



HAL
open science

Prise en charge thérapeutique de la maladie de Verneuil : place des biothérapies

Karim Guenbib

► **To cite this version:**

Karim Guenbib. Prise en charge thérapeutique de la maladie de Verneuil : place des biothérapies. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03212073

HAL Id: dumas-03212073

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03212073v1>

Submitted on 29 Apr 2021

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.

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE DE
PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 7 AVRIL 2021

PAR

M. GUENBIB KARIM

Né le 09.10.1992 à AVIGNON

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**TITRE : Prise en charge thérapeutique de la maladie de Verneuil :
place des biothérapies**

JURY :

Présidente : Aurélie LEROYER

Membres : Estelle WOLF, Karim KASHI

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI, M. Guillaume HACHE
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Henri PORTUGAL, M. Philippe CHARPIOT
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT
M. Hervé KOVACIC

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI
Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
M. François DEVRED
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES
PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE

M. Jérémy MAGALON
Mme Carole SIANI

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN-JAU
Mme Florence SABATIER-MALATERRE
Mme Nathalie BARDIN

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

ATER

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Anne-Claire DUCHEZ
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Alexandra WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Mélanie VELIER
----------------------------	--------------------

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOGNOSIE	Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

ATER

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC
---	---------------

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE Mme Frédérique GRIMALDI M. Joseph CICCOLINI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE PHARMACIE CLINIQUE	Mme Anaïs MOYON M. Florian CORREARD
---	--

ATER.

TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Anne RODALLEC
----------------------------------	-------------------

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 janvier 2020

Remerciements :

A ma présidente et directrice de thèse,

Madame Aurélie LEROYER,

Je vous remercie d'avoir accepté de me suivre durant ma thèse et de m'avoir guidé tout au long de celle-ci. Merci pour vos conseils et votre grande disponibilité. Vous m'avez accompagné avec beaucoup de bienveillance, et je vous suis très reconnaissant.

Aux membres du jury,

Madame Estelle WOLF,

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury, de me faire l'honneur de votre présence, et de juger mon travail. Je vous en suis reconnaissant.

Monsieur Karim KASHI,

Je te remercie de me faire l'honneur de ta présence et d'avoir accepté de faire partie de ce jury, et de juger mon travail. Merci à toi pour l'expérience que j'ai pu acquérir au sein de ta pharmacie, je t'en suis reconnaissant.

A ma magnifique famille,

Il n'y a pas assez de mot pour vous dire à quel point votre présence a illuminé et va encore illuminer ma vie. Vous avez été d'un très grand soutien, vous avez toujours été présent pour moi, et c'est grâce à vous que j'ai pu gravir toutes ces étapes ; c'est à vous que je dois cet aboutissement. Merci baba de m'avoir toujours poussé à me surpasser, merci mama de m'avoir encouragé à faire toujours de mon mieux, et de me préparer tous ces bons plats, merci pour vos conseils précieux ; vous m'avez toujours soutenu, et je suis fier et chanceux d'avoir des parents comme vous. Merci à Naouar, Dounia et Badre, pour vos encouragements, votre énorme soutien, et vos conseils précieux ; mon frère et mes deux sœurs je suis fier d'être votre petit frère. Merci à Selmoune, Khalilou, Adam, Youssouf, et au nouveaux Souleyman, pour la joie que vous m'apportez par votre présence, je suis le plus heureux des tontons.

A mes amis,

Charaf le coach grand frère, Mehdi Marrakechi le kho binôme de ski, Anis, Said, Nourdine, Ilies, Amine, merci à vous aussi pour votre soutien, et pour votre présence durant ces années.

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

« Mettre un mot sur un mal c'est mettre à mal tous les maux » Association Française pour la Recherche sur l'Hidradénite Suppurée (AFRH)

Abréviations

HS : Hidrosadénite Suppurée, Hidradénite Suppurée

TNF- α = Tumor Necrosis Factor alpha

IL = Interleukine

INF- γ = Interferon gamma

Ly = Lymphocytes

LyT = Lymphocytes T

PNN = Polynucléaires Neutrophiles

NK = Natural Killer

TLR = Toll Like Receptor

LPS = Lipopolysaccharide

DLQI : Dermatology Life Quality Index

HS-PGA = Hidradenitis Suppurativa - Physician Global Assessment

EVA = Echelle Visuelle Analogique

PAMP = Pathogen Associated Molecular Patterns

Table des illustrations et des tableaux

Figure 1 : Coupe histologique : les 4 régions de la peau	3
Figure 2 : Diversité de la peau sur différents sites du corps.....	4
Figure 3 : Les 3 stades de la classification de Hurley.....	7
Tableau 1 : classification de Sartorius.....	8
Figure 4 : Signalisation de la γ -sécrétase/Notch altéré dans l'HS.....	10
Figure 5 : Conséquences de l'altération du signal Notch.....	11
Figure 6 : Molécules impliquées dans les lésions de l'HS.....	13
Figure 7 : Efficacité clinique de l'ertapénem avant et après un traitement de 6 semaines.....	31
Figure 8 : Nodules inflammatoire périnéaux de l'HS chez un homme de 28 ans.....	33
Figure 9 : Nodules inflammatoires inguinaux chez une femme de 35 ans.....	33
Figure 10 : Nodules inflammatoires axillaires/infra-mammaires chez une femme de 45 ans....	34
Figure 11 et 12 : Nodules axillaires avant et après traitement par metformine.....	41
Figure 13 : Pourcentage de patients traités à l'infliximab (IFX) ou au placebo avec une diminution de 50% de l'index de sévérité de l'HS (HSSI), à la semaine 8.....	46
Figure 14 : Amélioration importante des lésions au niveau axillaire droit et gauche après 8 semaines de traitement à l'infliximab.....	47
Figure 15 : Aperçu des stratégies de traitements, basés sur la classification de Hurley.....	52

Table des matières

I- <u>Introduction</u>	2
1. Anatomie et physiologie de la peau et de ses annexes.....	2
a. Généralités.....	2
b. Les annexes de la peau.....	3
2. Histoire et définition de la pathologie.....	4
3. Epidémiologie et impact social.....	5
4. Clinique, critères diagnostics : un diagnostic retardé.....	6
5. Classifications et scores.....	6
6. Physiopathologie.....	9
a. Au niveau génétique.....	10
b. Au niveau de l'immunité.....	12
c. Un microbiome cutané dysbiotique.....	14
d. Facteurs aggravants.....	16
7. Evolution et complications.....	17
8. Pathologies associées.....	19
II- <u>Traitements actuels</u>	21
1. Mesures générales et règles hygiéno-diététiques.....	21
2. Traitements médicamenteux.....	21
3. Traitements chirurgicaux.....	42
4. Gestion de la douleur.....	43
5. L'arrivée des biothérapies.....	43
III- <u>Biothérapies : les études en cours</u>	44
IV- <u>Enquête auprès de patients atteints de la pathologie</u>	54
V- <u>Conclusion et discussion</u>	65

I- Introduction

1. Anatomie et physiologie de la peau et de ses annexes (1) (2) (3)

a. Généralités (description histologique d'une coupe de la peau, les différentes couches de la peau)

La peau peut être définie comme l'enveloppe du corps, chargée de fournir une barrière face à l'environnement extérieur. C'est un organe complexe dont le fonctionnement a comme finalité :

- D'assurer la communication entre notre organisme et le milieu environnant
- Un rôle primordial dans la protection de notre organisme vis-à-vis des agressions mécaniques, des radiations lumineuses, ou des infections.

