Verneuil. Elle affecte entre 0,1 et 4% de la population mondiale (1,2), mais la prévalence exacte reste à déterminer. Cependant, il s'agit d'une maladie encore peu connue conduisant le plus souvent à un retard diagnostique évalué en moyenne à 7,2 ans (3,4). Elle se caractérise par la présence de nodules inflammatoires profonds, douloureux et récidivants, pouvant évoluer par des abcès, situés principalement dans les régions des glandes apocrines (axillaire, inguinale, périanale et mammaire) (5,6). Il existe également des localisations atypiques comme les régions pré ou rétro-auriculaires, cervicales postérieures, péri-ombilicale, dorsales, scrotales ou encore les zones malaires (7,8). Les localisations peuvent toucher un ou plusieurs territoires et être unies ou bilatérales. Il existe plusieurs scores de sévérités dans cette affection. Le score de Hurley encore largement utilisé, classe la maladie de Verneuil en 3 stades allant d'une forme légère (stade I – un ou des abcès sans fistule ni processus fibreux cicatriciel) à une forme sévère (stade III – atteinte diffuse dans l'aire touchée avec multiples abcédations interconnectées et trajets fistuleux) en passant par une forme modérée (stade II – abcès récidivants compliqués de fistules et cicatrices formant des lésions coalescentes) (9). D'autres scores plus détaillés et dynamiques ont été mis en place comme le score de Sartorius en 2003, modifié en 2007(10), le score de IHS4 (International Hidradenitis Suppurativa Severity

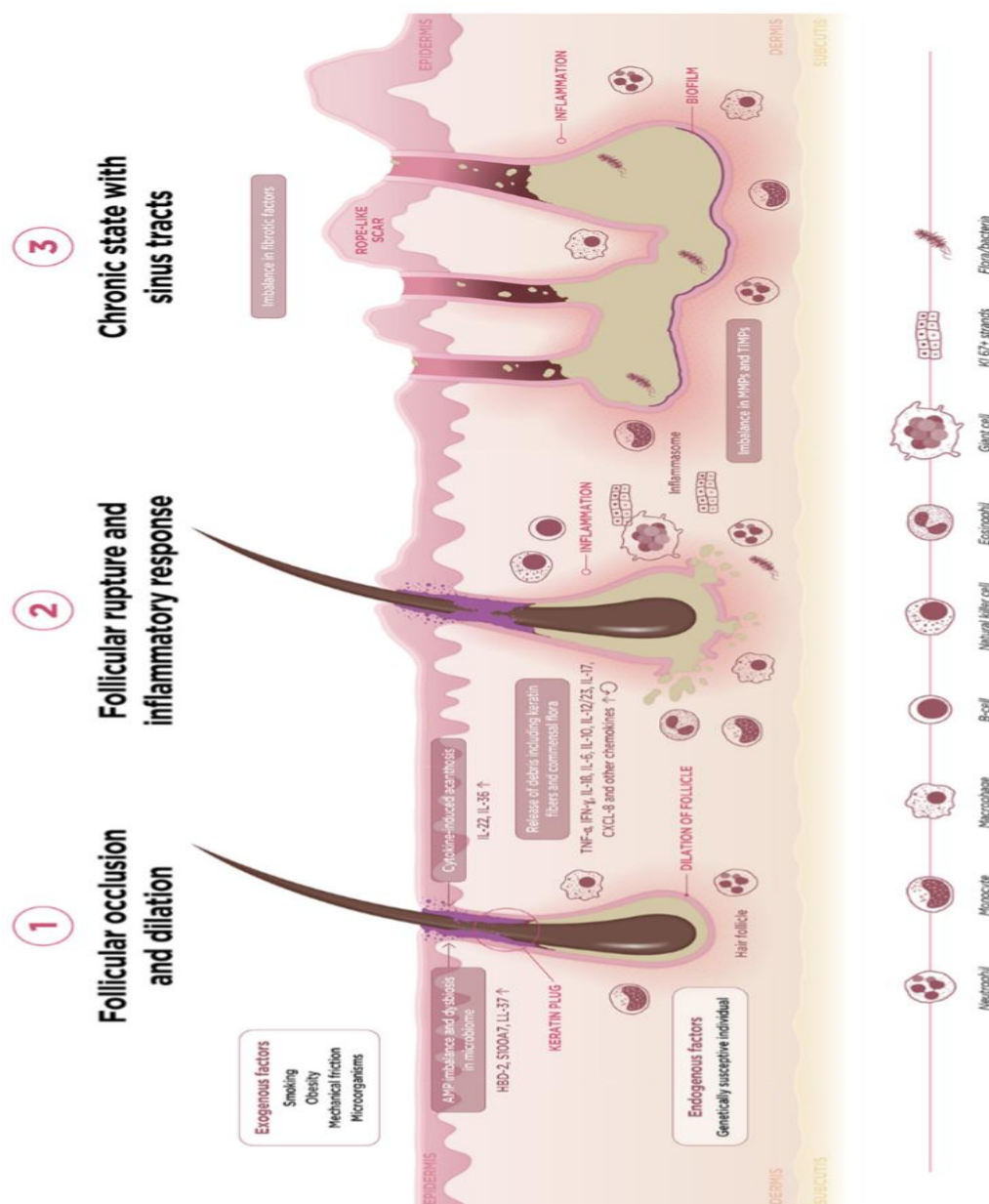


Score System) en 2017 (11) et le score SAHS (Severity Assessment of Hidradenitis suppurativa) en 2018 (12)(Annexes). Le diagnostic est exclusivement clinique. Les examens bactériologiques et histologiques sont non spécifiques et non pertinents à l'heure actuelle. La maladie de Verneuil survient en moyenne entre 20 et 23 ans. Sa fréquence diminue après l'âge de 50 ans avec un âge moyen de 38,2 ans(9). Cette pathologie à prédominance féminine (sexe ratio de 3/1)(13) affecte considérablement la qualité de vie des patients. En effet, de récentes études ont montré que les répercussions psychologiques étaient non négligeables chez les patients atteints de maladie de Verneuil. Ils présentent un risque significativement plus élevé de trouble psychiatrique comparé aux patients atteints de psoriasis (14) et un risque plus élevé de suicide comparé à la population générale (15).

La physiopathologie de la maladie de Verneuil reste méconnue et complexe (Fig 1), expliquant le fait qu'il existe à ce jour de nombreuses options thérapeutiques allant de la biothérapie à la chirurgie en passant par des mesures hygiéno-diététiques, une antibiothérapie en cas de poussée et la supplémentation en zinc et en vitamine D. Toutes ces thérapeutiques permettent de réduire la fréquence et l'intensité des rechutes mais aucun traitement n'est curatif (16–18). L'évènement primaire de la maladie est l'occlusion folliculaire qui entraîne une dilatation de la glande apocrine et la formation de kystes folliculaires (5). Cet état inflammatoire entraîne la destruction des glandes apocrines et conduit à la phase d'état de la maladie où on observe une occlusion folliculaire, des kystes folliculaires, des glandes sébacées réduites, des abcès

neutrophiliques et des fistules(19,20). Dans les formes sévères chroniques on peut observer la formation de granulomes.

Figure 1 : Schématisation de la séquence des évènements impliqués dans la physiopathologie de la maladie de Verneuil.



Vossen et al. - Hidradenitis Suppurativa : A Systematic Review Integrating Inflammatory Pathways Into a Cohesive Pathogenic Model.



Une revue systématique de la littérature s'est intéressée à toutes les voies de signalisation moléculaires et inflammatoires impliquées dans la maladie de Verneuil (21). Il en ressort quatre thèmes clés qui sous-tendent la physiopathologie de cette affection.

Premièrement, les mutations de la nicastrine, (NCSTN) et de PSTPIP1 (Proline-serine-threonine phosphatase interacting protein 1) sont directement associées aux maladies auto-inflammatoires(22–24). Il existe des formes familiales de maladie de Verneuil associées des mutations de la gamma sécrétase : complexe enzymatique transmembranaire composé de quatre protéines hydrophobes, dont la nicastrine. Ce complexe active la voie Notch qui est impliquée dans l'homéostasie du follicule pileux. La prévalence d'antécédents familiaux dans la maladie de Verneuil est de 35 à 40% (25). La transmission se fait selon un mode autosomique dominant avec une pénétrance variable. La protéine PSTPIP1 est une protéine du cytosquelette fortement exprimée dans les tissus hématopoïétiques. Elle est impliquée dans l'organisation du cytosquelette et des processus inflammatoires. Les mutations de cette protéine compromettent la signalisation physiologique nécessaire au maintien d'une réponse inflammatoire appropriée. Les pathologies associées aux mutations de la protéine PSTPIP1 s'inscrivent dans le cadre des syndromes auto-inflammatoires comme le syndrome PASH (associant pyoderma gangrenosum, acné et hidradénite suppurée) et le syndrome PAPASH (associant une arthrite purulente à un syndrome PASH) (26).



Deuxièmement, l'up régulation de certaines cytokines pro-inflammatoires comme le TNF alpha, le Th17 et l'IL 23, a été identifié dans des mécanismes auto-inflammatoires de la maladie de Verneuil. En effet, l'IL 36, le TNF alpha, l'IL-12, l'IL17 et l'IL23 ont été identifiées comme potentielles cibles thérapeutiques, ce qui explique la place des biothérapies dans cette affection (27–29).

