



HAL
open science

La maladie de Verneuil ou hidradénite suppurée influence-t'elle le pronostic de la maladie de Crohn ?

Louis-Marie Dumont

► To cite this version:

Louis-Marie Dumont. La maladie de Verneuil ou hidradénite suppurée influence-t'elle le pronostic de la maladie de Crohn ?. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01727078

HAL Id: dumas-01727078

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01727078>

Submitted on 8 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2017

N° 94

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

La maladie de Verneuil ou hidradénite suppurée influence-t-elle
le pronostic de la maladie de Crohn ?

Présentée et soutenue publiquement
le 13 juin 2017

Par

Louis-Marie DUMONT
Né le 18 juillet 1986 à Niort (79)

Dirigée par M. Le Professeur Philippe Seksik, PU-PH

Jury :

M. Le Professeur Philippe Marteau, PU-PH Président

Mme Le Docteur Sarah Guegan, PH

M. Le Docteur Aurélien Amiot, PH

Mme Le Docteur Émilie Sbidian, PH



Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

Remerciements

Aux membres du jury : Le professeur Philippe Marteau, le docteur Aurélien Amiot, le docteur Emilie Sbidian qui me font l'honneur de juger mon travail.

Au professeur Philippe Seksik et sa tranquille direction pendant cette thèse, au docteur Sarah Guegan pour son aide précieuse et son expertise du Verneuil, au Professeur Jacques Cosnes pour ses conseils, sa disponibilité et son aide indispensable pour les statistiques.

A l'équipe de réanimation de Louis Mourier qui m'a transmis le goût des soins intensifs et dont j'apprécie tout particulièrement la réflexion permanente sur les pratiques en réanimation : Les professeurs Didier Dreyfus et Jean-Damien Ricard, le docteur Damien Roux, les anciens chefs : Clément Leclaire, Sylvain Jean-Baptiste, Karim Ben Ahmed et toute l'équipe para-médicale.

A ma famille pour ... tout !

A mes amis qui m'ont fait grandir pendant toutes ces années

A mes co-internes qui m'ont soutenu et fait profiter pleinement de mon internat, à Tristan pour ses conseils avisés en statistiques.

ABREVIATIONS

HS : Hidradénite suppurée

MC : Maladie de Crohn

MICI : Maladie inflammatoire chronique de l'intestin

IS : Immunosuppresseurs

(Anti-)TNF : (Anti-) tumor necrosis factor alpha

HR : Hazard-ratio

OR : Odds-ratio

PSEN1 : presenilin-1

PSENEN : presenilin enhancer-2

NCSTN : nicastrine

ELOVL7 : ELOVL fatty acid elongase 7,

SULT1B1 : sulfotransferase family cytosolic 1b member 1

SULT1E1 : sulfotransferase family 1E member

NOD2 : nucleotide-binding oligomerization domain containing 2

Table des matières

REMERCIEMENTS	2
INTRODUCTION	6
1) LA MALADIE DE VERNEUIL OU HIDRADENITE SUPPUREE.....	6
2) LA MALADIE DE CROHN ET LES LESIONS ANO-PERINEALES	6
3) L'ASSOCIATION HIDRADENITE SUPPUREE ET MALADIE DE CROHN.....	7
MATERIEL ET METHODES.....	8
1) PATIENTS	8
2) RECUEIL DE DONNEES	8
3 ANALYSE STATISTIQUE	9
RESULTATS.....	10
1) INDIVIDUALISATION DES CAS DE MC AVEC HS DANS L'ENSEMBLE DES MC, PREVALENCE DE L'HS	10
DANS LA MC ET INCIDENCE DE L'HS	
2) COMPARAISON GENERALE DES PATIENTS MC ET HS AVEC LES PATIENTS MC SANS HS	11
3) DESCRIPTION DE L'HS	11
4) ANALYSE CAS-TEMOIN	13
A) COMPARAISON DES DEUX GROUPES (CAS-TEMOINS) AU DIAGNOSTIC	13
B) COMPARAISON DES DEVENIRS INDIVIDUELS AU TERME DU SUIVI ET ANALYSE DES PATIENTS-ANNEES.....	14
C) ESTIMATION DES RISQUES CUMULES D'EVENEMENTS PERTINENTS	15
D) RECHERCHE DES FACTEURS DE RISQUE DE STOMIE DEFINITIVE.....	16
5) ACTIVITE DE LA MALADIE DE CROHN EN FONCTION DES CARACTERISTIQUES DE L'HIDRADENITE SUPPUREE	17
A) EN FONCTION DU STADE HURLEY.....	17
B) EN FONCTION DU PHENOTYPE DE L'HIDRADENITE SUPPUREE	18
DISCUSSION	19
CONCLUSION.....	23
BIBLIOGRAPHIE.....	24
ANNEXE 1.....	28
ANNEXE 2.....	29
ANNEXE 3.....	30
ANNEXE 4.....	31

Introduction

1) La maladie de Verneuil ou hidradénite suppurée

L'hidradénite suppurée (HS) ou maladie de Verneuil, dont la prévalence est estimée de 0,05% à 4% (1) (2) de la population générale, est une maladie dermatologique inflammatoire, chronique et récidivante, localisée au niveau des aisselles, de l'aîne, des fesses et pli fessier et des seins. Elle touche surtout les individus de sexe féminin, obèses et tabagiques, avec un âge moyen de survenue de 22 ans. La classification de Hurley établit trois stades de sévérité, I étant le moins sévère et III le plus sévère (Annexe 1). Elle permet aussi de guider le traitement. Plus récemment, Canoui-Poitrine et al (3) ont défini une classification phénotypique relevant trois présentations, classiques, folliculaires et glutéales, (Annexe 2), qui doit être cependant confirmée par d'autres études. Le traitement de première intention de l'HS est médicamenteux avec une large place de la multi-antibiothérapie, et une part croissante des biothérapies type anti-TNF alpha. Elle n'est cependant curable que par la chirurgie, qui consiste en une exérèse large des plis atteints. Son impact sur la qualité de vie est l'un des plus importants des maladies dermatologiques (4) (5).

2) La maladie de Crohn et les lésion ano-périnéales

La maladie de Crohn (MC), qui appartient à la catégorie des maladies inflammatoires chroniques intestinales, peut toucher l'ensemble du tube digestif dont notamment la région ano-périnéale qui constitue une de ses atteintes les plus redoutées. Les lésions ano-périnéales au diagnostic sont un critère de mauvais pronostic (6) et elles impactent fortement la qualité de vie. Elles sont définies comme primaires lorsqu'elles sont directement liées à l'activité inflammatoire de la MC (pseudo-marisques, pseudo-fissures et ulcérations) et comme secondaires après évolution, avec une participation notamment de type 'infectieux' (abcès puis fistules simples ou complexes, sténoses) (7) (8). Leur physiopathologie exacte est encore

mal comprise. Les abcès et fistules anales peuvent être soit d'origine non inflammatoire, proche alors des classiques fistules crypto-glandulaires non associées à la MC, soit secondaires à une inflammation transmurale, volontiers ulcérée. Ces ulcères perforants du canal anal ou du bas rectum conduisent à des abcès dont le drainage naturel va conduire à la fistule périanale ou recto-vaginale. Le diagnostic de ces lésions s'est nettement amélioré avec l'avènement de l'IRM pelvienne qui est maintenant recommandée en première intention (9). En l'absence de sténose, l'écho-endo-anales est une bonne alternative. La fiabilité du diagnostic est augmentée lorsque ces examens sont couplés à un examen clinique sous anesthésie générale qui permet une chirurgie concomitante (10). Le traitement des LAP est double, médical avec un rôle majeur des anti-TNF pour les fistules (11) et chirurgical, souvent en plusieurs temps.

3) L'association hidradénite suppurée et maladie de Crohn

La MC présente aussi de nombreuses manifestations extra-intestinales. Parmi elles, des manifestations cutanées comme le pyoderma gangrenosum, l'érythème noueux et l'aphtose buccale.