Celle-ci est constituée de 4 couches, qui sont de la superficie vers la profondeur (Fig.1) (2) :

- L'**épiderme**, qui est un épithélium de revêtement, pavimenteux, innervé, non-vascularisé, et orthokératosique (cellule qui produit de la kératine). Celui-ci est constitué de 4 types de cellules : les kératinocytes représentant 80% des cellules, les mélanocytes, les cellules de langherans (appartenant au groupe des cellules dendritiques présentatrices d'antigène aux lymphocytes T), et les cellules de Merkel qui ont une fonction de mécanorécepteur.
- La **jonction dermo-épidermique**, qui comprend la membrane des kératinocytes et des mélanocytes, la lamina lucida et la lamina densa.
- Le **derme**, qui contient 2 régions : la zone superficielle, ou « derme papillaire » ; formée de tissu conjonctif lâche, elle renferme des fibres de collagènes, l'arborisation terminale du réseau élastique, les anses capillaires terminales et les terminaisons nerveuses, puis la zone plus profonde ou « derme réticulaire », formée d'un tissu conjonctif dense, avec aussi des fibres de collagène et des fibres élastiques. Le derme réticulé contient aussi des follicules pilo-sébacés, des artérioles, des veinules et des petits nerfs.
- L'**hypoderme** qui contient la graisse, est constitué de lobes subdivisés en petits lobules graisseux. Ces derniers sont séparés par des septums interlobulaires conjonctivo-élastiques permettant le passage des vaisseaux et des nerfs destinés au derme.

De manière générale le derme et l'hypoderme sont des tissus conjonctifs richement vascularisés et innervés.

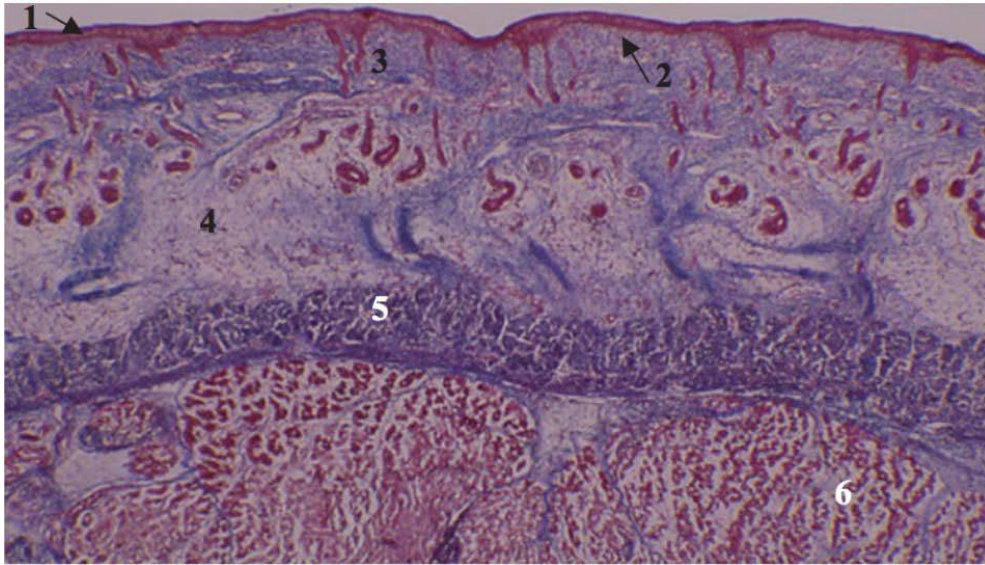


Figure 1 : coupe histologique : les 4 régions de la peau : 1= épiderme, 2= jonction dermo-épidermique, 3= derme, 4= hypoderme, 5= aponévrose, 6= tissu musculaire

b. Les annexes de la peau

Elles regroupent les glandes cutanées et les phanères (poils et ongles). Parmi les glandes cutanées, sont décrites les glandes sudoripares eccrines, les glandes sudoripares apocrines et les glandes sébacées (Fig.2) (4) :

- Les glandes sébacées sont connectées au follicule pileux, formant le follicule pilo-sébacé. Elles sont enchâssées dans le derme et sécrètent le sébum, composé d'acides gras, de triglycérides, de phospholipides, de cholestérol et de débris cellulaires. Celui-ci se dépose sur l'épiderme via un canal excréteur et a des propriétés bactéricides et antifongiques, et protège l'épiderme de la déshydratation.(5)
- Les glandes sudoripares apocrines sont annexées aux follicules pilo-sébacés dans certaines régions de l'organisme, notamment les plis axillaires, les plis inguinaux et les plis inter fessiers. La sécrétion, grasse et alcaline est de type mérocrine. Un canal excréteur vient déboucher dans le conduit pilo-sébacé en aval de la glande sébacée, au niveau de la gaine d'un poil.
- Les glandes sudoripares eccrines sont indépendantes des poils. Elles sont à l'origine de la sécrétion de la sueur, liquide aqueux, incolore et salé. Ce sont des glandes exocrines avec un canal excréteur qui débouche directement sur l'extérieur. Elles sont présentes

quasiment sur toute la surface de la peau et jouent un rôle crucial sur la thermorégulation de la peau via la sécrétion de la sueur.

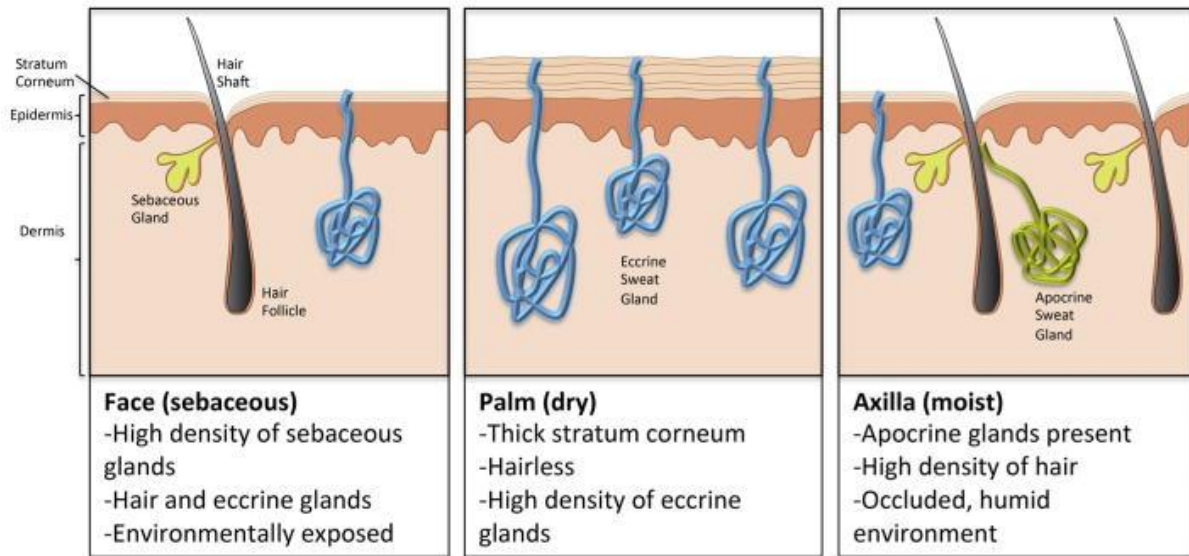


Figure 2 : Diversité de la peau sur différents sites du corps ; (de gauche à droite), visage, paume de la main, aisselle. Sont décrites sur ce schéma les glandes sébacées (sebaceous gland), les glandes sudoripares eccrines (eccrine sweat gland) et les glandes sudoripares apocrines (apocrines sweat gland).

2. Histoire et définition de la pathologie (6) (7)



Cette maladie a été décrite en 1854 par le docteur Aristide Verneuil, chirurgien et professeur à la faculté de Paris.

La maladie de Verneuil est nommée de plusieurs façons, hidrosadénite suppurée (HS), hidradénite suppurée (HS), ou encore acné inversée.

Il s'agit d'une maladie inflammatoire de la peau avec une présentation clinique caractérisée par des lésions récurrentes ou chroniques, douloureuses et/ou suppuratives. Ces lésions sont dues à une affection du follicule pilo-sébacé au niveau des régions porteuses de glandes apocrines. Il s'agit des régions axillaires, inguinales, inter-fessières, périnéales et infra-mammaires. Au niveau clinique, elle se caractérise par l'apparition de nodules douloureux et inflammatoires (formation arrondie sous-cutanée et solide), pouvant évoluer en abcès (formation de pus dans une cavité néoformée) et en fistules (canaux creux et profonds ou

cavités sous-cutanées d'où va s'écouler un liquide) laissant place à des cicatrices hypertrophiques.