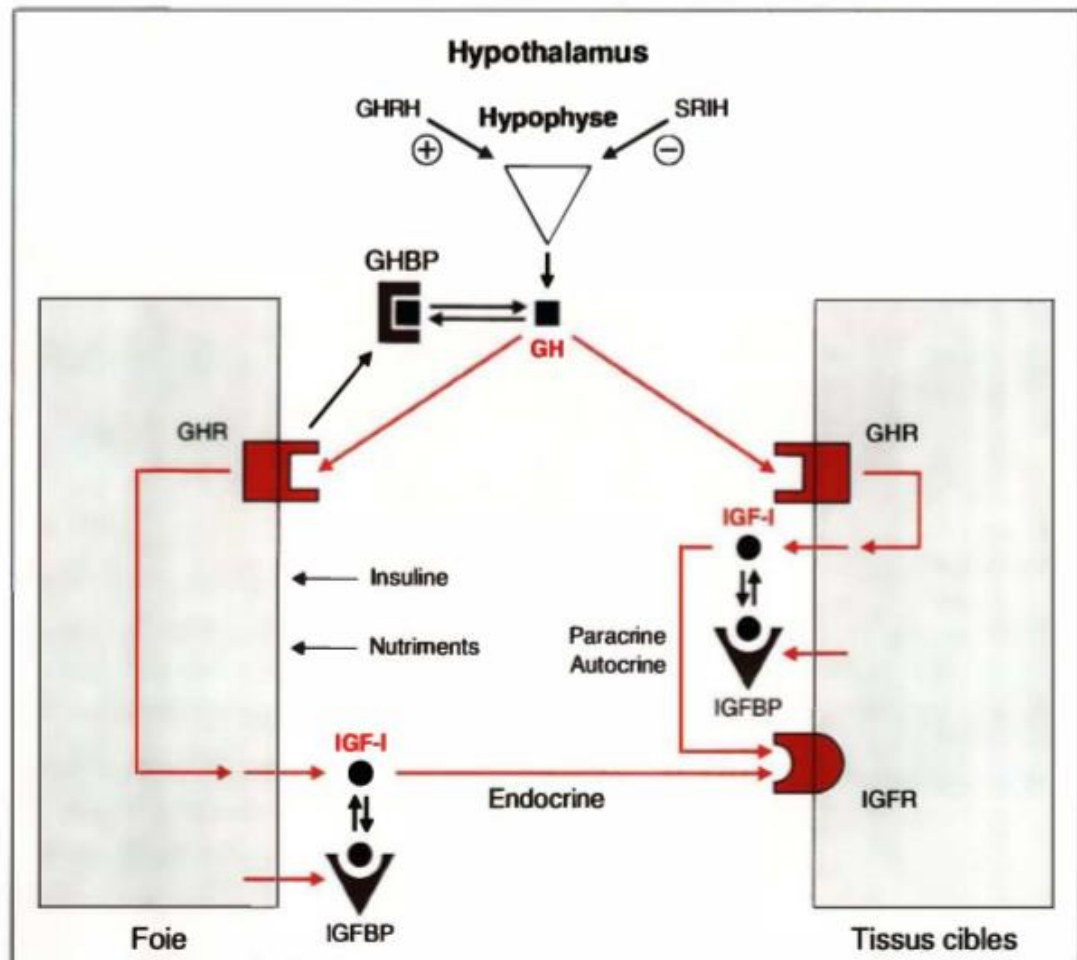
Troisièmement, le microbiome de la peau lésée diffère de manière significative par rapport à une peau d'apparence normale. Certaines études mettent en évidence une déficience de l'immunité innée cutanée et notamment des marqueurs impliqués dans l'inflammation locale : Les toll like récepteurs (TLR) 2, 3, 4 7 et 9 ; les molécules intracellulaires d'adhésion à l'intégrine 1 (ICAM 1) ; des cytokines pro-inflammatoires comme l'interleukine 6 (IL6), le TNF alpha, l'apha-melanocyte stimulating hormone (alpha- MSH), le facteur de croissance transformant bêta (TGF-bêta) et les bêta-défensines 2 et 4 (30). Parallèlement, il a été observé une augmentation significative des taux d'IL10 au niveau de la peau des patients atteints de maladie de Verneuil comparativement aux patients sains. Ceci suggère le rôle d'une forte inflammation chronique et périphérique dans cette affection.

Quatrièmement, les facteurs physiologiques et environnementaux tels que le tabagisme, l'obésité et la friction mécanique augmentent le risque de maladie de Verneuil (31).



Parmi les marqueurs moléculaires et inflammatoires, l'insuline growth factor 1 (IGF1) est un facteur de croissance à la fois systémique et endocrinien. L'IGF1 est produit par de nombreux tissus mais c'est l'hépatocyte la principale source d'IGF1 circulant. L'apport en nutriment et l'hormone de croissance (la GH) régulent la synthèse de l'IGF1 (Fig 2). Ce dernier est responsable de la régulation de la croissance, du métabolisme et de la différenciation des cellules humaines par le biais du récepteur de l'IGF1 qui est exprimé sur la plupart des tissus du corps. Un déficit primaire en IGF1 est responsable de retard de croissance et un excès d'IGF1 est associé à l'acromégalie.

### Figure 2 : Physiologie de l'axe somatotrope



La sécrétion de la GH par l'antéhypophyse est sous le contrôle de 2 peptides hypothalamique : la GHRH (growth hormone-releasing hormone) stimulatrice et la SRIH (somatotropin release inhibiting hormone) inhibitrice. La GH est sécrétée de manière pulsatile et stimule la sécrétion d'IGF1 en se fixant à des récepteurs spécifiques (GHR – Growth hormone receptor) abondant au niveau du foie. Dans le sang, l'IGF1 circule en s'associant à des protéines porteuses appelées IGFBP (Insulin-like growth factor binding proteins). Ainsi, par voie systémique, l'IGF1 atteint les tissus cibles au niveau desquels il agit par le biais de ses récepteurs : l'IGFR (Insulin growth factor Receptor). L'IGF1 est également produit par la plupart des tissus, donc peut exercer une action locale par voie autocrine ou paracrine.

Source : The Endocrine Society©.



L'IGF1 favorise également la cicatrisation des plaies par plusieurs mécanismes tels la stimulation de la prolifération des fibroblastes et des kératinocytes et de l'activité chimiotactique des cellules endothéliales (32). Un déficit en IGF1 a été rapporté dans les ulcères chroniques non cicatrisants tels que les plaies diabétiques (33). Les taux d'IGF1 sanguins ont également été étudiés dans la leishmaniose (34). Une forte réponse immune Th1 entraînerait une baisse de la production d'IL10 ainsi qu'une augmentation de la production de cytokines pro-inflammatoires comme l'interféron gamma et le TNF alpha, responsable d'une baisse des taux d'IGF1 et conduisant à cet état d'inflammation chronique des plaies de leishmaniose (34).

Jusqu'à présent, le statut IGF1 était inconnu chez les patients atteints de maladie de Verneuil. De plus, la majorité des patients atteints de maladie de Verneuil sont en surpoids ou obèses, ce qui peut suggérer des anomalies sur le plan nutritionnel associées à cette maladie. En effet, une étude a montré que l'obésité, et plus particulièrement l'obésité abdominale exerçait un effet négatif sur la sécrétion spontanée pulsatile de la GH, indispensable au développement de l'IGF1 (35).

L'objectif principal de notre étude est de déterminer le statut de l'IGF1 chez les patients atteints de maladie de Verneuil et son potentiel lien avec le profil clinique. L'objectif secondaire consiste à étudier les profils biologiques, nutritionnels et inflammatoires de patients présentant ou non un déficit en IGF1.



## **II – HIDRADENITE SUPPUREE ET STATUT IGF1**

### **Hidradenitis Suppurativa and Insuline Growth Factor 1 status**

P Rousseau<sup>1</sup>, D Masson<sup>2</sup>, K Bach-Ngohou<sup>2</sup>, JM Nguyen<sup>3</sup>, M Le Moigne<sup>1</sup>, B Bregeon<sup>1</sup>,  
A Khammari<sup>1</sup>, B Dréno<sup>1</sup>

Submitted to the Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology

<sup>1</sup>Department of Dermatology, CHU Nantes, CIC 1413, CRCINA, INSERM1232, Université  
Nantes, Nantes France

<sup>2</sup>Biology Laboratory, CHU Nantes

<sup>3</sup>Epidemiology and Biostatistics Department, CHU Nantes, CRCINA, INSERM1232, Université  
Nantes, Nantes France



## **Introduction:**

Hidradenitis suppurativa (HS) is a chronic and recurrent inflammatory disorder in which both the pilo-sebacous follicle and the apocrine glands are incriminated. It affects between 0.1 and 4% of the world's population (1,2), but the exact prevalence remains to be determined. Despite its prevalence, it is a disease often unknown, inducing a long delay in the diagnosis. It's characterized by iterative painful inflammatory deep nodules often evolving in abscesses, located mainly in area of apocrine sweat glands that is in axillary, inguinal, perianal and mammary areas (3,4). This significantly affects the quality of life of patients, including chronic pain. It is predominant in women (5). The physiopathology of HS remains unknown, explaining that currently there are many therapeutic options reducing the frequency and intensity of relapses but unable to cure the illness (6–8). Some studies identified a deficiency of the cutaneous innate immunity, including markers implicated in local inflammation : toll-like receptor (TLRs) 2, 3, 4, 7, and 9, integrin intracellular adhesion molecule 1 (ICAM 1); the cytokines interleukin (IL) 6, TNF alpha, melanocyte stimulating hormone ( $\alpha$ -MSH), transforming growth factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ ); insulin growth factor 1 (IGF1) and  $\beta$ -defensins 2 and 4 (9). Some proinflammatory cytokines (IL-36, TNF alpha, IL-12, IL-17) have been identified as possible targets of HS explaining the development of some biologics as anti TNF (10–12).