Plus récemment l'association de l'HS avec la MC a fait l'objet de cas cliniques puis de petites études de cohorte. Néanmoins ces études ne permettent pas, pour l'instant, d'évaluer le retentissement de l'association sur le pronostic de la MC. Par ailleurs, les lésions de localisation périnéales de l'HS qui ont facilement pu être confondues avec les lésions ano-périnéales de la MC sont maintenant plus facilement différenciables compte tenu de l'amélioration des moyens diagnostiques et de la collaboration des gastro-entérologues avec les dermatologues. Les données épidémiologiques obtenues sont ainsi plus fiables.

Cette étude a donc pour objectif d'explorer si la MC associée à l'HS a une gravité particulière et si cette gravité est corrélée à celle de l'HS.

Matériel et méthodes

1) Patients :

Le registre utilisé était le registre MICISTA du service de gastro-entérologie de l'hôpital Saint-Antoine à Paris, dans lequel sont enregistrés de façon ambispective depuis 1995 les données concernant les patients atteints de maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI), les antécédents étant colligés de façon rétrospective et les événements concernant la MC après inclusion de façon prospective. Les patients ont été sélectionnés sur une période du 1er janvier 2003 au 31 décembre 2016 afin d'obtenir une relative homogénéité en terme de prise en charge, notamment vis-à-vis des anti-TNF.

Dans cette cohorte les cas de maladie de Crohn étaient diagnostiqués par des hépato-gastro-entérologues selon les critères cliniques, endoscopiques et histologiques de Lennard-Jones (12). Le registre MICISTA prenant en compte les pathologies associées à la MICI, les patients présentant une HS associée à la maladie de Crohn ont été repérés dans ce registre. Ils ont ensuite été confirmés par lecture du dossier médical et examen clinique par un dermatologue en utilisant les critères diagnostiques européens (13) puis décrits. Les témoins de l'analyse par appariement sont eux aussi issus de la cohorte MICISTA durant la même période. Ils ont été appariés aux cas selon les critères cliniques définis dans l'analyse statistique.

2) Recueil de données :

Pour la MC le registre MICISTA inclut des données démographiques, des facteurs de risque environnementaux, le phénotype cumulatif de la maladie et son comportement selon la classification de Montréal (14) (Annexe 3), l'activité de la maladie, l'exposition aux traitements médicamenteux et chirurgicaux sur une base annuelle.

Pour l'HS les données étaient uniquement issues des données du dossier médical et de l'examen clinique par un dermatologue. Elles concernaient l'âge au diagnostic, le stade Hurley (Annexe 1) et le phénotype selon Canoui-Poitrine (3) (Annexe 2), les antécédents

familiaux, les pathologies dermatologiques associées, les traitements médicamenteux et chirurgicaux de l'HS.

3) **Analyse statistique** :

Il s'agit d'une étude de cohorte, rétrospective, cas-témoin, mono-centrique.

Les variables continues sont exprimées en médiane et espace interquartile (EIQ), les variables discrètes sont exprimées en pourcentage. Les comparaisons des variables sont réalisées avec les tests du Chi-2 et de Fisher en fonction du nombre de variables. Le seuil de significativité statistique était $p < 0.05$.

Nous avons d'abord effectué une étude de la prévalence dans la population MICISTA. Les deux groupes étant trop déséquilibrés en terme d'effectif et en caractéristiques majeures (sexe, âge, phénotype) pour affiner les comparaisons, nous avons appariés les cas MC et HS avec des témoins MC sans HS (ratio un cas pour quatre témoins). Les variables d'appariement étaient le sexe, la date de naissance (boîtes de 5 ans), la date du diagnostic de la MC (boîtes de 5 ans), la présence de lésions ano-périnéales (LAP) au diagnostic et la qualité du suivi.

Les données recueillies étaient ensuite classées pour une analyse en patients-années avec une comparaison par méthode du Chi-2 en fonction des années actives, des années avec hospitalisation, des années avec chirurgie abdominale, des années sans corticoïde ni immunosuppresseur (IS), des années avec corticoïdes sans IS, des années avec IS sans anti-TNF et des années avec anti-TNF avec ou sans IS.

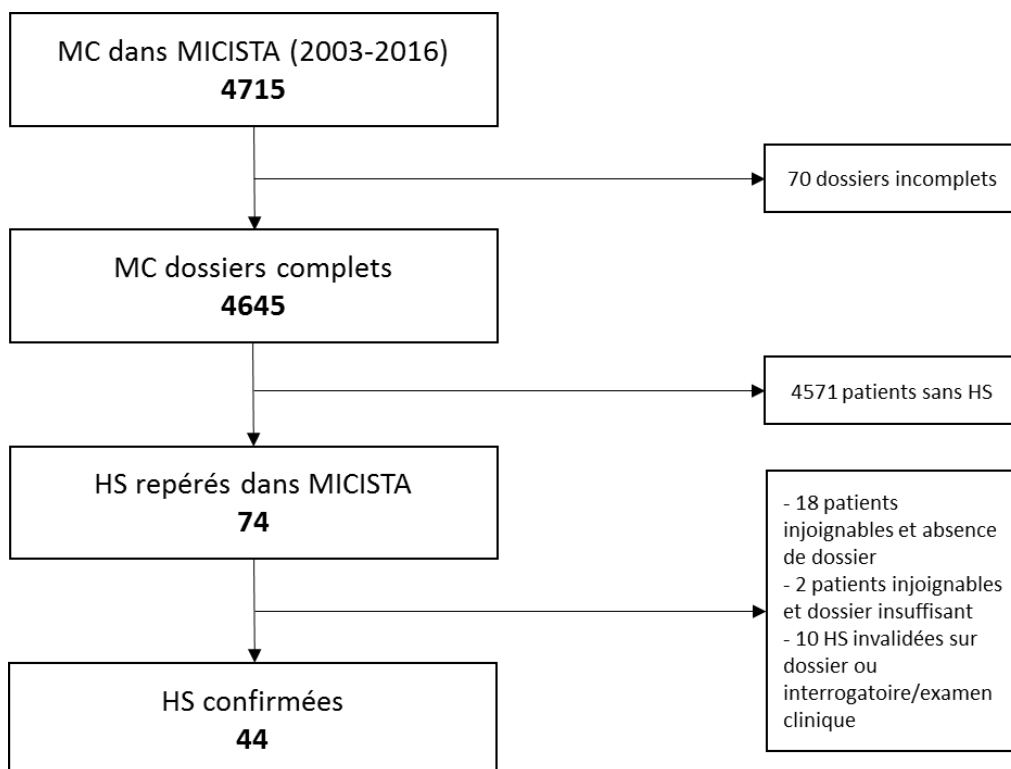
Nous avons alors comparé dans les deux groupes, par calculs actuariels Kaplan Meier des risques cumulés d'événements pertinents et calcul du Hazard Ratio par log-rank, le recours aux immunosuppresseurs ou aux anti-TNF à 10 et 5 ans, la survie à 10 ans sans résection intestinale, sans chirurgie des LAP, sans sténose intestinale (B2), sans perforation intestinale (B3), sans fistule ou abcès périnéal et la survie à 10 ans avec stomie définitive.

Une analyse uni (Log-Rank) puis multivariée (modèle de Cox pour les $p < 0,10$ de l'analyse univariée) dans toute la cohorte (cas et témoins) des risques de stomies définitive a été secondairement réalisée.