3. Épidémiologie et impact social

Sa fréquence est estimée de 0.4 à 5% de la population mondiale (7), avec un taux plus élevé chez les femmes ; ratio femmes / hommes = 3.3, selon une étude effectuée sur 302 patients (8). L'étiologie est multifactorielle et on considère que dans environ 30 à 40% des cas elle est héréditaire. Celle-ci se manifeste généralement après la puberté (9). Parmi ces 0.4 à 5% on estime que 75% d'entre eux sont au stade 1, 24% au stade 2, et 1% au stade 3 (10) (cf. plus loin pour les classifications).

Au niveau social, cette maladie est invalidante et a un réel retentissement physique et psychologique sur les patients. Sur une étude incluant 240 patients (11), un questionnaire a été effectué pour étudier le parcours médical et l'impact social sur des patients ayant des formes modérées à sévères. Il a été constaté que 62% se plaignaient d'une limitation de la mobilité, 59% du suintement, 49% de l'odeur et 87% de la douleur. Le niveau de cette dernière lors des poussées, était évalué à au moins 7 sur l'EVA (échelle visuelle analogique allant de 0 à 10) pour 58% des patients. Il a été constaté aussi un impact important sur les relations amoureuses (EVA 7.7), la vie professionnelle (EVA 7.3) et les loisirs (EVA 7.4).

Pour 53% des patients, il y a une incidence conséquente de cette maladie sur leur vie sociale, à savoir que 64% des patients ont déclaré au moins un arrêt de travail lié à l'HS.

Dans une autre étude, la consommation de substances toxiques est associée chez 4% des patients atteints de l'HS (n = 32 625), contre 2% chez les patients sans HS (n = 9 581 640). Les substances les plus courantes étaient l'alcool, suivis des opioïdes et du cannabis. Dans cette même étude, le risque de suicide est 2 fois plus important chez les patients atteints de l'HS par rapport aux patients atteints du psoriasis. (12).

L'HS est aussi associée à l'utilisation d'anxiolytiques et d'antidépresseurs, à savoir que 26.6% des patients ayant l'HS présentaient une dépression contre 6.6% des patients n'ayant pas l'HS, et 18.1% des patients atteints de cette maladie présentaient de l'anxiété contre 7.1% des personnes n'ayant pas cette maladie. (13)

4. Clinique, critères diagnostics, un diagnostic retardé (10)

Au niveau clinique, l'HS est représentée par des nodules douloureux et profonds, pouvant être d'apparence rouges-violacés, et pouvant évoluer en abcès avec suppuration, et possibilité de fistulisation (présence de canaux profonds). Des cicatrices irréversibles et hypertrophiques peuvent alors apparaître.

Le diagnostic est essentiellement clinique et se base sur 3 points :

- Les lésions sont typiques ; présence de nodules profonds et douloureux, avec évolution en abcès, puis en fistules avec cicatrices hypertrophiques irréversibles.
- La topographie est caractéristique avec l'apparition de ces lésions majoritairement au niveau des plis axillaires, inguinaux, de la région périnéale, au niveau inter-fessier et au niveau infra-mammaire.
- La chronicité et la récurrence des lésions.

La durée moyenne pour diagnostiquer cette maladie est estimée à 9 ans avec la consultation d'une dizaine de médecins. On constate un intervalle de temps conséquent entre les premières manifestations cliniques de la maladie et son diagnostic.

5. Classifications et scores (7) (14) (10) (15)

Plusieurs systèmes de classification et de score ont été établis depuis ces dernières décennies.

- **La classification de Hurley**, proposée par le chirurgien du même nom en 1989, est aujourd'hui la plus utilisée pour diagnostiquer l'HS, bien que son utilisation soit controversée. Elle permet de différencier cette maladie en 3 stades en fonction des critères cliniques de gravité suivants :
 - Stade 1 : formation d'abcès uniques ou multiples, sans cicatrices, sans fistules.
 - Stade 2 : abcès uniques ou multiples avec fistules, séparés par une peau cliniquement saine, et donc non coalescentes, et cicatrices hypertrophiques.
 - Stade 3 : atteinte diffuse avec fistules interconnectées (lésions coalescentes) et abcès multiples, sur toute la zone atteinte.

Selon une étude effectuée sur 302 patients 68.2% des patients sont au stade 1, 27.6% sont au stade 2, et 3.9% sont au stade 3 (8).

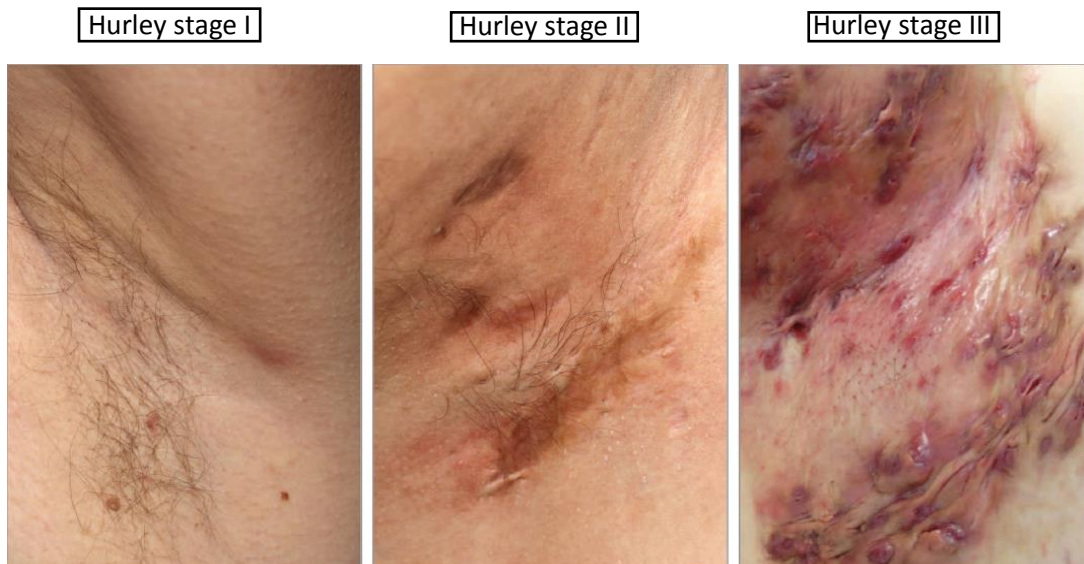


Figure 3 : Les 3 stades de la classification de Hurley ; de gauche à droite, le stade 1, le stade 2 et le stade 3.

Il y a un inconvénient de la classification de Hurley bien qu'elle soit simple et précise. Celle-ci convient bien aux plis axillaires, mais moins bien aux plis inguinaux, sous-mammaires inter-fessiers et encore moins aux zones inhabituelles comme la nuque, le thorax, les hanches et les visages, ou une définition serait plus difficile à établir. A noter qu'en 1989, cette classification a été faite de sorte à être utile chirurgicalement lors d'une décision opératoire.

Celle-ci est alors mal adaptée pour le suivi d'une réponse à un traitement médicamenteux

D'autres systèmes de notation ont été mis en place et permettent notamment le suivi du traitement et d'évaluer son efficacité.

- **Le score de Sartorius**, a été proposé en 2003 par un groupe de médecins et de chirurgiens. Il est plus précis et plus global que la classification de Hurley. Celui-ci a eu avec le temps plusieurs modifications. L'illustration de ce score sur le tableau ci-après a connu quelques modifications mineures en 2007 par J.Revuz.

Tableau 1 Classification de Sartorius, modifié par Revuz [4].

	Nombre	Coefficient	Total
Nombre de régions atteintes (axillaire, inguinale, périanale, fessière, sous-mammaire)	—	× 3	
Nombre de lésions dans toutes les régions atteintes	—	×	
Nodules douloureux ou sensibles	—	× 2	
Abscess/fistules	—	× 4	
Cicatrices hypertrophiques	—	× 1	
Autres (pustules folliculaires superficielles. . .)	—	× 0,5	
La plus longue distance entre les deux lésions les plus importantes de chaque région, ou bien la taille de la plus grande lésion si celle-ci est unique			
0 (maladie éteinte)			
< 5 cm	—	× 2	
< 10 cm	—	× 4	
> 10 cm	—	× 8	
Toutes les lésions sont séparées par une peau normale, dans chaque région			
Oui	—	× 0	
Non	—	× 6	

Tableau 1 : classification de Sartorius. Au sein de ce score il y a par exemple, le nombre de lésions dans les régions atteintes, multiplié par un score (2 pour les nodules, 4 pour les abcès ou fistules). Nous avons aussi 2, 4 ou 8 points en fonction de la distance entre 2 lésions extrêmes d'une zone, et aussi 6 points lorsqu'il n'y a pas de peau saine entre les lésions.