Among these molecular and inflammatory markers, IGF1 is a systemic and endocrine growth factor. Although many tissues produce IGF1, it is recognized that the hepatocyte is the primary source of circulating IGF1. Both nutrient intake and growth hormone are important variables that regulate IGF1 synthesis not only in liver, but also in other tissues. IGF1 is responsible for regulation of growth, metabolism and differentiation of human cells through IGF1 receptor expressed in most tissues of the body. Indeed, It promotes wound healing by several mechanisms such as stimulation of the proliferation of fibroblasts and keratinocytes and chemotactic activity for endothelial cells (13). According to these studies, IGF1 deficiency has been found in chronic non healing ulcers such as diabetic wounds (14).



Until now, the IGF1 status is unknown in patients with HS. Furthermore, in HS, the majority of patients are overweighted or obese suggesting nutritional abnormalities associated to this illness. The primary outcome of this study is to determine the status of IGF1 in patients with HS and its potential link with the clinical profile. The secondary outcome is to study the nutrient and inflammatory biological profiles of patients with or without IGF1 deficiency.



## Methods:

This monocentric and retrospective study was conducted at the Department of Dermatology in Nantes University Hospital. The Inclusion criteria in the study were: having a confirmed Verneuil disease (with recurrent characteristic lesions such as deep seated painful nodules, abscesses, draining sinuses or bridged scars; in typical topography such as axillae, groin, genitals, perineal region buttocks or intermammary folds), being at least 18 years old, having given a patient informed consent and being hospitalized in the Department of Dermatology for Verneuil disease evaluation.

Main exclusion criteria were: being younger than 18 years, not having a dosage of IGF1, having eating disorder (mental anorexia).

Between november 2014 and January 2018, 227 patients consulted in the department for hidradenitis suppurativa. 41 patients were hospitalized in the Department of Dermatology and clinically assessed. Two patients were excluded: one with very high IGF1 blood level, similar to those of acromegalia, and another one with mental anorexia. For the remaining 39 patients, the following informations were collected: weight, height, body mass index, abdominal perimeter, smoking status, number of packs-years, cannabis use and the high blood pressure status, objective in LDL cholesterol. The LDL objective was calculated following the European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice(15). The other features assessed were the Hurley status, the number of inflammatory lesions, the number of areas affected according to the Sartorius score and the number of pain day by month.

All biochemical measurements of IGF1 were performed in the same local laboratory (laboratory of Clinical Biochemistry, University Hospital of Nantes) with IRMA IGF-1 Immunotech Beckman Coulter™ method (Prague, Czech Republic) according to the manufacturer instructions. The blood was collected in standard serum vials and centrifuged at 2000g for 10 minutes at 4°C within 1 hour after venipuncture and immediately deep-frozen at -20°C until the time of the analysis. Each run was validated



by measuring three levels of quality control material prior to starting the experiment. The IGF1 calibration curve was linear up to 1600 ng/mL. The lower detection limit for the assay was 4.6 ng/mL. Repeatability (intra-assay precision) and reproducibility (inter-assay precision) coefficients were below or equal to 5.6% and 8.3% respectively. Reference values were determined by M.L. Granada et al. (Clinical Endocrinology 2008) in a large number of healthy subjects. As reference values depend on age and sex, the measured serum concentrations (ng/mL) of biomarkers were then converted into multiples of median (MoM) and then adjusted for age and sex for easier comparison and analysis. A low IGF1 status was defined by an IGF1 value lower than the reference values adjusted for age and sex.

Systemic inflammatory and nutritional statuses were established with the appropriate biochemical markers. Albumin, prealbumin, CRP, cholesterol, triglycerides were determined on the Cobas® c502-module of the automated cobas®8000 system (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). LDL cholesterol was calculated using the Friedewald formula. Vitamin D was determined on LIAISON XL® (DiaSorin, Saluggia, Italia). Fibrinogen was determined on ACL TOP® (Werfen, Barcelona, Spain). Vitamins A and E were determined using ChromSystems measurement kit (ChromSystems, Munich, Germany) with High-performance liquid chromatography – UV detection (Infinity 1260®, Agilent, Les Ulis, France). All assays were performed according to the manufacturers' instructions.

Non parametric tests such as Wilcoxon and Fisher exact tests were used to assess association between biological parameters and level status of IGF1. All statistical analyses were performed with R 3.6.1 statistical software.



## Results

### ***IGF1 serum levels***

This retrospective study included 39 patients. The IGF1 level was determined in all patients. The demographic characteristics of the 39 included patients are presented in table 1. Mean age was  $36 \pm 10$  years old (range [18-65]; median 34), 15 (38%) were male.

According to our definition, 19 patients (49%) presented a low IGF1 status expressed in ng/mL (range [56-205]; median 127, mean 127.7) or in MoM (range [0.26-0.67]; median 0.43, mean 0.45) (Figure 1A and 1B). Twenty patients presented a normal IGF1 status expressed in ng/mL (range [122-2715]; median 180, mean 186.3) or in MoM (range [0.54-1.23]; median 0.76, mean 0.76) (Figure 1A and 1B).

Among the patients with low level of IGF1, eight were men (42%). Ten patients were smokers (53%). There were four (21%) patients with overweight and twelve (63%) with obesity. Only 1 patient (5%) had high blood pressure. Seven (37%) patients had Hurley's stage 1 disease, nine (47%) patients had stage 2 and three (16%) had stage 3.

### ***Clinical characteristics of patients (Table 1):***

Compared to patients with normal level of IGF1, patients with IGF1 deficiency were significantly younger (median age 29 years old versus 36 years old –  $p=0.009$ ), with a median disease duration significantly shorter (5 years versus 11,5years:  $p=0,009$ ) and with a significant higher body mass index ( $32\text{kg/m}^2$  versus  $27\text{kg/m}^2$  ( $p=0.02$ )). Other factors were different without reaching significance: patients with low level of IGF1 had a larger abdominal perimeter (107cm versus 97cm –  $p=0.12$ ).

There was no significant difference between the two groups on smoking status, urinary toxic as cannabis, high blood pressure status, Hurley status, number of inflammatory lesions or areas affected.



***Biological data (Table 2) :***

Regarding biological data, we did not observe any significant difference between the 2 groups (table 2). Concerning vitamin E, only 1 patient had a low level of vitamin E associated with a low level of IGF1.

***Vitamin D :***

95% (n=38) of our cohort had vitamin D deficiency. 100% of patients with IGF-1 deficiency were associated with vitamin D deficiency. The repartition in vitamin D levels in the 2 groups are presented in Figure 2.

***Correlation between IGF1 MoM and BMI :***

We observe a significantly inverse correlation between MoM IGF1 and BMI highlighted in Figure 3 ( $p=0.02$ ).



## Discussion

Our results show that 49 % of HS patients have a very low serum IGF1 level. Interestingly this IGF1 deficiency is associated with a specific profile of patients: young with a shorter duration disease and higher BMI.

As IGF1 has been shown to reduce inflammation response(16), the reduced IGF1 levels we observed could contribute to the persistence of a local inflammatory response, leading to delayed healing of inflammatory lesions. This could be consistent with the lower duration disease in deficiency group patients, as compared to normal IGF1 one. However, we did not observe a significant difference in clinical severity between the 2 groups, which can be explained by the small number of patients. According to this hypothesis, Dias de Souza et al have shown that IGF1 decreased serum levels can affect inflammation process and lesion healing in American tegumentary leishmaniasis (17). A low IGF1 serum level induces a chronic inflammation mainly by a modification of the cytokine ratio INF-gamma, TNF-alpha/IGF1 and by suppressing macrophage migration in lesions(18). In HS a deficiency of the cutaneous innate immunity has already been shown, in which low level of IGF-1 could play a role(9). In our cohort there was no systemic inflammation suggesting a local and peripheral inflammation. Indeed, CRP and fibrinogen were at normal levels.

Another study on dermatologic lesions of diabetic patients has shown that healing of cutaneous ulcers is delayed and associated with IGF1 level deficiency within the skin (19). At the pathophysiological level, IGF-1 has been shown to stimulate keratinocyte proliferation in vitro. Keratinocytes and sebocytes have IGF1 receptors. A perspective of our study could be to determine local cutaneous IGF1 levels in HS. Indeed, if serum IGF1 deficiency levels we observed reflects IGF1 skin level, similarly to diabetic ulcer, one therapeutic possibility for Verneuil patients could be the local use of IGF1 cream, which has been found to improve diabetic lesion (20,21).