Résultats

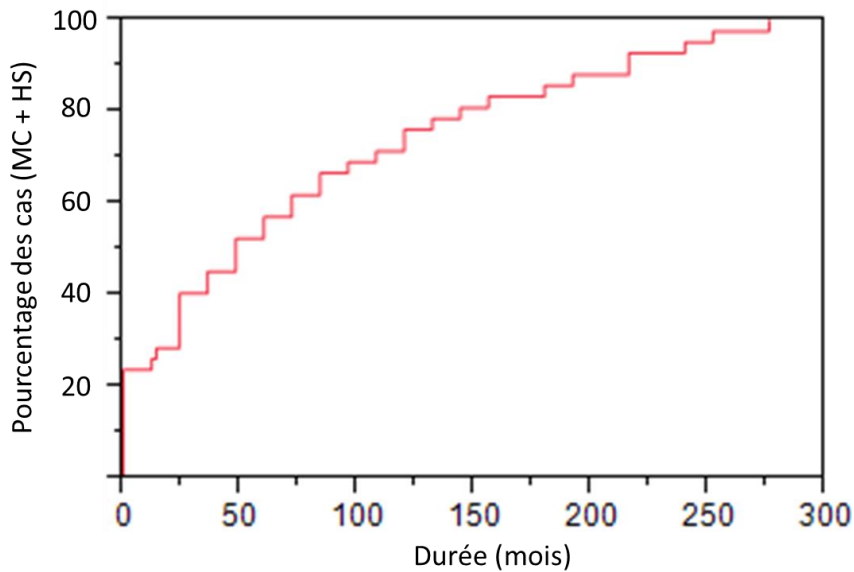
1) Individualisation des cas de MC avec HS dans l'ensemble des MC, prévalence de l'HS dans la MC et incidence de l'HS

Figure 1 : Diagramme de flux



La prévalence de l'HS dans la population MC de 4645 patients atteints de MC vus entre 2003 et 2016 peut ainsi être estimée entre 0,95% (44/4645) et 1,58% (74/4675).

Figure 2 : Incidence cumulée de l'HS au cours du temps



2) Comparaison générale des patients MC et HS avec les patients MC sans HS :

Si on compare les 44 MC avec HS aux 4601 MC sans HS, on peut noter comme différences essentielles un âge plus jeune au diagnostic, une atteinte plus fréquente du côlon (84% vs. 60%), la présence deux fois plus fréquente de LAP au cours de l'évolution, une activité plus fréquente de la MC malgré un traitement plus important. Il n'y avait pas d'autre différence significative observée (Annexe 4).

3) Description de l'HS :

L'âge moyen de survenue de l'HS était de 25,5 ans. Une grande partie (72%) des patients présentait une atteinte axillaire et la moitié une atteinte périnéale. L'HS était sévère avec 80% des patients présentant un stade Hurley II-III. 84% avaient eu recours aux antibiotiques (dont 43% à plus de 3 molécules différentes) et 73% au moins une fois à la chirurgie. Le phénotype selon Canoui-Poittrine était surtout glutéal (43%) et classique (39%) puis folliculaire (18%). Peu de patients présentaient d'antécédents familiaux d'HS (13%). La MC était majoritairement diagnostiquée avant l'HS avec une médiane de 9 années. Vingt-sept pourcents des patients présentaient une triple association MC – HS – psoriasis (Tableau 1)

Tableau 1 : Caractéristiques de l'HS

Nombre de patients	44
Age médian en années au diagnostic [IQR]	24,5 [19-33]
Durée médiane d'évolution de l'HS [IQR]	9,5 [4-17]
BMI moyen (écart-type)	23,2 (+/- 4,7)
Statut tabagique	n %
- Non-tabagique	12 27
- Actif	28 64
- Sevré	4 9
Nombre MC avant HS	29 67%
Médiane en année entre les deux diagnostics [IQR]	9 [5,25-12,75]
Nombre HS avant MC.	13 30%
Médiane en année entre les deux diagnostics [IQR]	5 [2,75-11,75]
Localisation :	n %
- Axillaire	32 72
- Mammaire	11 25
- Inguinale	10 23
- Fesses	16 36
- Aine	17 39
- Périnéale	22 50
- Cuisses	4 9
- Cou	3 7
- Génitale	13 30
Stade de gravité :	n %
- Hurley I	9 21
- Hurley II	22 50
- Hurley III	13 30
Phénotype :	n %
- Classique	17 39
- Folliculaire	8 18
- Glutéal	19 43
Antécédents familiaux de maladie de Verneuil	6 13%
Psoriasis	12 27%
Utilisation d'ATB pour la maladie de Verneuil	37 84%
- > 3 molécules différentes	19 43%
Recours à la chirurgie pour la maladie de Verneuil	32 73%
Recours aux anti-TNF pendant la maladie de Verneuil	35 80%

4) Analyse cas-témoïn

a) Comparaison des 2 groupes (cas-témoïn) au diagnostic

Comme attendu, les 2 groupes sont identiques pour ce qui concerne les variables d'appariement, mais on remarque que le groupe HS + MC contient un peu plus de fumeurs (59% vs 40%, $p = 0,38$) et des patients ayant un niveau socio-économique plus faible (14 % des cas avec un niveau socio-économique élevé contre 33% chez les témoïn, $p = 0,21$) (Tableau 2). Au terme du suivi, les patients du groupe HS + MC étaient plus nombreux à avoir reçu des anti-TNF (82% vs 56%, $p = 0,002$) et à avoir été mis en stomie définitive (21% vs 5%, $p < 0,001$) (Tableau 2 bis).

Tableau 2 : Variables d'appariement et caractéristiques des patients au diagnostic

	HS + MC (n=44)	MC témoïn (n=176)	Valeur p
Hommes	13	52	-
Age au diagnostic	21 16-27	22 17-28	NS
Diagnostic > 1999	26 59%	104 59%	-
LAP dans l'histoire	36 82%	144 82%	-
Suivi régulier (vu >1 fois par an)	33 75%	133 76%	-
Durée du suivi	166 108-285	158 107-256	NS
Autres comparaisons (non prises en compte dans l'appariement) :			
Montréal L1/L2/L3/L4 exclusif	7/15/22/0	57/55/63/1	0,075
Montréal B1/B2/B3	27/8/9	96/31/49	0,600
Tabac	26 59%	71 40%	0,038
Niveau socio-économique élevé	6/44 14%	56/171 33%	0,021

Tableau 2 bis : Caractéristiques des patients au terme du suivi

	HS + MC (n=44)	MC témoïn (n=176)	Valeur p
Immuno-supresseurs	40 91%	153 87%	0,472
Stomie définitive	9 21%	8 5%	<0,001
Chirurgie	25 57%	109 62%	0,534
Anti-TNF	36 82%	100 56%	0,002

b) Comparaison des devenir individuels au terme du suivi et analyse des patients-années

Il y avait 629 patients-années évalués dans le Groupe MC + HS et 2389 dans le Groupe témoins.

La MC associée à l'HS était plus active (56% vs 40 %, $p < 0,001$) et associée à plus d'années avec hospitalisation (21% vs 13%, $p < 0,001$) ainsi qu'à un traitement plus important par anti-TNF (39% années avec anti-TNF vs 23 %, $p < 0,001$). En revanche, on notait un recours moins important au IS classiques (19 % vs 34%, $p < 0,001$). On ne notait pas de différence en termes de patients-années pour chirurgie abdominale (4,6% vs 4,1%, $p = 0,69$) (Tableau 3).

Tableau 3 : Devenir en patient-années des appariés cas-témoins

	MC + HS	MC témoins	Valeur p
Nb patients-années	629	2389	
Années actives (code >1)	354 56%	961 40%	<0,001
Années avec hospitalisation (code>3)	131 21%	320 13%	<0,001
Années avec chirurgie abdominale (code 5)	29 4,6%	99 4,1%	0,690
Années sans corticoïdes ni IS (code 0-1)	204/628 32%	770/2357 33%	1,000
Années avec corticoïdes sans IS (code 2-3)	53 8,4%	214 9,1%	0,670
Années avec IS sans aTNF (code 4)	117 19%	811 34%	<0,001
Années avec aTNF avec ou sans IS (code 5)	246 39%	536 23%	<0,001
Années avec autres traitements biologiques avec ou sans IS (code 6)	8 1,3%	26 1,1%	0,890

La présence de LAP pourrait expliquer en partie les résultats. En effet, si l'on analyse le sous-groupe de 8 patients indemnes de LAP, il n'y avait plus de différence d'années actives entre les cas et les témoins alors même que les cas recevaient un traitement plus léger (à l'exception des anti-TNF) (Tableau 3 bis).