- **L'Hidradenitis Suppurativa - Physician Global Assessment (HS-PGA) :**

évaluation globale par le médecin. Ce score, utilisé en 2012 lors d'un essai de phase 2, a évalué l'adalimumab dans l'HS (16).

Il dénombre le nombre de nodules non inflammatoires et inflammatoires, les lésions suppuratives parmi lesquelles, il y a les abcès et les fistules suppuratives appelées aussi « draining fistulas ». 6 degrés ont alors été définis sur une échelle de sévérité :

- « Clear » → indemne ; sans lésion : 0 abcès, 0 fistule, 0 nodule inflammatoire, et 0 nodule non inflammatoire
- Minime : 0 abcès, 0 fistule, 0 nodule inflammatoire
- Faible : 0 abcès, 0 fistules et < 5 nodules inflammatoires, ou 1 abcès ou 1 fistule et 0 nodule inflammatoire
- Modéré : 0 abcès, 0 fistule, et ≥ 5 nodules inflammatoires, ou 1 abcès ou 1 fistule et ≥ 1 nodule inflammatoire, ou 2-5 abcès ou fistules et < 10 nodules inflammatoires
- Sévère : 2-5 abcès ou fistules et ≥ 10 nodules inflammatoires
- Très sévère : ≥ 5 abcès ou fistules

On a constaté que cette échelle est assez bien adaptée à l'évaluation d'un traitement dans lequel l'objectif est de diminuer les phénomènes inflammatoires et suppuratifs. Étant donné sa simplicité, elle peut être utilisée en pratique quotidienne et permettre un suivi des traitements.

- **L'Hidradenitis Suppurativa Clinical Score (HiSCR)**

Ce score a été mis en place en reprenant les données de l'essai de phase 2 sur l'adalimumab dans lequel le score HS-PGA a été utilisé. L'HiSCR évalue la réponse au traitement au cours de cette étude, dans laquelle le but est atteint s'il y a une diminution d'au moins 50% du nombre de lésions inflammatoires (nodules, abcès et fistules), et s'il n'y a pas d'augmentation du nombre d'abcès et de fistules.

6. Physiopathologie (7)

La pathogenèse de l'HS n'est pas encore clairement élucidée. Malgré le fait qu'il soit précisé qu'il s'agit d'une inflammation de la glande sudoripare apocrine, une étude a remis ceci en cause. En effet *Jemec et al.* (17) ont étudié 51 coupes histologiques et ont constaté que chez 44 patients, aucune atteinte apocrine n'a été observée. Cette pathogenèse semble être liée à une dysrégulation immunitaire, à une prédisposition génétique, à un biofilm bactérien qui stimulerait l'inflammation chronique, ou encore une hyperkératose. Il a été notamment démontré qu'il y avait une dysfonction intrinsèque des kératinocytes, et en parallèle nous nous demandons si les infections bactériennes sont la cause principale ou bien un facteur favorisant cet état clinique. Il est actuellement débattu de ce qui est l'élément déclencheur de cette pathologie. Une hypothèse suggérerait qu'il y ait en premier lieu une hyperkératose infundibulaire, avec une hyperplasie folliculaire et une péri folliculite. Ce qui entrainerait la formation d'un biofilm bactérien, une distension et une rupture des follicules pileux, puis un déversement des éléments de l'unité pilo-sébacée au niveau du derme, telle que la kératine ou des tiges capillaires. Ces événements agissent alors comme des signaux de danger, initiant la réponse immunitaire avec le recrutement de diverses cellules, dont les macrophages, les lymphocytes T et B et les polynucléaire neutrophiles, initiant la réponse inflammatoire profonde (7).

a. Au niveau génétique : (7) (18)

Le facteur génétique a une part importante dans l'HS. En effet environ 40% des patients atteints de HS ont des antécédents familiaux. De plus, des cas familiaux sont associés à des mutations de perte de fonction des gènes codant pour des protéines du complexe de la γ -sécrétase. Cette dernière joue un rôle important dans la transduction du signal notch car elle intervient dans le clivage intramembranaire de ce récepteur, et la libération de son domaine intracellulaire NICD (pour intracellular domain of Notch).

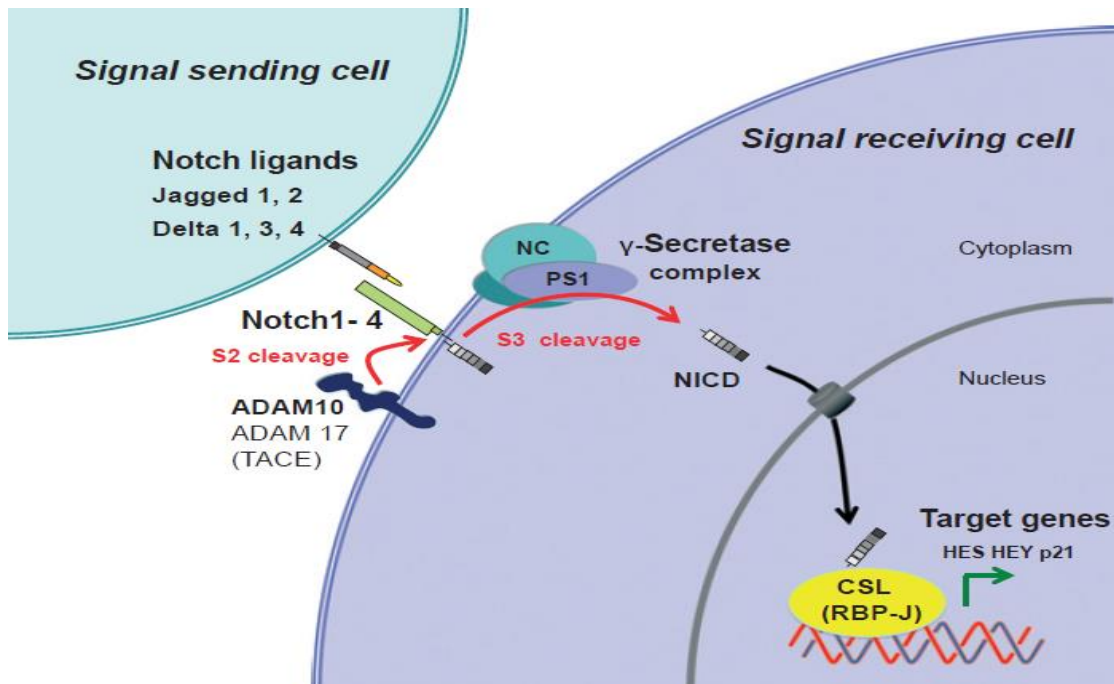


Figure 4 : Signalisation de la γ -sécrétase/Notch altéré dans l'HS :

La signalisation Notch est induite lorsque l'un des quatre récepteur Notch (Notch 1-4) rencontre l'un des cinq ligands, Jagged 1, Jagged 2 et trois protéines de type delta (delta 1-3). Après le clivage protéolytique (S2) du domaine extracellulaire du récepteur Notch par une métalloprotéinase ADAM, le clivage protéolytique intramembranaire (S3) par le complexe γ -sécrétase libère le domaine intracellulaire Notch (NICD). Celui-ci pénètre alors dans le noyau et assemble le complexe de facteurs de transcription de la famille CSL (appelé également RBP-J). Ce complexe active les gènes cibles HES (Hairy and enhancer of split) et HEY (Hairy and enhancer of split related) impliqués dans la différenciation épidermique et la régulation immunitaire. La mutation de la nicastrine (NC ou NCSTN), de la préséniline 1 (PS1 ou PSEN1) et de la préséniline 2 amplificateur (PSENEN), qui sont les gènes codant pour les composants essentiels du complexe de la γ -sécrétase, entraîne une altération de l'activité de cette dernière avec une signalisation Notch déficiente.