We observe a significant increase of BMI in the IGF1 deficient group ( $p=0,02$ ): 63% of patients with IGF1 deficiency are obese as compared to only 20% in the othergroup (Fig 4). This outcome raises the question of the relationship between the GH/IGF1 axis



and obesity. The production of insulin-like growth factor 1 is stimulated by the growth hormone. Primary IGF1 deficiency leads to growth retardation and at the opposite, a high level of IGF1 is associated to acromegaly. GH and IGF1 exert a strong modulation on fat, protein and glucose metabolism. GH secretion is suppressed during the postprandial period while insulin secretion increases, which enables glucose uptake in skeletal muscle and promotes adipogenesis and glycogenesis. On the contrary, insulin concentration is low in the fasted state while GH increases lipolysis and hepatic glucose output(22,23). IGF1 is under the control of pulsatile GH secretion. The decline in IGF1 could be explained by a central mechanism through an alteration of the GH/IGF1 axis but this has never been explored in Verneuil disease. Obesity, particularly abdominal obesity, exerts a strong negative effect on this spontaneous pulsatile secretion of GH, which has been associated with adverse metabolic complications. In our cohort, there is three times more obese in the IGF1 deficient group compared to the normal IGF1 group and with a larger abdominal perimeter. Metabolic syndrome is a known cardiovascular risk factor. A new simplified definition was proposed by the Canadian team of Pr Deprès associating hypertriglyceridemia  $>2$  mmol/L with a waist size  $>90$ cm : the hypertriglyceridemic waist(24). According to this definition, only six patients in our cohort had metabolic syndrome, but four in the low IGF1 group. Thereby, IGF1 deficiency could be an additional cardiovascular risk factor, but this point has to be confirmed by a further study. Indeed, the GH/IGF1 axis is involved in cardiac growth and contractibility, and in systemic vascular resistance (25). Cardiac abnormalities could occur secondary to both GH excess and deficiency. Among these HS patients with low level of IGF1, it could be particularly important to detect and prevent other cardiovascular risk factors. This opens the doors of a new therapeutic approach for this subgroup of patients with low IGF1 level. A significant increase of IGF1 level in obese women with insulin resistance has been shown with isocaloric diet associated to 500mg metformin twice a day or associated to 120mg orlistat three time a day(26). 100% of patient with low levels of IGF1 is associated with a vitamin D deficiency. Several studies suggest a possible interaction between IGF-1 and vitamin D (27,28). The



major source of IGF1 is the liver, that is also a target tissue for vitamin D. The pathophysiological relationship between vitamin D and IGF1 is still not clear. Hyppönen and al investigate the combined association between vitamin D and IGF1 with metabolic syndrome prevalence in a cross sectional study (29). Their results suggest that metabolic syndrome prevalence is the lowest when both 25(OH)D and IGF1 are high. Combined vitamin D and IGF1 deficiency could be an additional risk factor for metabolic syndrome in patient with HS.

We observed a higher rate of men (42%) than female although females are more frequent in HS, but this was not significant. Tobacco smoking and obesity are additional risk factors identified in HS(30). There was no significative difference in smoking between the two groups. There is a high rate of smokers in both groups: 55% in the IGF1 deficient group and 80% in the group with normal IGF1 level. Smoking is inversely associated with circulating levels of IGF1 indicating a direct inhibitory effect (31). In patient with Rheumatoid Arthritis, smoking may be a major cause of acquired IGF1 low level (32). Molecular mechanisms of IGF1 suppression by nicotine are connected with dysfunction of the hypothalamus-pituitary axis. The impairment of the IGF1 system encompasses the reduction of IGF1 levels and high expression of IGF1 binding protein reducing bioavailability of IGF1 receptor. The alteration of IGF1 system is the result of cytokine-driven chronic inflammation (33). Rheumatoid Arthritis patients with low levels of IGF1 have higher disease activity and the alleviation of inflammation with corticosteroids and anti TNF inhibitors seldom restore IGF1 system (34). Leptin competes with IGF1 for binding to IGF1 receptor, and IGF1 phosphorylate the leptin receptor (35). Clinically, leptin treatment efficiently restores IGF1 levels in acquired and congenital hypoleptinemia (36). These data make leptin a probable mediator of low IGF1 levels in smokers. In the future, it will be interesting to focus on the interactions between IGF1 and leptin serum levels in HS and their modulations with biologics as TNF inhibitors.

The main weaknesses of our study are the small size of our cohort and the retrospective aspect.



In conclusion, this is the first study in the literature that focuses on the IGF1 status of patients with HS disease demonstrating that a subgroup of HS mainly constituted by young obese patients with a recent HS and have a low level of IGF1. IGF1 plays an important role in healing and control of inflammation and thus could be an important actor in the development of chronic inflammatory nodules. Finally, these results that have to be confirmed in a greater number of patients, could be the first step of new therapeutic approaches.



## References :

1. Jemec GBE, Kimball AB. Hidradenitis suppurativa: Epidemiology and scope of the problem. *J Am Acad Dermatol* 2015; **73**: S4–7.
2. Gold DA, Reeder VJ, Mahan MG, Hamzavi IH. The prevalence of metabolic syndrome in patients with hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* 2014; **70**: 699–703.
3. C.-W.Yu C, Cook MG. Hidradenitis suppurativa: a disease of follicular epithelium, rather than apocrine glands. *Br J Dermatol* 1990; **122**: 763–9.
4. Laffert M von, Helmbold P, Wohlrab J, Fiedler E, Stadie V, Marsch WC. Hidradenitis suppurativa (acne inversa): early inflammatory events at terminal follicles and at interfollicular epidermis\*: Bi-located inflammation in HS. *Exp Dermatol* 2009; **19**: 533–7.
5. Cosmatos I, Matcho A, Weinstein R, Montgomery MO, Stang P. Analysis of patient claims data to determine the prevalence of hidradenitis suppurativa in the United States. *J Am Acad Dermatol*. 2013; **68** :412–9.
6. Mael-Ainin M, Senouci K. Maladie de Verneuil: un véritable défi thérapeutique. *Pan Afr Med J* 2014 ;**17**: 316.
7. van Straalen KR, Schneider-Burrus S, Prens EP. Current and future treatment of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2018.
8. Robert E, Bodin F, Paul C et al. Non-surgical treatments for hidradenitis suppurativa: A systematic review. *Ann Chir Plast Esthét*. 2017; **62**: 274–94.
9. Guillet A, Brocard A, Bach Ngohou K et al. Verneuil's disease, innate immunity and vitamin D: a pilot study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; **29**: 1347–53.
10. Schlapbach C, Hänni T, Yawalkar N, Hunger RE. Expression of the IL-23/Th17 pathway in lesions of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* 2011; **65**: 790–8.
11. Hessam S, Sand M, Gambichler T, Skrygan M, Rüddel I, Bechara FG. Interleukin-36 in hidradenitis suppurativa: evidence for a distinctive proinflammatory role and a key factor in the development of an inflammatory loop. *Br J Dermatol* 2018; **178**: 761–7.
12. van der Zee HH, de Ruiter L, van den Broecke DG, Dik WA, Laman JD, Prens EP. Elevated levels of tumour necrosis factor (TNF)- $\alpha$ , interleukin (IL)-1 $\beta$  and IL-10 in hidradenitis suppurativa skin: a rationale for targeting TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$ : Elevated TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and IL-10 in hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2011; **164**: 1292–8.
13. Grant M, Jerdan J, Merimee TJ. INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR-I MODULATES ENDOTHELIAL CELL CHEMOTAXIS. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; **65**: 370–1.