Tableau 3 bis : Devenir en patient-années des appariés cas-témoins en sélectionnant les patients indemnes de LAP

	MC + HS	MC témoins	Valeur p
Nombre de patients-années	119	390	
Années actives (code >1)	35 29%	131 34%	0,460
Années avec hospitalisation (code>3)	16 13%	32 8%	0,130
Années avec chirurgie abdominale (code 5)	6 5,0%	14 5,0%	0,650
Années sans corticoïdes ni IS (code 0-1)	50/119 42%	93/385 24%	<0,001
Années avec corticoïdes sans IS (code 2-3)	7 6%	42 11%	0,150
Années avec IS sans aTNF (code 4)	26 21%	193 50%	< 0,001
Années avec aTNF avec ou sans IS (code 5)	35 29%	57 15%	< 0,001
Années avec autre biologique avec ou sans IS (code 6)	1 1%	0	

c) Estimation des risques cumulés d'événements pertinents :

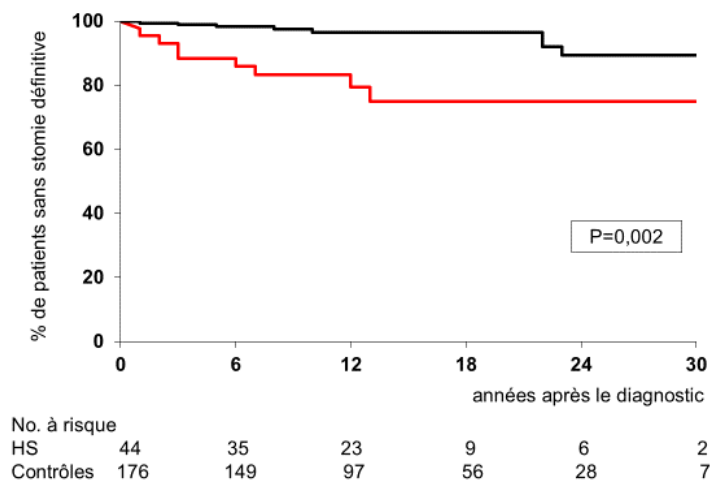
Les évènements pertinents considérées étaient : l'apparition d'une sténose, d'une perforation intestinale, le recours à une résection intestinale (étendue avec PSHI > 50), stomie définitive, fistule ou abcès péri-anal, recours aux IS et aux anti-TNF.

La seule différence significative concernait le risque de stomie définitive à 10 ans qui était de 16,8% (7,5-33,3) dans le groupe des cas contre 2,5% (0,8-7,4) dans le groupe témoins (p = 0,002) (Figure 3). Il n'y avait pas de différence significative concernant le risque à 10 ans de résection intestinale, de résection étendue, d'être placé sous immunosuppresseurs ou anti-TNF, le risque de sténose intestinale, de perforation intestinale, de fistule ou abcès de localisation péri-anale. Cette dernière comparaison était effectuée dans 2 groupes appariés pour l'absence ou la présence de LAP au cours de l'histoire de la maladie (Tableau 4).

Tableau 4 : Calcul actuariel Kaplan-Meier des risques cumulés d'événements pertinents

Survie à 10 ans :	MC + HS	MC témoins	Odds Ratio	Log Rank
Sans résection intestinale	49,1% (33,0-65,5)	53,7% (44,1-62,9)	-	p = 0,410
Sans résection étendue	69,0% (52,1-82,0)	75,8% (66,6-83,1)	-	p = 0,068
Sans IS ou anti-TNF				p = 0,190
- à 10 ans	12,7% (5,6-26,5)	18,2% (12,7-25,4)	-	
- à 5 ans	23,9% (13,9-37,9)	34,4% (27,6-41,9)	-	
Avec stomie définitive	16,8% (7,5-33,3)	2,5% (0,8-7,4)	2,938	p = 0,002
Sans sténose intestinale	82,2% (66,0-91,7)	80,7% (72,2-87,0)	-	p = 0,410
Sans perforation intestinale	75,1% (58,3-86,6)	74,3% (65,6-81,4)	-	p = 0,440
Sans fistule ou abcès périanal	64,4% (47,0-76,2)	57,5% (49,1-64,6)	-	p = 0,158

Figure 3 : Risque de stomie définitive



d) Recherche des facteurs de risque de stomie définitive.

Les facteurs de risque de mise en stomie définitive retenus après analyse uni puis multivarié confirment l'importance de l'HS avec un risque significatif multiplié par 6 [HR = 6,29 ; IC 95% (2,30-38,33) p < 0,001]. La localisation L2 selon Montréal et la survenue de manifestations extra-digestives au cours de l'histoire de la MC ressortaient aussi comme facteur de risque indépendants avec des HR respectifs de 6,28 [IC 95% (2,15-18,36) p<0,001] et 3,28 [IC 95% (1,21-18,36) p= 0,017] (Tableaux 5 et 6).

Tableau 5 : Analyse univariée (Log-rank) des facteurs de risque de stomie définitive

Variable	Valeur p
Sexe masculin	0,910
Age < 17 ans au diagnostic	0,558
Age < 40 ans au diagnostic	0,196
Diagnostic après l'année 2000	0,202
ATCD familial de MC	0,262
Tabac	0,356
Survenue de manifestations extra-digestives au cours de l'histoire de la MC	0,022
Atteinte rectale	0,045
Lésions ano-périnéales	0,876
Profession supérieure	0,713
HS	<0,001
Classification de Montréal	
- L2 vs L1+L3	<0,001
- B1 vs B2+B3	0,015

Tableau 6 : Analyse multivariée selon le modèle de Cox des facteurs de risque de stomie définitive

Variable	Hazard ratios (IC 95%)	Valeur p
Survenue de manifestations extra-digestives au cours de l'histoire de la MC	3,281 (1,210-18,360)	0,017
Atteinte rectale	1,076 (0,342-3,388)	0,898
HS	6,191 (2,297-38,326)	<0,001
Localisation L2	6,279 (2,148-18,360)	<0,001
Comportement B1	0,403 (0,115-1,414)	0,147

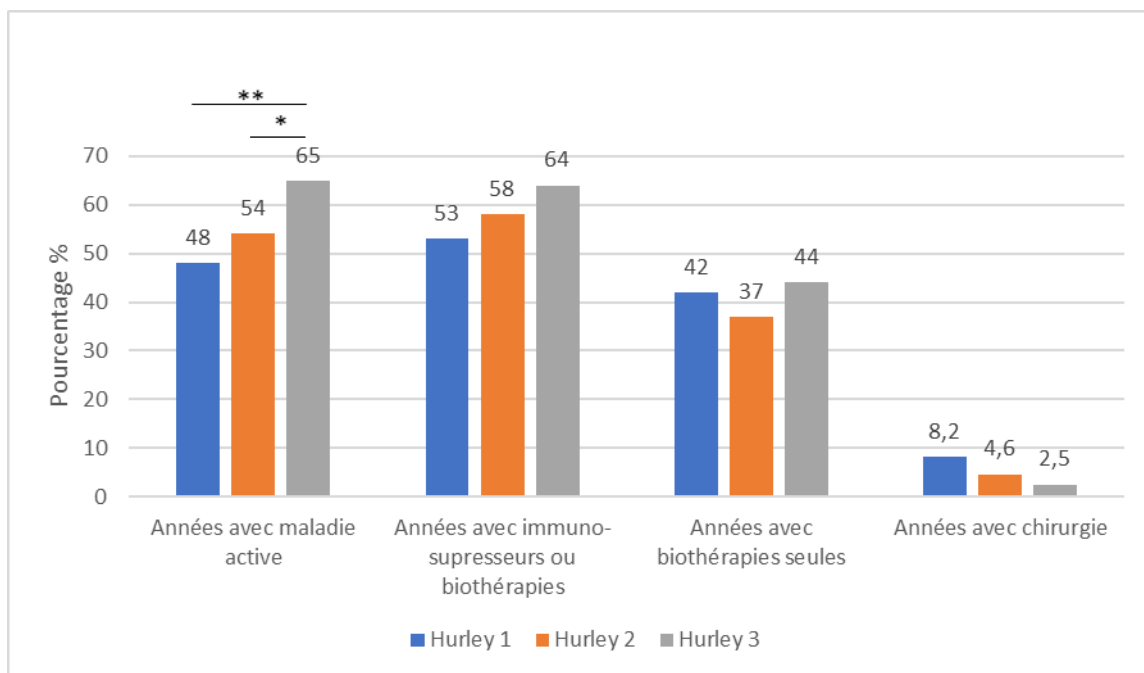
5) Activité de la maladie de Crohn en fonction des caractéristiques de l'hidradénite suppurée.

a) En fonction du stade Hurley

La seule différence significative concernait l'analyse des années avec maladie active. Le stade III était associée à une maladie de Crohn plus active par rapport au stade I (respectivement 65% vs 48 %, $p = 0,003$) et par rapport au stade II (respectivement 65% vs 54%, $p = 0,02$).