NICD est un facteur de transcription qui joue un rôle dans la croissance et la différenciation des kératinocytes, dans la différenciation des sébocytes permettant la différenciation des glandes sébacées, régule négativement les réponses immunitaires innées à médiation TLR (toll like receptor), et est impliqué dans la suppression des tumeurs. Une particularité de l'HS semble être la formation de kystes remplis de kératine (19). Chez la souris, il a été constaté une altération folliculaire avec une signalisation Notch compromise. Chez cette dernière la déficience de la γ -sécrétase entraîne la conversion des follicules pileux en kystes épidermiques (20). Le rôle des glandes apocrines dans l'HS ne doit pas être négligé. L'apocrinite observée peut représenter une autre structure cible, qui active l'immunité innée dans les lésions de l'HS.

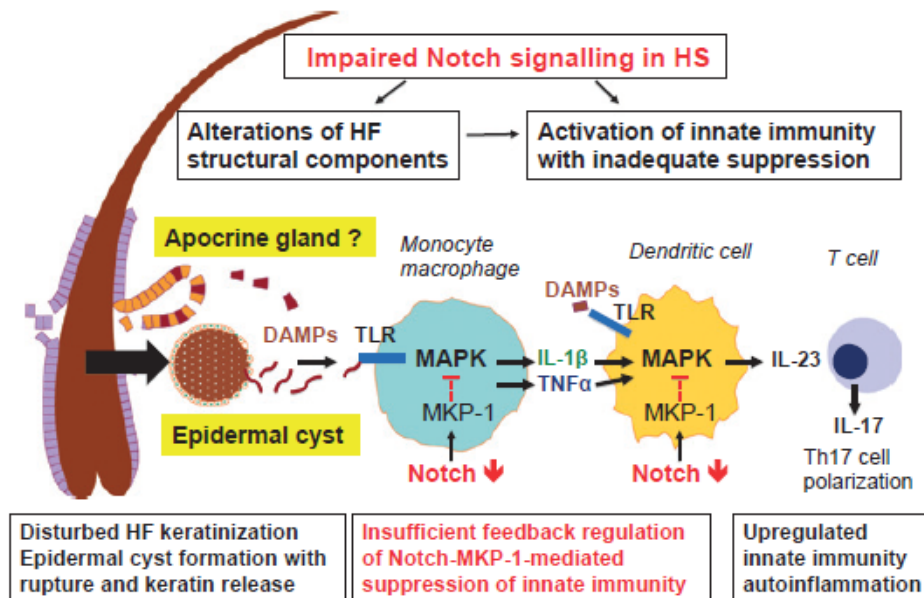


Figure 5 : Conséquences de l'altération du signal Notch

L'altération du follicule pileux due à l'hyperkératose, va induire une dilatation et une rupture de celui-ci, ce qui va libérer des motifs moléculaires associés aux dégâts (DAMPs). Ceux-ci vont alors activer les TLR sur les macrophages et les cellules dendritiques (CD). Les macrophages activés vont alors sécréter d'importantes quantités de cytokines pro-inflammatoires qui sont les TNF- α et l'IL-1 β , qui vont à leur tour activer les CD. Ces dernières vont alors sécréter de l'IL-23 qui va entraîner la production d'IL-17 par les lymphocytes Th17. A noter que l'IL-23 joue un rôle important dans la différenciation des LyTh17. En raison d'une signalisation Notch altérée, l'inhibition rétroactive de la MAPK, qui a lieu en temps normal via l'activation de la MAPK phosphatase 1 (MKP-1), est réduite ce qui entraîne une inflammation chronique et une auto-inflammation provoquée par les LyTh17, entraînant une destruction progressive des tissus et une attraction des polynucléaires neutrophiles (PNN) par l'IL-17.

L'altération du signal Notch serait aussi la cause possible de la carence en IL-22, issue des lymphocytes T, au niveau des sites lésionnels, et de la réduction des cellules natural killer (NK). La réduction de leurs activités peut alors compromettre la défense antibactérienne et favoriser la colonisation bactérienne des lésions. En effet il a été démontré que l'IL-22 induisait l'expression des gènes codant pour les peptides antimicrobiens (PAM) (7). Il a été démontré qu'il existe des altérations dans le modèle du PAM produit par les kératinocytes isolés à partir de patients atteints d'HS, par rapport aux donneurs sains. Les analyses du transcriptome ont montré que l'expression de PAM telle que la dermicidine ou la ribonucléase 7 était régulée à la baisse dans la peau lésionnelle HS par rapport à la peau de donneurs sains.

b. Au niveau de l'immunité :

Il a été suggéré que dans les lésions précoces, les PNN, les macrophages, les monocytes et les cellules dendritiques prédominent, tandis que dans les lésions chroniques, il y a davantage de lymphocytes B et de plasmocytes (7). L'altération de l'immunité innée et adaptative est un élément essentiel dans l'HS.

Des études soulignent le rôle de l'activation de l'immunité innée via l'auto-inflammation médiée par les LyTh17 (21). En se basant sur le rôle important de l'IL-12 et l'IL-23 dans l'inflammation, une étude sur 10 patients a été faite sur l'expression de ces interleukines, et par conséquent de l'IL-17 (22). Des échantillons de peau lésionnelle ont été comparés avec de la peau saine comme témoin. Il a été constaté que l'IL-12 et l'IL-23 étaient abondamment exprimées par les macrophages infiltrant le derme papillaire et réticulaire de la peau lésionnelle. L'IL-23 a rapidement été reconnue pour son implication dans le développement et la maintenance d'un sous ensemble de cellules T auxiliaires produisant l'IL-17, nommées Th17. L'IL-23 a d'ailleurs été retrouvée dans des échantillons cliniques de différentes maladies auto-immunes, telle que la maladie de Crohn. Les LyTh17 étant les cellules effectrices de l'IL-23, elles sont impliquées dans un nombre important de maladies inflammatoires. Il a été noté que les lymphocytes T régulateurs (Tregs ou LyTregs) favorisaient la prolifération et la différenciation des cellules souches des follicules pileux, ce qui est essentiel pour l'entretien et la régénération de ces derniers, et notamment pour conserver l'intégrité infundibulaire (23). Cependant, un rapport Th17/Tregs élevé a été observé dans la peau de patients atteints d'HS, favorisant l'état inflammatoire de cette pathologie (23).

Un certain nombre de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1 β , TNF et IL-17 sont retrouvées en grande quantité dans les peaux lésionnelles et péri-lésionnelles par rapport aux donneurs sains (7).