14. Botusan IR, Zheng X, Narayanan Set al. Deficiency of liver-derived insulin-like growth factor-I (IGF-I) does not interfere with the skin wound healing rate. *PLOS ONE* 2018; **13**: e0193084.
15. Fowkes FGR, Murray GD, Butcher I et al. Development and validation of an ankle brachial index risk model for the prediction of cardiovascular events. *Eur J Prev Cardiol.* 2014; **21**: 310–20.
16. Sukhanov S, Higashi Y, Shai S-Yet al. IGF-1 reduces inflammatory responses, suppresses oxidative stress, and decreases atherosclerosis progression in ApoE-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007; **27**: 2684–90.
17. de Souza LD, Vendrame CMV, de Jesus AR et al. Insulin-like growth factor-I serum levels and their biological effects on Leishmania isolates from different clinical forms of American tegumentary leishmaniasis. *Parasit Vectors.* 2016; **9**: 335.
18. Giraud E, Lestinova T, Derrick T et al. Leishmania proteophosphoglycans regurgitated from infected sand flies accelerate dermal wound repair and exacerbate leishmaniasis via insulin-like growth factor 1-dependent signalling. *PLOS Pathog.* 2018; **14**: e1006794.
19. Blakytyn R, Jude EB, Martin Gibson J, Boulton AJ, Ferguson MW. Lack of insulin-like growth factor 1 (IGF1) in the basal keratinocyte layer of diabetic skin and diabetic foot ulcers. *J Pathol.* 2000; **190**: 589–94.
20. Achar RAN, Silva TC, Achar E, Martines RB, Machado JLM. Use of insulin-like growth factor in the healing of open wounds in diabetic and non-diabetic rats. *Acta Cir Bras.* 2014; **29**: 125–31.
21. Aydin F, Kaya A, Karapinar L et al. IGF-1 Increases with Hyperbaric Oxygen Therapy and Promotes Wound Healing in Diabetic Foot Ulcers. *J Diabetes Res.* 2013; **2013**: 567834.
22. Berryman DE, Glad CAM, List EO, Johannsson G. The GH/IGF-1 axis in obesity: pathophysiology and therapeutic considerations. *Nat Rev Endocrinol.* 2013; **9**: 346–56.
23. Moller N, Jorgensen JOL. Effects of growth hormone on glucose, lipid, and protein metabolism in human subjects. *Endocr Rev.* 2009; **30**: 152–77.
24. Lemieux I, Pascot A, Couillard C et al. Hypertriglyceridemic waist: A marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapolipoprotein B; small, dense LDL) in men? *Circulation.* 2000; **102**: 179–84.
25. Castellano G, Affuso F, Conza PD, Fazio S. The GH/IGF-1 Axis and Heart Failure. *Curr Cardiol Rev.* 2009; **5**: 203–15.
26. Kujawska-Luczak M, Szulinska M, Skrypnik D et al. The influence of orlistat, metformin and diet on serum levels of insulin-like growth factor-1 in obese women with and without insulin resistance. *J Physiol Pharmacol Off J Pol Physiol Soc.* 2018; **69**.



27. Locatelli V, Bianchi VE. Effect of GH/IGF-1 on Bone Metabolism and Osteoporosis. *Int J Endocrinol*. 2014; **2014**: 235060.
28. Trummer C, Schwetz V, Pandis M et al. Effects of Vitamin D Supplementation on IGF-1 and Calcitriol: A Randomized-Controlled Trial. *Nutrients*. 2017; **9**.
29. Hyppönen E, Boucher BJ, Berry DJ, Power C. 25-hydroxyvitamin D, IGF-1, and metabolic syndrome at 45 years of age: a cross-sectional study in the 1958 British Birth Cohort. *Diabetes*. 2008; **57**: 298–305.
30. Kromann CB, Deckers IE, Esmann S, Boer J, Prens EP, Jemec GBE. Risk factors, clinical course and long-term prognosis in hidradenitis suppurativa: a cross-sectional study. *Br J Dermatol*. 2014; **171**: 819–24.
31. Landin-Wilhelmsen K, Wilhelmsen L, Lappas G et al. Serum insulin-like growth factor I in a random population sample of men and women: relation to age, sex, smoking habits, coffee consumption and physical activity, blood pressure and concentrations of plasma lipids, fibrinogen, parathyroid hormone and osteocalcin. *Clin Endocrinol*. 1994; **41**: 351–7.
32. Erlandsson MC, Doria Medina R, Töyrä Silfverswärd S, Bokarewa MI. Smoking Functions as a Negative Regulator of IGF1 and Impairs Adipokine Network in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Mediators Inflamm*. 2016; **2016**: 3082820.
33. O'Connor JC, McCusker RH, Strle K, Johnson RW, Dantzer R, Kelley KW. Regulation of IGF-I Function by Proinflammatory Cytokines: At the Interface of Immunology and Endocrinology. *Cell Immunol*. 2008; **252**: 91–110.
34. Toussiot E, Nguyen NU, Dumoulin G, Aubin F, Cédoz J-P, Wendling D. Relationship between growth hormone-IGF-I-IGFBP-3 axis and serum leptin levels with bone mass and body composition in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Oxf Engl*. 2005; **44**: 120–5.
35. Puche JE, Castilla-Cortázar I. Human conditions of insulin-like growth factor-I (IGF-I) deficiency. *J Transl Med*. 2012; **10**: 224.
36. Tillmann V, Patel L, Gill MS et al. Monitoring serum insulin-like growth factor-I (IGF-I), IGF binding protein-3 (IGFBP-3), IGF-I/IGFBP-3 molar ratio and leptin during growth hormone treatment for disordered growth. *Clin Endocrinol*. 2000 ; **53**: 329–36.

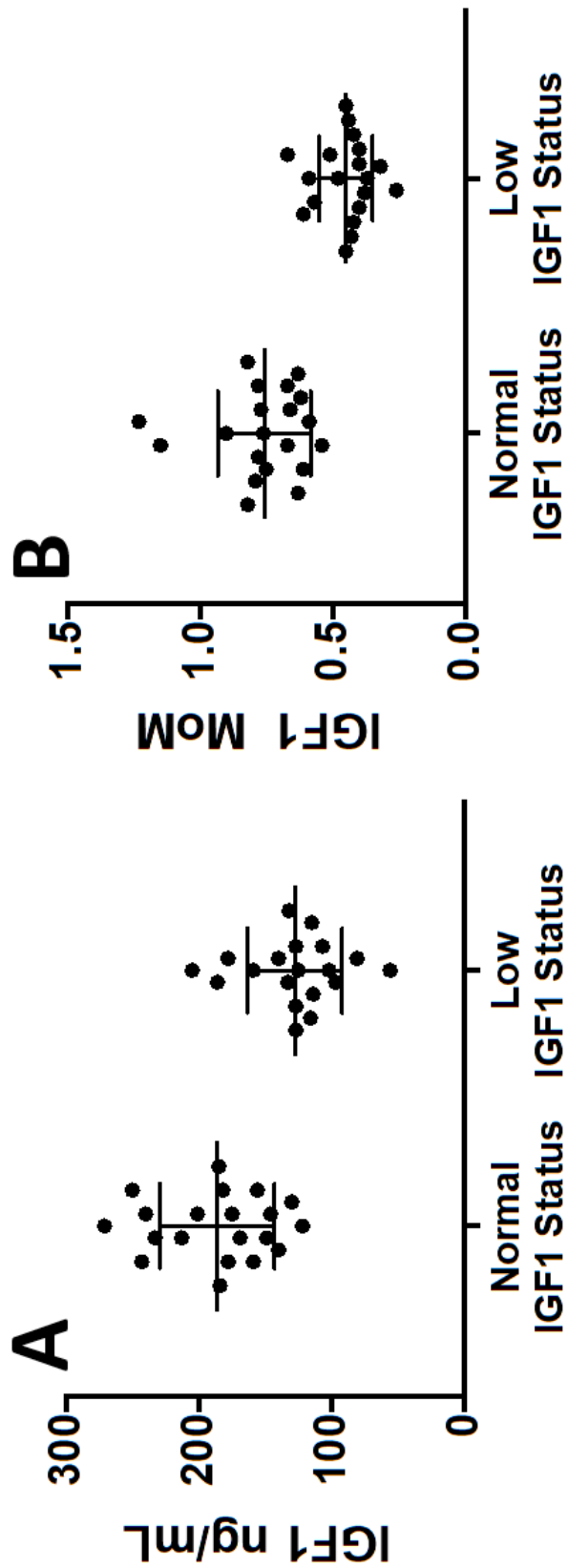
**Table 1: Baseline characteristics of the 2 groups**

| Characteristics                             | Normal IgF1 (n=20)                                     | IgF1 deficiency (n=19)                                | P     |
|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------|
| Median Age (Years)                          | 36 (+/-10)                                             | 29 (+/-11)                                            | 0.01  |
| Gender (%)                                  | 35% of men (n=7), 65% of women (n=13)                  | 42% of men (n=8), 58% of women (n=11)                 | 0.74  |
| Median Body Mass Index (kg/m <sup>2</sup> ) | 27 (+/-6,4)                                            | 32 (+/-5,4)                                           | 0.02  |
| Overweight (%) and obesity (%)              | 65% with overweight (n=13) ;<br>20% with obesity (n=4) | 21% with overweight (n=4);<br>63% with obesity (n=12) |       |
| Abdominal perimeter (cm)                    | 97 (+/- 21)<br>100cm for men, 93cm for women           | 107 (+/- 17)<br>122cm for men, 104cm for women        | 0.12  |
| Active smoking (%)                          | 80% (n=16)                                             | 53% (n=10)                                            | 0.09  |
| Median Number cigarettes per day            | 8 (+/-8,6)                                             | 0 (+/-7,8)                                            | 0.19  |
| Median packs-years                          | 3 (+/-8)                                               | 0 (+/-10)                                             | 0.15  |
| High blood pressure (%)                     | 10% (n=2)                                              | 5% (n=1)                                              | 1     |
| Disease duration (years)                    | 11,5 (+/-10)                                           | 5 (+/-6,8)                                            | 0.009 |
| Hurley's stage                              | 1 : 35% (n=7); 2 : 50% (n=10); 3 : 15% (n=3)           | 1 : 37% (n=7); 2 : 47% (n=9); 3 : 16% (n=3)           | 0.96  |
| Number of locations involved                | 2 (+/-1)                                               | 2 (+/-1)                                              | 0.28  |
| Number of inflammatory lesions              | 3 (+/-6)                                               | 4 (+/-2)                                              | 0.18  |
| Number of pain days per month               | 12.5 (+/-10)                                           | 12.7 (+/-10)                                          | 0.50  |
| Urinary toxic to cannabis (%)               | 25% (n=5)                                              | 16% (n=3)                                             | 0.69  |