Il n'y avait pas de différence significative par rapport au stade Hurley pour les autres catégories d'analyse, à savoir les années avec immunosuppresseurs ou biothérapies, les années avec biothérapies seules et les années avec chirurgie (Figure 4).

Figure 4 : Activité de la MC en fonction du stade Hurley de l'HS



* $p = 0,02$ ** $p = 0,003$

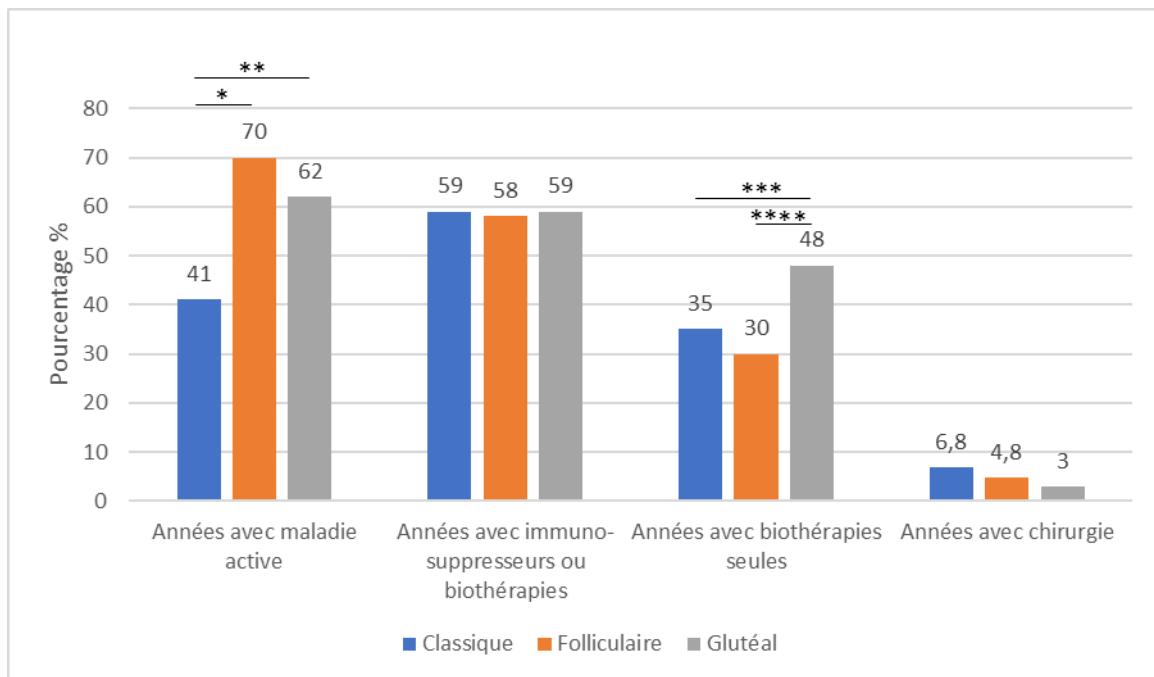
b) En fonction du phénotype de l'hydradénite suppurée. :

Pour l'analyse des années avec maladie active, les phénotypes glutéal et folliculaire étaient associés à une maladie de Crohn plus active que le phénotype classique (respectivement 62% vs 41%, $p < 0,001$ et 70% vs 41%, $p < 0,001$).

Pour l'analyse des années avec biothérapies seules, le phénotype glutéal était associé à une maladie de Crohn nécessitant plus de biothérapie que le phénotype folliculaire (respectivement 48% vs 30%, $p = 0,030$) et que le phénotype classique (respectivement 48% vs 35%, $p = 0,001$).

Il n'y avait pas de différence significative en fonction du phénotype pour les années avec immunosuppresseurs ou biothérapie et pour les années avec biothérapie (Figure 5).

Figure 5 : Activité de la MC en fonction du phénotype de l'HS



* $p < 0,001$ ** $p < 0,001$ *** $p = 0,076$ **** $p = 0,030$

Discussion

Notre étude montre que la MC associée à l'HS est plus active, qu'elle nécessite plus de traitement par anti-TNF et qu'elle aboutit à un risque de stomie définitive plus élevé. La gravité de la MC semble en partie être liée à celle de l'HS avec l'association des stades Hurley III à une activité plus importante de la MC par rapport aux stades I et II. Elle semble aussi liée au phénotype selon Canoui-Poitrine avec une MC plus active dans les formes glutéales et folliculaires par rapport aux formes classiques.

On note que si dans l'ensemble la MC associée à l'HS est donc plus active, et ce malgré un traitement plus lourd, cette gravité particulière ne concerne pas les complications abdominales nécessitant la chirurgie, ce qui suggère que la différence porte sur la maladie ano-périnéale. Par exemple, la différence observée dans les années avec hospitalisation et non dans les années avec chirurgie abdominale s'explique très probablement par les hospitalisations pour LAP compliquée. Cette interprétation est confortée par l'absence de différence concernant l'activité de la MC dans le sous-groupe des 8 patients indemnes de LAP, alors même que les patients HS+MC recevaient un traitement plus léger (à l'exception des anti-TNF). Le fait que les patients HS de ce sous-groupe soient moins traités par corticoïdes et immunosuppresseurs mais plus par anti-TNF peut être lié à l'utilisation des anti-TNF pour l'HS et non pour la MC, ou par un phénotype plus volontiers fistulisant dans les formes associant HS et MC.

Les limites de cette étude sont d'abord liées à son caractère rétrospectif, mono-centrique et aux biais inhérents à cette méthodologie. Les patients sont tous issus du même centre tertiaire pour les MICI avec les mêmes schémas thérapeutiques et donc peuvent manquer de représentativité par rapport au reste de la population. Le statut de centre tertiaire entraîne aussi une sélection initiale de patients plus graves. Cette cohorte est celle d'un service de gastro-entérologie, non spécialisé dans le diagnostic et le traitement de l'HS. Certains cas, les moins graves (Hurley I), ont donc pu être ignorés ou leur diagnostic retardé. On remarque notamment que dans une étude issue d'un centre de dermatologie (15), la proportion des Hurley I était supérieure avec 33% contre 21% dans notre étude. On peut cependant supposer que ce biais de sélection n'existait pas concernant le traitement, la plupart des cas étant ensuite adressés à un dermatologue spécialisé dans l'HS. Malgré les progrès décrits dans l'introduction, la discrimination entre les LAP associées à la MC et les atteintes ano-

périnéales de l'HS (16) peut rester difficile. Il est possible que certaines formes aient été confondues avec à la clef une sur ou une sous-évaluation de l'HS ano-périnéale. L'apport de la radiologie pourrait à l'avenir être intéressant avec notamment une étude récente (17) qui proposait des critères IRM (caractère postérieur et bilatéral de l'atteinte, absence d'épaississement de la paroi rectale) qui aideraient à déterminer la maladie spécifique dans ces cas difficiles. Enfin, pour ce qui est des méthodes d'évaluation, notre définition d'activité de la maladie n'est pas basée sur le CDAI mais reste cependant cohérente par rapport à celui-ci et assez pragmatique. Elle est définie par un score allant de 0 à 8 (Annexe 5) qui a déjà été utilisée dans d'autres études (18) (19).

A notre connaissance, il s'agit de la seule étude cas-témoins réalisée sur l'association MC et HS, et de la plus grande avec des critères diagnostiques robustes. En effet le diagnostic de la MC était réalisé sur des critères cliniques, endoscopiques et histologiques et validé par une équipe experte. Le diagnostic de l'HS a été posé sur des critères cliniques avec une évaluation dédiée par un dermatologue ce qui en fait des diagnostics de certitude. Nous sommes aussi les premiers à montrer que la MC associée à l'HS entraîne un risque de stomie définitive significativement plus élevé avec un Hazard Ratio à 6,3 (2,30-38,33) en analyse multivariée, ce qui constitue un critère de jugement robuste de gravité de la MC.