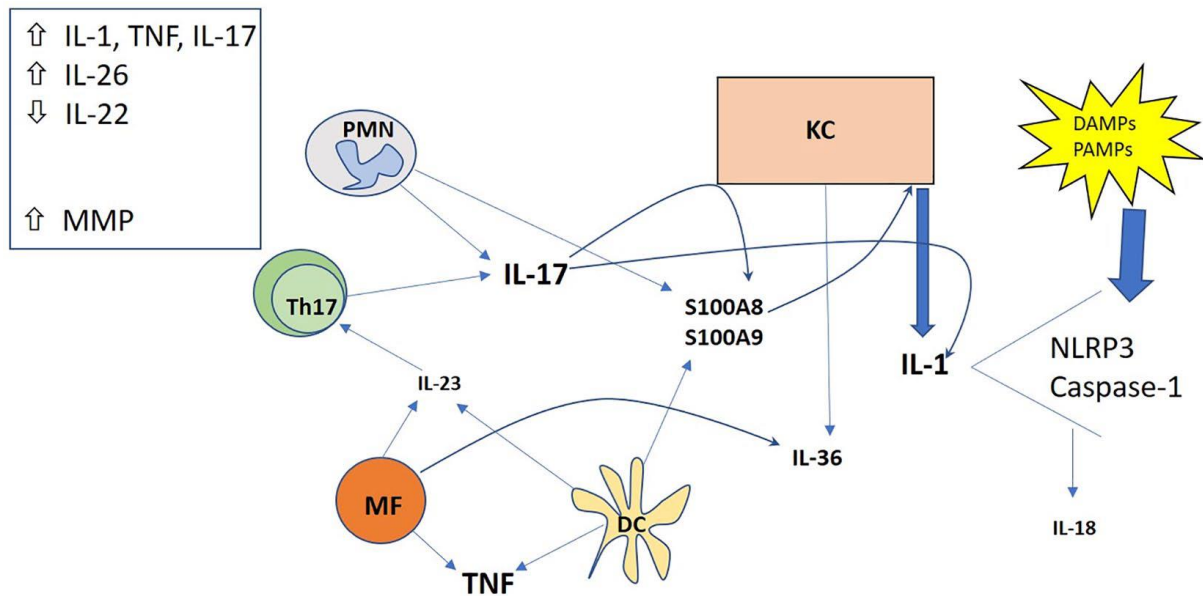


Figure 6 : Molécules impliquées dans les lésions de l'HS

DAMP (damage-associated molecular pattern = modèle moléculaire associé aux dommages) ; PAMP (pathogen-associated molecular pattern = motif moléculaire associé à un agent pathogène) ; DC (cellules dendritiques), KC (kératinocytes) ; IL (interleukines) ; MF (macrophages) ; MMP (matric metalloprotéinase) ; PMN (polymorphonuclear = granulocytes) ; TNF (tumor necrosis factor = facteur de nécrose tumorale) ; Th (T-helper = T-auxiliaire)

Il a été suggéré que l'IL-17 pourrait conduire à la production d'IL-1 β par les kératinocytes via l'activation du NLRP3 de l'inflammasome et de la caspase-1 ; le NLRP3 étant un récepteur de la famille NOD (Nucleotide-binding oligomérisation domain) appartenant à la famille des PRR (pattern recognition receptor), qui sont des récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaire dans lesquels on retrouve aussi les TLR (toll like receptor). Ces PRR sont des récepteurs l'immunité inné et ont pour rôle de détecter dans l'organisme des molécules considérées comme des agents pathogènes et de déclencher une réponse et par la suite stimuler la réponse adaptative. Il a aussi été noté que l'inflammasome pouvait être activé par des fibres de kératines et autres débris, ainsi que par les DAMPs et les PAMPs. Il a également été noté que l'IL-17 induit la production de protéines S100A8 et S100A9 par les kératinocytes. Ces protéines inflammatoires sont retrouvées augmentées dans la peau lésionnelle ; elles sont exprimées par les PNN et les macrophages (7).

L'IL-36 appartenant à la famille des IL-1 est aussi retrouvée augmentée de façon systémique et locale, et est exprimée par les macrophages et les kératinocytes.

Il existe un défaut de réponse antimicrobienne chez les patients atteints d'HS :

L'incompétence antimicrobienne cutanée pourrait être liée à l'IL-26. Cette cytokine pro-inflammatoire exerce une réponse antimicrobienne produisant une action bactéricide directe en affectant la formation des pores de la membrane. Une étude a démontré que l'IL-26 est augmentée dans le plasma et la peau des patients atteints d'HS. Celle-ci est exprimée principalement par les cellules Th17 et pourrait activer les voies des récepteurs de type toll (TLR). Scala *et al.* ont montré que l'inhibition de l'IL-26, diminuait l'expression de l'IL1 β , de l'IL-6 ainsi que l'expression des gènes de la β défensine-2 (HBD 2) et de la β défensine 3 (HBD 3) humaine, qui sont une famille de PAMP (24). L'expression des gènes qui codaient pour l'IL-17 et l'IL-23 était inchangée. Autre fait intéressant, la capacité antimicrobienne, cytotoxique et phagocytaire des cellules mononucléaires du sang périphérique obtenues auprès des patients atteints d'HS a été altérée, ce qui implique que l'IL-26 pourrait être dysfonctionnelle chez ces patients.

Une surexpression des métalloprotéases matricielles (MMP, en particulier la MMP-2 et la MMP-8) a été observée dans la peau lésionnelle de patients atteints d'HS, ce qui explique en partie le dérèglement de la matrice extracellulaire ; à savoir que l'IL-17 pourrait être liée à cette production accrue de MMP.

Une étude a démontré que le complément pouvait jouer un rôle dans l'HS. Kanni *et al.* ont montré que le C5a et le complexe d'attaque membranaire C5b-9 étaient augmentés dans le plasma des patients HS par rapports aux témoins sains. De plus les niveaux circulants de C5a et C5b-9 étaient plus élevés chez les patients atteints d'HS à un stade plus sévère (25).

c. Un microbiote cutané dysbiotique :

Un biofilm bactérien particulier serait impliqué dans la pathogenèse de l'HS. Ce biofilm pourrait être lié notamment à la chronicité des lésions ou encore à leur exacerbation. Selon une recherche effectuée sur 30 patients atteints d'HS, le microbiote diffère considérablement de celui des témoins sains (26). 5 types de microbiomes ont été identifiés : les espèces *Corynebacterium* (type I), les espèces *Actinobacter* et *Moraxella* (type II), *Staphylococcus epidermidis* (type III), les espèces *Porphyromonas* et *Peptoniphilus* (type IV) et *Propionibacterium acnes* (type V). Dans la peau lésionnelle, les microbiomes se composaient principalement des types I et IV, et les espèces de type III dominaient dans la peau non

lésionnelle. Chez les témoins sains, les microbiomes de types I, II, III et V étaient répartis de manière plus homogène et le microbiome de type IV n'a pas été détecté. De plus, plusieurs taxons, dont *Propionibacterium*, ont montré une abondance relative significativement plus élevée chez les témoins sains par rapport à la peau HS ce qui indique que cette bactérie peut faire partie de la pathogenèse de cette maladie (26). On pourrait supposer que cette famille de bactéries peut être liée à la sévérité des poussées. En effet une étude sur l'acné suggère que la sévérité de celle-ci est associée à une perte de la diversité des souches de *Propionibacterium acnes* (27). Dans une autre étude, des bactéries anaérobies *Porphyromonas spp* et *Prevotella spp* ont également été identifiées dans les lésions précoces et chroniques avec fistules.

Cette différence significative entre le microbiote cutané lésionnel et non lésionnel HS, et celui des témoins sains, conduit à l'hypothèse d'un lien entre un microbiome cutané dysbiotique et l'HS. On note aussi une présence de bactéries anaérobies chez la majorité des patients atteints, soit dans 83% des lésions versus 53% des échantillons témoins (28).

Matusiak et al. (29) ont cultivé des bactéries isolées de patients atteints d'HS. Des prélèvements de pus ont été réalisés auprès de 68 patients, à partir d'abcès après intervention chirurgicale ou directement au niveau des fistules (29). Après culture des bactéries, celles qui ont été le plus retrouvées sont *staphylococcus epidermidis* à 22,0%, suivis de *staphylococcus aureus* et *proteus mirabilis* à 13,6%, et *enterococcus faecalis* à 11,9%. A noter que *staphylococcus aureus* a été plus fréquemment isolé à partir de l'aisselle, et les bactéries de la flore intestinale humaine ont été légèrement plus souvent isolées de la région périanale (29).