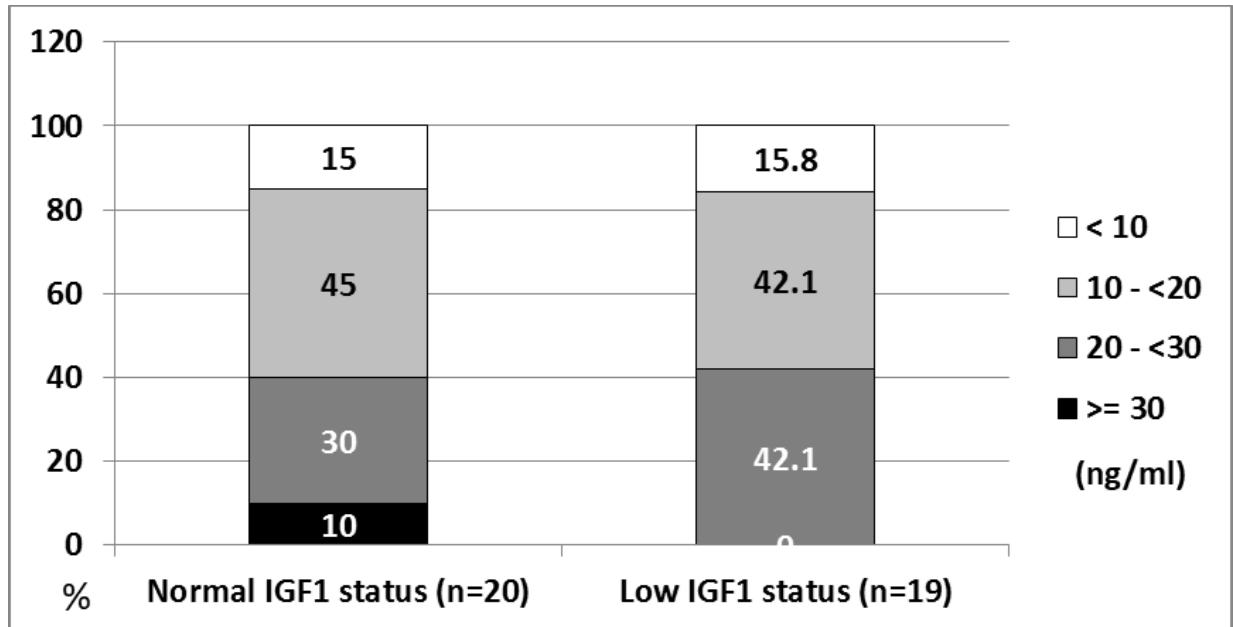
**Table 2 : Biological data**

| <b>Biological data</b>     | <b>Normal IgF1 (n=20)</b> | <b>IgF1 deficiency (n=19)</b> | <b>P</b> |
|----------------------------|---------------------------|-------------------------------|----------|
| Total Cholesterol (mmol/l) | 2,04 (+/-0,54)            | 1,77 (+/-0,54)                | 0.07     |
| LDL (mmol/L)               | 1,35 (+/-0,42)            | 1,11 (+/-0,37)                | 0.27     |
| LDL goal achieved          | 80% (n=16) - 1DM          | 84% (n=16) - 3DM              | 0.23     |
| Triglycerides (g/L)        | 1,06 (+/-0,61)            | 1,15 (+/-0,7)                 | 0.15     |
| Prealbumine (g/L)          | 0,27 (+/-0,07)            | 0,26 (+/-0,06)                | 0.34     |
| Albumin (g/L)              | 41,4 (+/-3,63)            | 42,7 (+/-3,41)                | 0.23     |
| Vitamin A (mg/L)           | 0,51 (+/-0,18)            | 0,44 (+/-0,18)                | 0.08     |
| Vitamin D (ng/ml)          | 18,2 (+/-10)              | 16 (+/-6,4)                   | 0.93     |
| Vitamin D deficiency % (n) | 90% (n=18)                | 100%(n=19)                    | 1        |
| Vitamine E (pmol/L)        | 12,2 (+/-2,7)             | 11,2 (+/-3,9)                 | 0.18     |
| CRP (mg/L)                 | 2,5 (+/-10)               | 2,5 (+/-8)                    | 0.98     |
| Fibrinogene (g/L)          | 3,8 (+/-1,2)              | 3,7 (+/-0,8)                  | 0.86     |

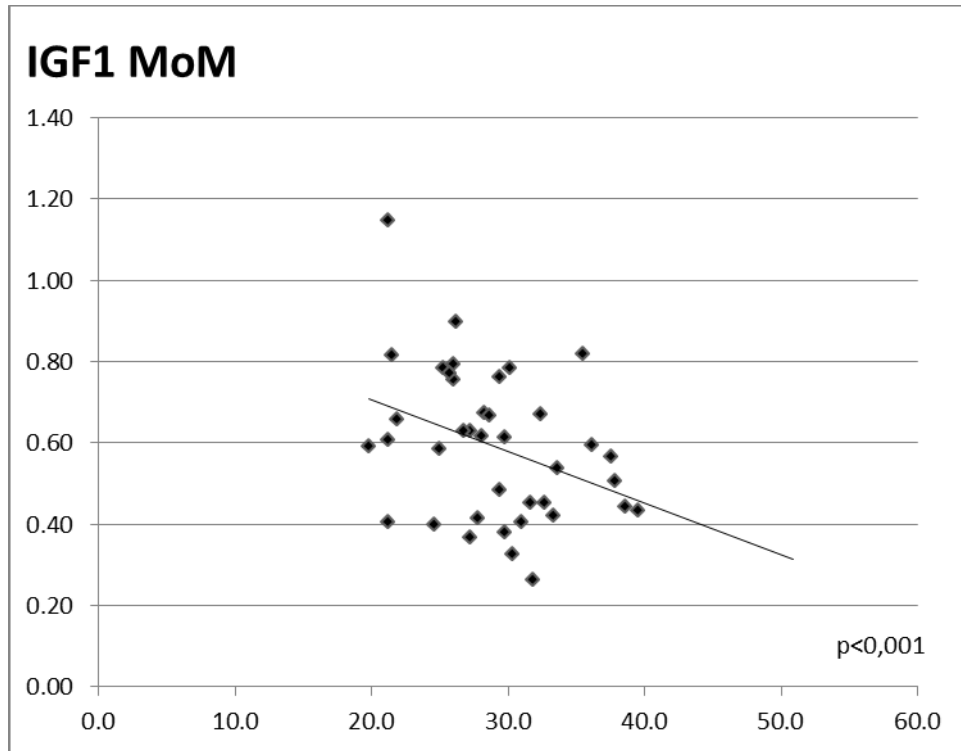
**Figure 1: Repartition according to IGF1 (A) and MoM IGF1 (B)**