L'HS, lorsqu'elle est associée à la MC, a fait l'objet de nombreux cas rapportés depuis 1991 (20), et d'études de cohortes plus récentes à partir de 2015 (21) (22) (23) (24) (25) (26). Ces études de cohortes sont de moins bonne qualité méthodologique que la nôtre puisqu'elles comportent soit un nombre de cas plus faible, soit des diagnostics basés sur de simples questionnaires. Comparée aux autres études du même type (21) (22) (26) notre étude retrouve un nombre deux fois plus important de LAP associées ainsi qu'un stade Hurley plus élevé que les études de HS en population générale. Nos patients étaient aussi plus volontiers de sexe féminin et tabagiques. Notre chiffre estimé de prévalence de l'HS dans la MC était semblable à celle de la population générale française estimée par Revuz et al et chiffrée à 1% (27). De façon intéressante, l'HS de nos patients semble nettement plus sévère que celle d'une série de population générale de 302 patients d'un centre de référence français (27) ou le stade III de Hurley représentait 3,9% des cas contre 30% pour notre étude. Dans les autres pays, le stade III représente entre 2,2% chez 268 patients au Etats-Unis (28), 13% au Danemark chez 836 patients (29) et 28,9% chez 80 patients (30) d'une série rétrospective au Canada.

Cette gravité peut être expliquée par un biais de sélection (les gastro-entérologues ne reconnaissant pas les formes de stade I) ou peut être le reflet d'une sévérité accrue de l'HS

chez des sujets présentant un terrain inflammatoire important, dont témoigne l'association des deux pathologies.

La cause de cette association est encore très mal comprise. Cependant, les deux pathologies présentent des similarités. Dans les deux cas, il semble qu'il y ait une réaction immunitaire inadaptée à des bactéries commensales chez des sujets prédisposés (31). On observe, de plus, le même type de réponse inflammatoire dans la MC et l'HS avec un profil de type Th17/IL23 (32) (33). Pour ce qui est de la flore commensale, les patients avec une HS ont au niveau cutané une proportion inhabituelle de *Staphylococcus aureus* et de *S. coagulase negative* (34). En fonction du stade Hurley cette flore change avec pour le stade I une composante monomicrobienne de *S. coagulase negative* et dans les stades II et III un mélange polymicrobien (anaérobies dont *Actinomyces* et *Streptococcus milleri*) (35). Le microbiote intestinal des patients MC est quant à lui anormalement pauvre et peu varié, avec notamment un déficit en *Faecalibacterium prausnitzii*, connu pour ses propriétés anti-inflammatoires (36) (37) (38). Dans les deux pathologies, un terrain génétique spécifique a été mis en évidence avec pour la MC l'importance du gène nucleotide-binding oligomerization domain containing 2 (NOD2) (39) (40) intervenant dans la reconnaissance de motifs du peptidoglycane issus du microbiote intestinal bactérien (41). Dans l'HS, il existe jusqu'à 40% de formes familiales (42) et le rôle possible de certains loci de susceptibilité comme presenilin-1 (PSEN1), presenilin enhancer-2 (PSENEN) et nicastrine (NCSTN) qui inactivent le complexe enzymatique gamma-sécrétase entraînant alors une kératinisation aberrante (42) (43) (44). Une étude récente suggérait une fréquence plus importante des gènes ELOVL fatty acid elongase 7 (ELOVL7), sulfotransférase family cytosolic 1b member 1 (SULT1B1) et sulfotransférase family 1E member (SULT1E1) dans les HS associées aux MC (25). Ces derniers gènes permettent la sulfo-conjugaison de certaines hormones dont les œstrogènes qui sembleraient jouer un rôle protecteur vis-à-vis de l'HS (45). Enfin, le tabac favoriserait la survenue de deux pathologies avec un Odds Ratio de 1,97 (IC 95% : 1,21-2,01) pour la MC (46) et de 12,55 (IC 95% : 8,58-18,38) pour l'HS (27). Les effets du tabac sur les deux maladies diffèrent cependant en partie avec une modification de la flore intestinale (47) et vasoconstriction de la micro-circulation mésentérique pour la MC (28), et une hyperactivation des glandes sudoripares et sur-expression du TNF-alpha par les kératinocytes pour l'HS (48). L'étude physiopathologique centrée sur la génétique et l'activation des voies de l'inflammation chez les MC et les HS pourraient permettre de classer les patients. On pourrait imaginer qu'à partir des formes cliniques les plus graves, une association basée sur des traits physiopathologiques

communs pourrait permettre *in fine* de mieux prédire les risques évolutifs et de choisir les traitements les plus actifs.

Conclusion

Nous avons donc montré, dans cette étude cas-témoins, mono-centrique, que l'hidradénite suppurée (HS) associée à la maladie de Crohn (MC) aggrave cette dernière avec un risque de stomie définitive plus élevé malgré un recours plus important aux anti-TNF. L'HS est dans notre étude un facteur de risque indépendant de stomie définitive, évènement majeur et redouté des patients atteints de MC. Il semble que ce soit l'HS dans sa forme la plus sévère (Hurley III) et de localisation glutéale qui confèrent ce sur-risque. Les anti-TNF ont récemment été évalués dans l'HS à travers un essai randomisé de plus de 600 patients ayant testé l'adalimumab (40 mg/semaine) contre placebo et qui montrait une réponse clinique à 12 semaines supérieur au placebo (delta d'environ 40%) (49). S'ils sont efficaces contre l'HS, il est possible qu'en cas d'association avec la MC, les schémas thérapeutiques d'anti-TNF soient mis en défaut du fait d'une utilisation trop tardive ou d'une charge inflammatoire trop importante. Pour avancer dans la prise en charge de ces patients ayant une double pathologie inflammatoire, une étude interventionnelle serait souhaitable en ciblant une population de patients atteints de MC et ayant une HS sévère (Hurley III).

BIBLIOGRAPHIE

1. 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.
2. Jemec GBE, Revuz J, Leyden JJ, editors. *Hidradenitis Suppurativa* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2006 [cited 2017 May 12]. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-540-33101-8>
3. Canoui-Poittrine F, Le Thuaut A, Revuz JE, Viallette C, Gabison G, Poli F, et al. Identification of Three Hidradenitis Suppurativa Phenotypes: Latent Class Analysis of a Cross-Sectional Study. *J Invest Dermatol*. 2013 Jun;133(6):1506–11.
4. Wolkenstein P, Loundou A, Barrau K, Auquier P, Revuz J. Quality of life impairment in hidradenitis suppurativa: A study of 61 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2007 Apr;56(4):621–3.
5. Matusiak Ł, Bieniek A, Szepietowski JC. Hidradenitis suppurativa markedly decreases quality of life and professional activity. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Apr;62(4):706–708.e1.
6. Beaugerie L, Seksik P, Nion–Larmurier I, Gendre J, Cosnes J. Predictors of Crohn’s Disease. *Gastroenterology*. 2006 Mar;130(3):650–6.
7. Hughes LE. Surgical Pathology and Management of Anorectal Crohn’s Disease. *J R Soc Med*. 1978 Sep;71(9):644–51.
8. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Perianal Crohn’s disease: Classification and clinical evaluation. *Dig Liver Dis*. 2007 Oct;39(10):959–62.
9. Gionchetti P, Dignass A, Danese S, Magro Dias FJ, Rogler G, Lakatos PL, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn’s Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations. *J Crohns Colitis*. 2017 Feb;11(2):135–49.
10. Tang LY, Rawsthorne P, Bernstein CN. Are Perineal and Luminal Fistulas Associated in Crohn’s Disease? A Population-Based Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006 Sep;4(9):1130–4.
11. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezaand RA, et al. Infliximab for the Treatment of Fistulas in Patients with Crohn’s Disease. *N Engl J Med*. 1999 May 6;340(18):1398–405.
12. Lennard-Jones JE. Classification of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1989;170:2-6; discussion 16-19.
13. Zouboulis CC, Desai N, Emtestam L, Hunger RE, Ioannides D, Juhász I, et al. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 Apr;29(4):619–44.

14. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott IDR, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol J Can Gastroenterol*. 2005 Sep;19 Suppl A:5A–36A.
15. Deckers IE, Benhadou F, Koldijk MJ, del Marmol V, Horváth B, Boer J, et al. Inflammatory bowel disease is associated with hidradenitis suppurativa: Results from a multicenter cross-sectional study. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Jan;76(1):49–53.
16. Church JM, Fazio VW, Lavery IC, Oakley JR, Milsom JW. The differential diagnosis and comorbidity of hidradenitis suppurativa and perianal Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis*. 1993 Sep;8(3):117–9.
17. Monnier L, Dohan A, Amara N, Zagdanski A, Drame M, Soyer P, et al. Anoperineal disease in Hidradenitis Suppurativa : MR imaging distinction from perianal Crohn's disease. *Eur Radiol [Internet]*. 2017 Mar 13 [cited 2017 May 12]; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00330-017-4776-1>
18. Rajca S, Grondin V, Louis E, Vernier-Massouille G, Grimaud J-C, Bouhnik Y, et al. Alterations in the Intestinal Microbiome (Dysbiosis) as a Predictor of Relapse After Infliximab Withdrawal in Crohn's Disease: *Inflamm Bowel Dis*. 2014 Apr;1.
19. Pigneur B, Seksik P, Viola S, Viala J, Beaugier L, Girardet J-P, et al. Natural history of Crohn's disease: Comparison between childhood- and adult-onset disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2010 Jun;16(6):953–61.
20. Ostlere LS, Langtry JA, Mortimer PS, Staughton RC. Hidradenitis suppurativa in Crohn's disease. *Br J Dermatol*. 1991 Oct;125(4):384–6.
21. Kamal N, Cohen BL, Buche S, Delaporte E, Colombel J-F. Features of Patients With Crohn's Disease and Hidradenitis Suppurativa. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016 Jan;14(1):71–9.
22. Yadav S, Singh S, Edakkanambeth Varayil J, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Tremaine WJ, et al. Hidradenitis Suppurativa in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Cohort Study in Olmsted County, Minnesota. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016 Jan;14(1):65–70.
23. van der Zee HH, van der Woude CJ, Florencia EF, Prens EP. Hidradenitis suppurativa and inflammatory bowel disease: are they associated? Results of a pilot study. *Br J Dermatol*. 2010 Jan;162(1):195–7.
24. van der Zee HH, de Winter K, van der Woude CJ, Prens EP. The prevalence of hidradenitis suppurativa in 1093 patients with inflammatory bowel disease. *Br J Dermatol*. 2014 Sep;171(3):673–5.
25. Janse IC, Koldijk MJ, Spekhorst LM, Vila AV, Weersma RK, Dijkstra G, et al. Identification of Clinical and Genetic Parameters Associated with Hidradenitis Suppurativa in Inflammatory Bowel Disease: *Inflamm Bowel Dis*. 2016 Jan;22(1):106–13.

26. Eppinga H, Thio HB, van der Woude CJ. Characteristics of Patients With Hidradenitis Suppurativa and Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016 Mar;14(3):482–3.
27. Revuz JE, Canoui-Poitrine F, Wolkenstein P, Viallette C, Gabison G, Pouget F, et al. Prevalence and factors associated with hidradenitis suppurativa: Results from two case-control studies. *J Am Acad Dermatol*. 2008 Oct;59(4):596–601.
28. Vazquez BG, Alikhan A, Weaver AL, Wetter DA, Davis MD. Incidence of Hidradenitis Suppurativa and Associated Factors: A Population-Based Study of Olmsted County, Minnesota. *J Invest Dermatol*. 2013 Jan;133(1):97–103.
29. Schrader AMR, Deckers IE, van der Zee HH, Boer J, Prens EP. Hidradenitis suppurativa: A retrospective study of 846 Dutch patients to identify factors associated with disease severity. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Sep;71(3):460–7.
30. Kim WB, Sibbald RG, Hu H, Bashash M, Anooshirvani N, Coutts P, et al. Clinical Features and Patient Outcomes of Hidradenitis Suppurativa: A Cross-Sectional Retrospective Study. *J Cutan Med Surg*. 2016 Jan;20(1):52–7.
31. de Parades V, Nassif A, Cohen L, Cosnes J. La maladie de Crohn et la maladie de Verneuil, un ménage à deux qui peut tourner à l’embrouille.... *Hépatogastro* 2016 ; 23 : 295-291.
32. Melnik BC, Plewig G. Impaired Notch-MKP-1 signalling in hidradenitis suppurativa: an approach to pathogenesis by evidence from translational biology. *Exp Dermatol*. 2013 Mar;22(3):172–7.
33. 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 Oct;65(4):790–8.
34. Ring HC, Riis Mikkelsen P, Miller IM, Jenssen H, Fursted K, Saunte DM, et al. The bacteriology of hidradenitis suppurativa: a systematic review. *Exp Dermatol*. 2015 Oct;24(10):727–31.
35. Guet-Revillet H, Coignard-Biehler H, Jais J-P, Quesne G, Frapy E, Poirée S, et al. Bacterial Pathogens Associated with Hidradenitis Suppurativa, France. *Emerg Infect Dis*. 2014 Dec;20(12):1990–8.
36. Sokol H, Seksik P, Furet JP, Firmesse O, Nion-Larmurier I, Beaugerie L, et al. Low counts of *Faecalibacterium prausnitzii* in colitis microbiota. *Inflamm Bowel Dis*. 2009 Aug;15(8):1183–9.
37. Sokol H, Seksik P. The intestinal microbiota in inflammatory bowel diseases: time to connect with the host. *Curr Opin Gastroenterol*. 2010 Jul;26(4):327–31.
38. Quévrain E, Maubert MA, Michon C, Chain F, Marquant R, Tailhades J, et al. Identification of an anti-inflammatory protein from *Faecalibacterium prausnitzii*, a commensal bacterium deficient in Crohn’s disease. *Gut*. 2016 Mar;65(3):415–25.

39. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cézard JP, Belaiche J, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. 2001 May 31;411(6837):599–603.
40. Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, Rioux JD, Silverberg MS, Daly MJ, et al. A Genome-Wide Association Study Identifies IL23R as an Inflammatory Bowel Disease Gene. *Science*. 2006 Dec 1;314(5804):1461–3.
41. Sartor RB. Mechanisms of Disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2006 Jul;3(7):390–407.
42. Nazary M, van der Zee HH, Prens EP, Folkerts G, Boer J. Pathogenesis and pharmacotherapy of Hidradenitis suppurativa. *Eur J Pharmacol*. 2011 Dec;672(1–3):1–8.
43. Pink AE, Simpson MA, Brice GW, Smith CH, Desai N, Mortimer PS, et al. PSENEN and NCSTN Mutations in Familial Hidradenitis Suppurativa (Acne Inversa). *J Invest Dermatol*. 2011 Jul;131(7):1568–70.
44. Pan Y, Lin M-H, Tian X, Cheng H-T, Gridley T, Shen J, et al. gamma-secretase functions through Notch signaling to maintain skin appendages but is not required for their patterning or initial morphogenesis. *Dev Cell*. 2004 Nov;7(5):731–43.
45. Harrison BJ, Read GF, Hughes LE. Endocrine basis for the clinical presentation of hidradenitis suppurativa. *Br J Surg*. 1988 Oct;75(10):972–5.
46. To N, Gracie DJ, Ford AC. Systematic review with meta-analysis: the adverse effects of tobacco smoking on the natural history of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 Mar;43(5):549–61.
47. Biedermann L, Zeitz J, Mwinyi J, Sutter-Minder E, Rehman A, Ott SJ, et al. Smoking Cessation Induces Profound Changes in the Composition of the Intestinal Microbiota in Humans. Heimesaat MM, editor. *PLoS ONE*. 2013 Mar 14;8(3):e59260.
48. Kelly G, Sweeney CM, Tobin A-M, Kirby B. Hidradenitis suppurativa: the role of immune dysregulation. *Int J Dermatol*. 2014 Oct;53(10):1186–96.
49. Kimball AB, Okun MM, Williams DA, Gottlieb AB, Papp KA, Zouboulis CC, et al. Two Phase 3 Trials of Adalimumab for Hidradenitis Suppurativa. *N Engl J Med*. 2016 Aug 4;375(5):422–34.