Dans une autre étude effectuée en Grèce, un hôpital de référence tertiaire à Athènes évalue le portage de *staphylococcus aureus* pour les patients atteints d'HS (30). Après avoir effectué un échantillonnage nasal et oropharyngé, cette bactérie a été détectée chez 17 patients sur les 68 au total (soit 25%). Parmi ces 17 patients 6 d'entre eux (soit 35%) avaient des souches de *staphylococcus aureus* résistant à la Meticilline (SARM). Cette bactérie s'ajoute aux autres bactéries retrouvées dans l'HS, mais d'autres études plus approfondies doivent être menées pour étudier son rôle dans cette pathologie, à noter que dans cette étude il y avait une prévalence accrue de la colonisation de *staphylococcus aureus* et de SARM chez les patients de stade 3. Même si cette prévalence a été notée comme non significative, cela sous-entend que la présence de ces bactéries pourrait jouer un rôle dans la gravité de la maladie.

d. Facteurs aggravants :

Obésité : l'obésité a été reconnue comme étant un facteur favorisant et aggravant de l'HS. Plusieurs études ont démontré une association significative avec l'obésité en se basant sur l'indice de masse corporelle (31) (32). Une autre étude a évalué l'association entre l'HS et le syndrome métabolique, en définissant celui-ci par la présence d'au moins trois des conditions suivantes : diabète, hyperlipidémie, hypertension et obésité (33). Parmi une large cohorte de 3207 patients, une association a été trouvée entre l'HS et le diabète, l'hyperlipidémie, l'obésité, l'hypertension et le syndrome métabolique. Le surpoids et l'obésité font partie des paramètres significativement associés à une expression plus sévère de la maladie (34). Dans une autre étude l'HS est associée à des altérations métaboliques augmentant le risque de maladies cardiovasculaires (35). Comme nous l'avons vu précédemment la MMP-8 fait partie des métalloprotéases élevées dans la peau lésionnelle. Tsaoui et al. ont constaté une corrélation négative entre les taux sanguins de MMP-8 et les taux sanguins de lipoprotéines de haute densité (HDL) (35). Lors de l'étude, il a été conclu que la MMP-8 affecte la structure et la fonction des HDL. Ces dernières représentent un facteur de protection, considérées comme le bon cholestérol, car du fait de leur mode d'action, elles permettent d'éviter l'accumulation de cholestérol au niveau des vaisseaux. Dans un autre cas concernant 302 patients français atteints d'HS, une association significative a été trouvée entre l'IMC, la localisation atypique, et la gravité de la maladie (8).

Il serait donc peut-être intéressant qu'un suivi au niveau cardiovasculaire soit mis en place chez les patients atteints d'HS ou du moins chez les patients étant à un stade élevé.

Tabac : plusieurs études établissent un lien entre le tabagisme et l'aggravation de l'HS (32). Le déséquilibre entre le taux de LyTh17 et le taux de LyTregs, favorisant l'état inflammatoire de la maladie, serait aggravé notamment par le tabagisme, avec l'obésité et la diminution du signal Notch (36). Dans une autre étude, l'incidence de l'HS était plus élevée chez les fumeurs (0.20%) par rapport aux non-fumeurs (0.11%), suggérant que la probabilité de développer cette maladie est plus élevée chez les fumeurs (37). Une étude s'intéressant au système cholinergique non neuronal dans les maladies inflammatoires de la peau, a établi un lien entre la présence de nicotine au niveau épidermique et l'HS (38). Il a été conclu que ce système cholinergique non neuronal favorise l'hyperplasie épithéliale infundibulaire et donc le colmatage folliculaire.

Déséquilibre hormonal : l'HS se manifeste en général à partir de la puberté, avec un pic à la troisième décennie, et est rare après la ménopause chez les femmes (39). Par ailleurs, des parallèles ont été établis entre l'HS et la survenue de l'acné, suggérant que les hormones sexuelles peuvent jouer un rôle dans la maladie (40). En plus du fait qu'elle soit plus fréquente chez les femmes, il semblerait que la gravité de la maladie puisse varier en fonction du cycle menstruel avec notamment une exacerbation prémenstruelle (41). Cela émet l'hypothèse d'une influence hormonale dans la pathogenèse de la maladie (39). Plusieurs observations impliquent que la progestérone et les hormones androgènes, dont la testostérone et l'œstrogène, peuvent y jouer un rôle (40) (42). Une étude sur 42 femmes a noté un excès d'androgènes, dont une concentration plus élevée de testostérone totale, mais cela n'a pas été considéré comme étant significatif (42). Une autre étude comportant 22 patients, dont 16 femmes, a essayé de voir si dans les glandes apocrines des patients HS, il y avait une expression différente des récepteurs d'androgènes et des récepteurs d'œstrogènes, comparé à la peau saine (39). Cependant, là aussi il n'y avait pas de différence significative dans l'expression des œstrogènes et des androgènes des biopsies cutanées de patients HS, par rapport à la biopsie d'une peau saine. De manière générale, plusieurs études montrent qu'il n'y a aucune différence significative entre les taux moyens d'œstrogène, de progestérone et de testostérone chez les patients HS et les patients témoins (41). La relation exacte entre les hormones sexuelles et l'HS reste donc peu claire et nécessite davantage d'études pour savoir s'il y a un réel impact de ces dernières sur la pathogenèse.

7. Evolution et complications

Les complications de l'HS sont avant tout cutanées, avec l'apparition de fistules, de cicatrices, une altération fonctionnelle caractérisée par une mobilité restreinte, et une douleur chronique (43) (44). Elles peuvent être aussi systémiques lorsqu'il y a une infection, à l'origine d'une fièvre et d'une septicémie (43).

Physiopathologie des complications

Le carcinome épidermoïde, ou squamous cell carcinoma (SCC)

Parmi les complications retrouvées, la plus grave est le SCC (45). Elle se présente comme une hyperprolifération épidermique au niveau des lésions inflammatoires de longue durée, avec une propagation locale des lésions malignes par des réseaux étendus de voies de sinus (46). Sur une étude décrivant 3 cas avancés de SCC au cours des 8 dernières années en Angleterre,

tous les patients sont décédés, notamment à la suite d'un diagnostic retardé, ce qui met en évidence la nécessité d'une plus grande prise de conscience clinique, car l'HS de longue durée au niveau fessier et périnéal, peut être considérée comme une affection pré-maligne (47). En effet, nous avons vu dans la partie physiopathologie qu'il y avait au niveau génétique une perte de fonction des gènes codants pour des protéines de la γ -sécrétase, et que celle-ci jouait un rôle dans la transduction du signal Nocth par clivage de son domaine intramembranaire, avec libération de son domaine intracellulaire appelé NICD. Il en résultait alors une altération de ce signal. Ce dernier joue un rôle dans la croissance et la différenciation des kératinocytes, mais il agirait aussi comme suppresseur de tumeurs dans les cancers de la peau autres que le mélanome, dont le SCC (48). De plus, les états d'inflammations chroniques produisent un environnement qui favorise l'oncogenèse et la dysrégulation des gènes. Les mutations se produiraient plus fréquemment dans des atmosphères durant l'hyperplasie et l'hypertrophie accrue des tissus, coïncidant avec l'inflammation et les dommages observés dans l'HS (49). La réponse immunitaire à ces dommages, génère alors des radicaux libres tels que les intermédiaires réactifs de l'oxygène (ROI), le radical hydroxyle (OH) et le superoxyde (O₂). Ces derniers entraînent des dommages oxydatifs et la nitration des bases de l'ADN, ce qui augmente le risque de mutations de celui-ci, dans les lignées cellulaires où les gènes suppresseurs de tumeurs sont absents, et la transformation maligne potentielle de l'HS en SCC. C'est alors à la fois l'altération du signal Notch associée à la formation de ces radicaux libres due à l'inflammation chronique qui serait à l'origine de cette transformation progressive vers le SCC.

L'anémie

Il y aurait une prévalence non négligeable d'anémie chez les patients atteints d'HS (50). Cela a mené à l'hypothèse que l'inflammation chronique de l'HS serait la cause principale de l'anémie inflammatoire appelée aussi anemia of chronic disease (ACD), par augmentation de l'IL-6 et de l'hepcidine (50). Cette dernière est une hormone régulatrice clé de l'homéostasie du fer, dont l'augmentation induit une diminution de la réabsorption du fer au niveau des entérocytes. L'hepcidine est d'ailleurs un marqueur permettant de distinguer l'anémie inflammatoire de l'anémie par carence martiale.

L'amylose systémique et le lymphœdème sont d'autres complications citées dans l'HS (43) (44), cependant aucune donnée concernant leurs mécanismes d'action n'a été trouvée.