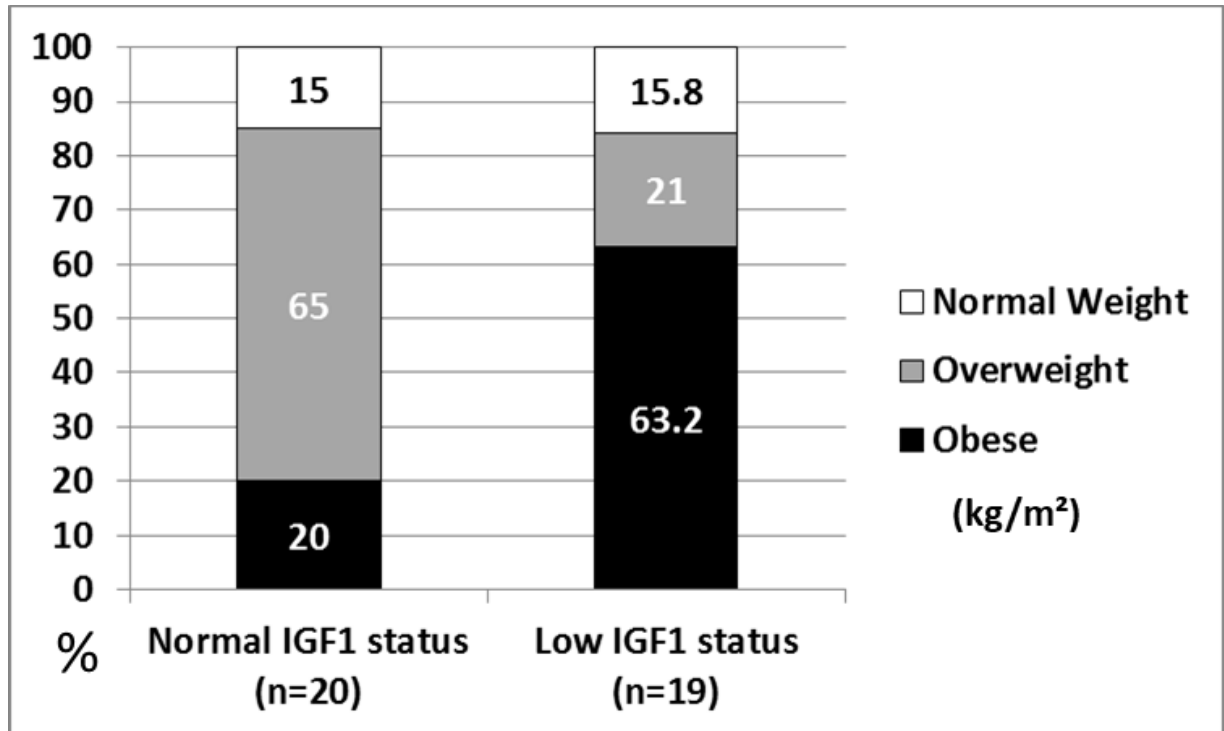
**Figure 2 : Vitamin D levels**



**Figure 3: Correlation between IGF1 MoM and BMI**



**Figure 4: Repartition according to BMI**





## IV – CONCLUSION

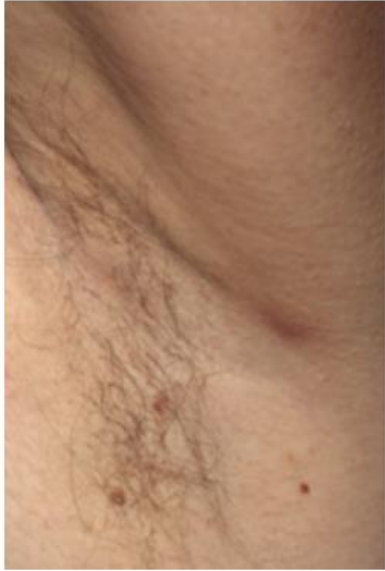
En conclusion, il s'agit de la première étude portant sur le statut de l'IGF1 circulante des patients atteints de maladie de Verneuil. On retrouve un déficit en IGF1 chez près de la moitié des patients (49% - n= 19). Ce sous-groupe de patient est significativement plus jeune (âge médian 29 ans vs 36 ans – p = 0,01), avec une durée médiane de la maladie plus courte (5 ans vs 11,5 ans – p = 0,009) et avec un indice de masse corporelle significativement plus élevé (32 kg/m<sup>2</sup> vs 27 kg/m<sup>2</sup> - p = 0,02). En effet, on retrouve 3 fois plus de patients obèses dans le groupe IGF1 bas que dans le groupe IGF1 normal. Nous n'avons pas retrouvé de différence significative en termes de profils biologique, nutritionnel ou inflammatoire entre les 2 groupes. Les patients n'étaient pas dénutris et les marqueurs de l'inflammation systémique étaient normaux.

L'IGF1 joue un rôle important dans la guérison et le contrôle de l'inflammation. Ainsi, il pourrait jouer un rôle important dans le développement de nodules inflammatoires chroniques au niveau local.

Ces résultats, qui doivent être confirmés par des études prospectives sur un plus grand nombre de patients, pourraient constituer une première étape vers de nouvelles approches thérapeutiques.

## V –ANNEXES

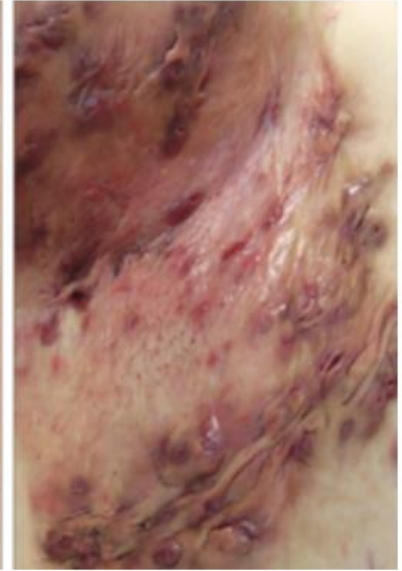
### Score de Hurley - 1989



Stade I



Stade II



Stade III

Stade I : Abscès unique ou multiples sans fistule ni processus cicatriciel fibreux

Stade II : Abscès récidivants avec fistules et cicatrices (uniques ou multiples), lésions non coalescentes.

Stade III : Atteinte diffuse (dans la zone atteinte) avec multiples abcédations interconnectées et trajets fistuleux.

*Source : Association française pour la Recherche sur l'Hidrosadénite (AFRH)*

## Score de Sartorius modifié – 2007

|                                                                                                                                                                                     | Nb  | Coef  | Total |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------|-------|
| 1. Zones atteintes (nombre) : aisselles, mammaire, fessière, inter-fessière, inguino-crurale                                                                                        | ___ | x 3   | = ___ |
| 2. Nombre de lésions                                                                                                                                                                |     |       |       |
| – Nombre de nodules (douloureux ou sensibles)                                                                                                                                       | ___ | x 2   | = ___ |
| – Nombre d'abcès/fistules (toute lésion suppurant ou suintant spontanément ou à la pression)                                                                                        | ___ | x 4   | = ___ |
| – Nombre de cicatrices hypertrophiques (palpables)                                                                                                                                  | ___ | x 1   | = ___ |
| – Nombre d'autres lésions (pustules superficielles, folliculites)                                                                                                                   | ___ | x 0,5 | = ___ |
| 3. Distance entre les deux lésions significatives extrêmes d'une zone ou taille de la lésion si unique :<br>o si maladie « éteinte » ; < 5 cm = 2 ;<br>< 10 cm = 4 ;<br>> 10 cm = 8 | ___ | x 1   | = ___ |
| 4. Toutes les lésions sont séparées par de la peau normale :<br>oui = 0 ; non = 6                                                                                                   | ___ | x 1   | = ___ |
| <b>TOTAL</b>                                                                                                                                                                        |     |       | = ___ |

Source : Modification et mode d'emploi du score de Sartorius pour évaluer la gravité de l'hidradénite suppurée. J. Revuz – Ann Dermatol Venereol 2007 ;134 :173-80

## International Hidradenite Suppurativa Score System IHS4 – 2017 :

|                                               |             |
|-----------------------------------------------|-------------|
| <b>IHS4 (points) =</b>                        |             |
| number of nodules                             | x 1 +       |
| number of abscesses                           | x 2 +       |
| number of draining tunnels (fistulae/sinuses) | x 4         |
| <b>Mild HS:</b>                               | ≤ 3 points  |
| <b>Moderate HS:</b>                           | 4–10 points |
| <b>Severe HS:</b>                             | ≥ 11 points |

Source : Zouboulis et al. BJD 2017

## Severity Assessment of Hidradenitis Suppurativa Score – 2018

| Score Category | Regions Involved, No. <sup>b</sup> | ILOF, No. | Fistula, No. | New or Flared Existing Boils in Past 4 Weeks, No. | Severity of Pain (NRS-11) <sup>c</sup> |
|----------------|------------------------------------|-----------|--------------|---------------------------------------------------|----------------------------------------|
| 0              | 0                                  | 0         | 0            | 0                                                 | 0-1                                    |
| 1              | 1-2                                | 1-4       | 1-2          | 1-2                                               | 2-4                                    |
| 2              | 3-4                                | 5-9       | 3            | 3-4                                               | 5-6                                    |
| 3              | ≥5                                 | ≥10       | ≥4           | ≥5                                                | ≥7                                     |

Abbreviations: ILOF, inflammatory and/or painful lesions other than fistula; mHSS, modified Hidradenitis Suppurativa Score; NRS-11, numerical rating scale; SAHS, Severity Assessment of Hidradenitis Suppurativa.

<sup>a</sup> Classification: mild disease, SAHS score of 4 or less; moderate disease, SAHS score of 5 to 8; severe disease, SAHS score of 9 or higher.

<sup>b</sup> Each region is rated with 1 point: axilla left, axilla right, submammary left, submammary right, intermammary or chest, abdominal, mons pubis, groin left, groin right, genital, perianal or perineal, gluteal left, gluteal right, and others (eg, neck, retroauricular).

<sup>c</sup> Severity of pain of the most symptomatic lesion in the course of daily activities (eg, sitting, moving, or working) on a numerical rating scale (NRS-11) ranging from 0 to 10.