Annexe 1 : Stades Hurley de sévérité de l'HS

Hurley I	Un ou plusieurs nodules ou abcès, sans extension sous-cutanée, sans fistule et sans cicatrice hypertrophique
Hurley II	Abcès récurrents, uniques ou multiples, séparés, avec fistulisation et cicatrisation hypertrophique
Hurley III	Localisation diffuse (dans la zone atteinte), avec des trajets fistuleux communicants et des abcès

Annexe 2 : Classification phénotypique de l'HS selon Canoui-Poitrine

Classique	Localisations prédominant aux seins et aux aisselles, cicatrices hypertrophiques fréquentes
Folliculaire	Localisations prédominant aux seins et aux aisselles mais aussi aux oreilles, au thorax, au dos et aux jambes. Fréquence des lésions folliculaires avec comédons et sinus pilonidal, de l'acné sévère et d'antécédents familiaux d'HS
Glutéal	Localisation glutéale prédominante, lésions à type de folliculite et de papules

Annexe 3 : Classification de Montréal de la MC

Age au diagnostic (A)	A1 : avant 17 ans A2 : entre 17 et 40 ans A3 : après 40 ans
Localisation (L)	L1 : iléale L2 : colique L3 : iléocolique L4 : tractus gastro-intestinal (GI) supérieur. L4 n'est pas exclusif et peut être ajouté à L1-L3
Phénotype (B et p)	B1 : non sténosant, non fistulisant B2 : sténosant B3 : fistulisant p : atteinte péri-anale. Peut être ajouté à B1-B3 si atteinte périanale concomitante

Annexe 4 : Caractéristiques générales patients MC et HS et des patients MC sans HS de la cohorte

	MC + HS (n=44)	MC sans HS (n=4601)	Valeur p
Hommes	13 30%	1974 43%	0,100
Diagnostic < 17 ans	11 25%	616 13%	0,040
Diagnostic > 40 ans	4 9%	709 15%	0,340
Localisation selon Montréal			
L1	7 16%	1785 39%	0,006
L2	15 34%	1211 26%	
L3	22 50%	1548 34%	
L4	5	616	
Atteinte périanale	36 82%	1892 41%	<0,001
Behavior selon Montréal			
B1	27 61%	2600 57%	0,750
B2	8 18%	850 18%	
B3	9 20%	1151 25%	
Durée de la MC (médiane, IQR)	166 108-285	129 56-228	
Début de la MC après 1999	18 41%	2166 47%	0,510
Manifestations extra-digestives	15 34%	1227 27%	0,350
Granulome épithélioïde	18/35 51%	1515/3506 43%	0,420
ATCD familiaux de MICI	10 23%	812/4534 18%	0,530
Tabac après le début de la MC	26/44 59%	2199/4516 49%	0,220
Obésité (BMI > 30)	3/44 7%	252/4450 6%	1,000
Niveau socioéconomique élevé	6/44 14%	1242/4336 29%	0,043
Années actives	354/629 56%	19330/50084 39%	<0,001
Chirurgie du tube digestif	25 57%	1943 42%	0,070
Traitement par immuno-suppresseurs et/ou anti-TNF	40 91%	3139 68%	0,002

Annexe 5 : Synthèse de l'activité de la MICI au cours de l'année dans le registre MICISTA

0	Maladie quiescente
1	Pauci-symptomatique ou évènement intercurrent très vite résolutif
2	Poussée mineure ou symptomatique intermédiaire ou difficile à classer
3	Poussée franche ou forme chronique active
4	Hospitalisation pour la MICI (poussée, complication, chirurgie proctologique ...)
6	Chirurgie abdominale (exérèse, dérivation, stomie ...)
7	Décédé
8	Maladie non déclarée (ou non diagnostiquée)
9	Inconnu

Titre : La maladie de Verneuil ou hidradénite suppurée influence t'elle le pronostic de la maladie de Crohn ?

Introduction : L'hidradénite suppurée (HS) est une maladie cutanée, inflammatoire et chronique. Elle impacte fortement la qualité de vie. La maladie de Crohn (MC) appartient aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et est souvent accompagnée de lésions ano-périnéales ainsi que de manifestations extradigestives. L'association de ces deux maladies est de plus en plus décrite et il semble que l'hidradénite suppurée influence péjorativement le pronostic de la maladie de Crohn. Cette étude a pour but de vérifier cette hypothèse.

Patients et méthodes : Il s'agit d'une étude cas-témoin de ratio 1 pour 4, rétrospective, mono-centrique, réalisée à partir de 4645 MC de la cohorte MICISTA du service de gastro-entérologie de l'hôpital Saint-Antoine. Les cas d'HS étaient confirmés par analyse du dossier médical et examen clinique dédié.

Résultats : La prévalence de l'HS était de 0,95% avec 44 cas identifiés sur 4645 MC. Dans l'analyse comparative cas-témoins la MC associée à l'HS était plus active (56% vs 40% d'années avec MC active, $p < 0,001$) et nécessitait plus d'anti-TNF (39 % vs 23 % d'années passées sous anti-TNF, $p < 0,001$) que la MC isolée. Elle était aussi associée à un risque de stomie définitive plus élevé, 16,8% (IQR 7,5-33,3) contre 2,5% (IQR 0,8-7,4) dans le groupe contrôle ($p < 0,001$). L'analyse uni puis multivariée confirmait l'HS comme facteur de risque indépendant de stomie définitive avec un Hazard Ratio de 6,29 [IC 95% (2, 30-38,33) $p < 0,001$].

Conclusion : Notre étude montre donc que l'HS influence de façon péjorative le pronostic de la MC avec une maladie plus active et un risque de stomie définitive augmenté chez les patients présentant cette association et ce malgré un recours plus important aux anti-TNF.

Mots clés : Hidradénite suppurée – Maladie de Verneuil – Maladie de Crohn – Lésions ano-périnéales – Anti-TNF – Stomie définitive

Title : Does Verneuil's disease or Hidradenitis suppurativa influence the prognosis of Crohn's disease?

Introduction : Hidradenitis Suppurativa (HS) is a chronic cutaneous, inflammatory disease with strong impact on quality of life. Crohn's disease (MC) belongs to inflammatory bowel diseases where perineal lesions as well as extra-digestive manifestations are frequently observed. The association between these two diseases is more and more described and it appears that HS could negatively influence the prognosis of CD. The aim of our study is to verify this hypothesis.

Patients and Methods: This is a case-control with 1 on 4 ratio, retrospective and mono-centric study performed from 4645 MC of the MICISTA registry from the gastroenterology Unit of Saint-Antoine Hospital. HS cases were confirmed by review of the medical charts and dedicated clinical examination.

Results: The prevalence of HS was 0.95% through 44 cases identified from 4645 MC. In the case-control comparison, HS-associated CD was more active (56% vs 40% years with active disease, $p < 0.001$) and required more TNF antagonists (39% vs 23% years spent under anti-TNF, $p < 0.001$) than CD alone. HS-associated CD was also associated with a higher risk of permanent stoma, 16.8% (IQR 7.5-33.3) versus 2.5% (IQR 0.8-7.4) in the control group ($p < 0.001$). The univariate and multivariate analysis confirmed HS as an independent risk factor for permanent stoma with a Hazard Ratio of 6.29 [95% CI (2.30-38.33) $p < 0.001$].

Conclusion : Our study shows that HS has a negative effect on CD outcomes with a more active disease and an increased risk of permanent stoma, despite a higher use of anti-TNF agents.

Keywords : Hidradenitis Suppurativa - Verneuil's Disease - Crohn's Disease - Perineal Lesions - Anti-TNF - Permanent Stoma

Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'École de Médecine
75270 Paris cedex 06