Source : S Hessam et al JAMA Dermatology 2018



## VI – Bibliographie

1. Jemec GBE, Kimball AB. Hidradenitis suppurativa: Epidemiology and scope of the problem. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2015 Nov ;73(5):S4–7.
2. Gold DA, Reeder VJ, Mahan MG, Hamzavi IH. The prevalence of metabolic syndrome in patients with hidradenitis suppurativa. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014 Apr;70(4):699–703.
3. Saunte DM, Boer J, Stratigos A, Szepietowski JC, Hamzavi I, Kim KH, et al. Diagnostic delay in hidradenitis suppurativa is a global problem. *Br J Dermatol*. 2015 Dec;173(6):1546–9.
4. Clerc H, Tavernier E, Giraudeau B, Bourdais-Sallot A, Samimi M, Abdo I, et al. Understanding the long diagnostic delay for hidradenitis suppurativa: a national survey among French general practitioners. *European Journal of Dermatology*. 2019 Jan 1;1(1).
5. C.-W.Yu C, Cook MG. Hidradenitis suppurativa: a disease of follicular epithelium, rather than apocrine glands. *British Journal of Dermatology*. 1990 Jun;122(6):763–9.
6. Laffert M von, Helmbold P, Wohlrab J, Fiedler E, Stadie V, Marsch WC. Hidradenitis suppurativa (acne inversa): early inflammatory events at terminal follicles and at interfollicular epidermis\*: Bi-located inflammation in HS. *Experimental Dermatology*. 2009 Jul 29 ;19(6):533–7.
7. Jain S, Sardana K, Garg VK, Sinha S. Hidradenitis suppurativa involving the preauricular region: an unusual location. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2012 Apr;78(2):229.
8. Syed ZU, Hamzavi IH. Atypical Hidradenitis Suppurativa Involving the Posterior Neck and Occiput. *Arch Dermatol*. 2011 Nov 1;147(11):1343–4.
9. Revuz J. Hidradenitis suppurativa. *Presse Med*. 2010 Dec;39(12):1254–64.
10. Revuz J. [Modifications to the Sartorius score and instructions for evaluating the severity of suppurative hidradenitis]. *Ann Dermatol Venereol*. 2007 Feb;134(2):173–4.
11. Zouboulis CC, Tzellos T, Kyrgidis A, Jemec GBE, Bechara FG, Giamarellos-Bourboulis EJ, et al. Development and validation of the International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System (IHS4), a novel dynamic scoring system to assess HS severity. *British Journal of Dermatology*. 2017 Nov ;177(5):1401–9.
12. Hessam S, Scholl L, Sand M, Schmitz L, Reitenbach S, Bechara FG. A Novel Severity Assessment Scoring System for Hidradenitis Suppurativa. *JAMA Dermatol*. 2018 Mar 1 ;154(3):330–5.
13. Cosmatos I, Matcho A, Weinstein R, Montgomery MO, Stang P. Analysis of patient claims data to determine the prevalence of hidradenitis suppurativa in the United States. *J Am Acad Dermatol*. 2013 Mar;68(3):412–9.



14. Huilaja L, Tiri H, Jokelainen J, Timonen M, Tasanen K. Patients with Hidradenitis Suppurativa Have a High Psychiatric Disease Burden: A Finnish Nationwide Registry Study. *J Invest Dermatol*. 2018 Jan;138(1):46–51.
15. Thorlacius L, Cohen AD, Gislason GH, Jemec GBE, Egeberg A. Increased Suicide Risk in Patients with Hidradenitis Suppurativa. *J Invest Dermatol*. 2018 Jan;138(1):52–7.
16. Mael-Ainin M, Senouci K. Maladie de Verneuil: un véritable défi thérapeutique. *Pan African Medical Journal*. 2014;17:316.
17. van Straalen KR, Schneider-Burrus S, Prens EP. Current and future treatment of hidradenitis suppurativa. *British Journal of Dermatology*. 2018 Jul 7; doi: 10.1111/bjd.16768
18. Robert E, Bodin F, Paul C, Konstantinou M-P, Gall Y, Grolleau J-L, et al. Non-surgical treatments for hidradenitis suppurativa: A systematic review. *Annales de Chirurgie Plastique Esthétique*. 2017 Aug;62(4):274–94.
19. von Laffert M, Stadie V, Wohlrab J, Marsch WC. Hidradenitis suppurativa/acne inversa: bilocated epithelial hyperplasia with very different sequelae. *Br J Dermatol*. 2011 Feb;164(2):367–71.
20. Kamp S, Fiehn AM, Stenderup K, Rosada C, Pakkenberg B, Kemp K, et al. Hidradenitis suppurativa: a disease of the absent sebaceous gland? Sebaceous gland number and volume are significantly reduced in uninvolved hair follicles from patients with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2011 May;164(5):1017–22.
21. Vossen ARJV, van der Zee HH, Prens EP. Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review Integrating Inflammatory Pathways Into a Cohesive Pathogenic Model. *Front Immunol*. 2018;9:2965.
22. Xiao X, He Y, Li C, Zhang X, Xu H, Wang B. Nicastrin mutations in familial acne inversa impact keratinocyte proliferation and differentiation through the Notch and phosphoinositide 3-kinase/AKT signalling pathways. *Br J Dermatol*. 2016 Mar;174(3):522–32.
23. Shi T-W, Bai N, Zhang J-A, Lu F, Chen X-B, Kong X-D, et al. Mutations in the  $\gamma$ -secretase genes PSEN1, PSENEN, and NCSTN in a family with acne inversa. *Eur J Dermatol*. 2018 Jun 1;28(3):374–6.
24. Blok JL, Li K, Brodmerkel C, Jonkman MF, Horváth B. Gene expression profiling of skin and blood in hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2016 Jun;174(6):1392–4.
25. Danby FW, Margesson LJ. Hidradenitis Suppurativa. *Dermatologic Clinics*. 2010 Oct ;28(4):779–93.
26. Cugno M, Borghi A, Marzano AV. PAPA, PASH and PAPASH Syndromes: Pathophysiology, Presentation and Treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2017 Aug;18(4):555–62.



27. Schlapbach C, Hänni T, Yawalkar N, Hunger RE. Expression of the IL-23/Th17 pathway in lesions of hidradenitis suppurativa. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2011 Oct;65(4):790–8.
28. Hessam S, Sand M, Gambichler T, Skrygan M, Rüddel I, Bechara FG. Interleukin-36 in hidradenitis suppurativa: evidence for a distinctive proinflammatory role and a key factor in the development of an inflammatory loop. *British Journal of Dermatology*. 2018 Mar;178(3):761–7.
29. van der Zee HH, de Ruiter L, van den Broecke DG, Dik WA, Laman JD, Prens EP. Elevated levels of tumour necrosis factor (TNF)- $\alpha$ , interleukin (IL)-1 $\beta$  and IL-10 in hidradenitis suppurativa skin: a rationale for targeting TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$ : Elevated TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and IL-10 in hidradenitis suppurativa. *British Journal of Dermatology*. 2011 Jun;164(6):1292–8.
30. Guillet A, Brocard A, Bach Ngohou K, Graveline N, Leloup A-G, Ali D, et al. Verneuil's disease, innate immunity and vitamin D: a pilot study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2015 Jul;29(7):1347–53.
31. Kromann CB, Deckers IE, Esmann S, Boer J, Prens EP, Jemec GBE. Risk factors, clinical course and long-term prognosis in hidradenitis suppurativa: a cross-sectional study. *Br J Dermatol*. 2014 Oct;171(4):819–24.
32. Grant M, Jerdan J, Merimee TJ. INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR-I MODULATES ENDOTHELIAL CELL CHEMOTAXIS. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1987 Aug ;65(2):370–1.
33. Botusan IR, Zheng X, Narayanan S, Grünler J, Sunkari VG, Calissendorff FS, et al. Deficiency of liver-derived insulin-like growth factor-I (IGF-I) does not interfere with the skin wound healing rate. *Slominski AT, editor. PLOS ONE*. 2018 Mar 13;13(3):e0193084.
34. de Souza LD, Vendrame CMV, de Jesus AR, Carvalho MDT, Magalhães AS, Schrieffer A, et al. Insulin-like growth factor-I serum levels and their biological effects on *Leishmania* isolates from different clinical forms of American tegumentary leishmaniasis. *Parasit Vectors*. 2016 11;9(1):335.
35. Berryman DE, Glad CAM, List EO, Johannsson G. The GH/IGF-1 axis in obesity: pathophysiology and therapeutic considerations. *Nat Rev Endocrinol*. 2013 Jun;9(6):346–56.



## Serment d'Hippocrate

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Je ferai tout pour soulager les souffrances.

Je ne prolongerai pas abusivement les agonies.

Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

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

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

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



UNIVERSITÉ DE NANTES

**Vu, le Président du Jury,**  
(tampon et signature)

Pr Brigitte Dréno

**Vu, le Directeur de Thèse,**  
(tampon et signature)

Pr Brigitte Dréno

**Vu, le Doyen de la Faculté,**

Professeuse Pascale JOLLIET



**Titre de Thèse : MALADIE DE VERNEUIL ET STATUT IGF1**

---

**RESUME**

La maladie de Verneuil est une affection chronique et récurrente dans laquelle le follicule pilo-sébacé et les glandes apocrines sont incriminés. L'IGF1 est un facteur de croissance systémique et endocrinien dont le statut est inconnu chez ces patients majoritairement en surpoids voire obèses. Ceci suggère une anomalie nutritionnelle associée à cette maladie. L'objectif de notre étude était de déterminer le statut IGF1 chez les patients atteints de maladie de Verneuil et son potentiel lien avec le profil clinique. 49% de notre cohorte présentait un déficit en IGF1. Ils étaient significativement plus jeunes (âge médian 29ans vs 36ans –  $p = 0,01$ ), avec une durée médiane de la maladie plus courte (5ans vs 11,5ans –  $p = 0,009$ ) et avec un indice de masse corporelle significativement plus élevé ( $32\text{kg/m}^2$  vs  $27\text{kg/m}^2$  -  $p = 0,02$ ). Il s'agit de la première étude s'intéressant au statut IGF1 des patients atteints de maladie de Verneuil. Ces résultats, qui doivent être confirmés par de nouvelles études prospectives avec une plus grande cohorte, pourraient constituer un premier pas vers de nouvelles approches thérapeutiques.

---

**MOTS-CLES**

Maladie de Verneuil, Hidradénite suppurée, Insuline Growth Factor 1