Epidémiologie des complications

Le SCC est une complication rare qui représente entre 1.7 et 3.2% (45). L'étude qui a décrit 3 cas avancés de SCC, a aussi noté 28 cas publiés au cours des 40 dernières années en Angleterre, soit 31 cas au total (47). Le rapport hommes/femmes était de 4/1, la plupart (61%) étaient périnéaux ou fessiers, et aucun rapport de SCC au niveau axillaire n'a été observé. Bien que les cas soient limités dans leur suivis, 15 patients (48%) sont morts dans les 2 ans suivant le diagnostic de SCC. L'âge au moment du diagnostic variait entre 27 et 71 ans, avec une moyenne de 51 ans. L'histoire symptomatique de l'HS avant que le diagnostic ne soit posé allait de 3 à 50 ans, avec une moyenne de 25 ans.

L'anémie, l'amylose systémique et le lymphœdème sont des complications rares, et les données épidémiologiques restent introuvables.

8. Pathologies associées

Le syndrome métabolique :

Plusieurs études ont identifiées une association significative entre l'HS et les maladies métaboliques telles que l'obésité, le diabète, la dyslipidémie et le syndrome métabolique ; études parmi lesquelles nous avons une cohorte de 3207 patients comparé à une cohorte témoin de 6412 patients (7) (33) (51). Il n'y a cependant pas d'association significative entre l'hypertension et l'HS (52).

Les maladies rhumatologiques :

Plusieurs pathologies liées aux articulations sont associées à l'HS, en partant de la simple arthrite, la polyarthrite ou encore la spondylarthropathie (SpA) (53). Sur une étude de 640 patients atteints d'HS, 184 avaient des symptômes musculosquelettiques (53). Parmi ces patients, 43 souffraient d'arthrite, de maux de dos inflammatoires ou d'enthésites, et pour 39 de ces patients (90%), les signes cliniques de l'HS ont précédé l'apparition des symptômes articulaires avec un intervalle moyen de 3,6 ans. Une autre preuve de l'association entre l'HS et la SpA est la prévalence de 3.7% de SpA dans cette cohorte de patient qui est bien au-dessus de celle de la population Française (0.3%). De manière générale les atteintes retrouvées sont axiales, rachidiennes et au niveau sacro-iliaque, avec notamment des dactylites pouvant faire parties des premières manifestations (54). Il a été aussi noté que les

manifestations articulaires, semblent coïncider avec les poussées de l'HS, ce qui suggère un mécanisme commun entre ces 2 pathologies (54).

Les maladies cutanées :

L'association avec l'acné conglobata a été citée dans de nombreuses études mais les avis sont mitigés (55) (56). De nombreuses associations avec l'HS sont notées sous le nom de syndromes auto-inflammatoires. (56). Parmi ces syndromes on retrouve notamment l'association gangrenosum de pyoderma, l'acné conglobata et l'HS nommé PASH, ou encore le gangrenosum pyoderma, l'acné conglobata, l'arthrite pyogène et l'HS (PAPASH).

D'autres études mentionnent le terme de triade acnéique, qui regroupe l'acné conglobata, la cellulite ou folliculite disséquante du cuir chevelu, et l'HS (55) (54). On parle aussi de tétrade acnéique lorsqu'il y a en plus un sinus pilonidal, mais celle-ci reste rare et le plus souvent les patients présentent deux des quatre états pathologiques.

L'apparition des symptômes de l'HS a précédé ceux du psoriasis, maladie associée aussi avec l'HS pour certains patients (53).

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :

Une étude a révélé que les patients atteints de maladie inflammatoire de l'intestin sont 9 fois plus susceptibles de développer l'HS, par rapport à la population générale (57). La maladie de Crohn fait partie du plus grand nombre de cas signalés avec l'HS (52)(57). De plus il y a un grand nombre de manifestations cutanées dans la maladie de Crohn, et celles-ci sont difficiles à distinguer de l'HS lorsque cette dernière est périanale, ce qui pose le problème du diagnostic différentiel (58).

Autres maladies associées :

D'autres études ont suggéré une association entre l'HS et la fibromyalgie (59), le syndrome de Down (60), la pachyonichie congénitale (61), l'éléphantiasis scrotal ou le lymphoedème scrotal (62), la maladie de Behçet (63), et la maladie de Dowling-Degos (63).

II- Traitements actuels

1. Mesures générales et règles hygiéno-diététiques

La mesure, est l'éviction des facteurs de risques. L'arrêt du tabac peut, chez certains patients, avoir un effet positif et un impact non négligeable sur la gravité de la maladie. Cependant, on considère qu'il y a une variabilité inter-individuelle justifiant le fait que l'on ignore aujourd'hui si son arrêt a un impact chez la majorité des patients (64). Cela fait tout de même partie des règles préconisées par les dermatologues. L'obésité est aussi un facteur pouvant être aggravant. Plusieurs études ont observé une HS plus sévère chez les patients obèses par rapport aux patients en surpoids (32) (7), ce qui suggère une prise en charge nutritionnelle. De plus l'obésité favorise la macération et les frottements au niveau des plis (65). En effet, il a été noté que la friction peut stimuler l'hyperplasie épidermique, ce qui contribue au développement des lésions, mais les preuves restent limitées aux enquêtes sur les patients (66). Celle-ci est par conséquent à éviter notamment en se séchant soigneusement au niveau des plis après chaque toilette. Lors d'une enquête effectuée sur 110 patients, 16% ont déclaré avoir une aggravation des lésions due au port de vêtements serrés et aux frictions, et 11% ont déclaré un soulagement dû au port de vêtements larges et en coton, avec un séchage soigneux au niveau des plis (66). On évitera alors les vêtements trop serrés, et on préférera les sous-vêtements en coton.

Même si les études sont limitées, on limitera aussi l'utilisation des déodorants, et plus particulièrement des sticks, les épilations à la cire et les rasages au niveau des plis (67).

2. Traitements médicamenteux

- **Thérapies locales**

Les traitements locaux de l'HS incluent les agents kératolytiques, antiseptiques et antibiotiques topiques (68).

Chlorhexidine, peroxyde de benzoyle, pyrithione de zinc, iode povidone, peroxyde d'hydrogène :

Le nettoyage et l'antisepsie des plaies est basée sur un choix empirique. De manière générale, l'avis d'experts soutient l'utilisation de la chlorhexidine, du peroxyde de benzoyle, et du pyrithione de zinc (69) (70). L'iode povidone topique, le peroxyde d'hydrogène et les bains d'eau de javel (solution d'hypochlorite de sodium), ont aussi été cités dans le traitement de

l'HS avec une activité bactéricide, mais il y a un manque de preuves et une nécessité d'explorer cela via des essais cliniques (71) (72).

Chlorhexidine :

La chlorhexidine est un bisbiguanide à large spectre, dont l'efficacité dépend du pH, avec un effet maximum survenant dans les 20 secondes (71). Ce dernier traverse la paroi des bactérie par diffusion passive, et exerce son activité bactéricide en attaquant le cytoplasme bactérien ou la membrane interne (73). Elle possède une excellente activité antimicrobienne pour la plupart des micro-organismes testés sous leur formes libres, mais est moins efficace contre les biofilms, notamment d'*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline, et *Pseudomonas aeruginosa* (74). La chlorhexidine peut réduire la stimulation du système immunitaire par les bactéries résidentes, mais pas en présence de biofilm. Le seul avantage de son utilisation dans l'HS est de réduire l'incidence de la résistance bactérienne par rapport au traitement antibactérien orale (75).

Peroxyde de benzoyle :

Il est utilisé pour ses effets bactéricides, notamment sur *Propionibacterium acnes* (76). Une fois absorbé par la peau, il est converti en acide benzoïque. 5% de cet acide benzoïque est excrété au niveau rénal et le reste est métabolisé par la cystéine au niveau de la peau, ce qui libère des espèces réactives de l'oxygène provoquant l'oxydation des protéines bactériennes (76). Il y a une réduction des niveaux de lipides, d'acides gras libres et de *Propionibacterium acnes*.

Pyrithione de zinc :

C'est un complexe de coordination présent dans un certain nombre de produits antipelliculaires (71). Il possède des propriétés bactériostatiques et antifongiques par la perturbation des niveaux d'adénosine triphosphate (ATP) et de la synthèse des protéines (71). Il peut moduler la maturation des cellules dendritiques stimulées par les lipopolysaccharides via les TLR. Cependant, son utilisation dépend de la concentration adéquate d'un zinc intracellulaire, et des concentrations trop élevées peuvent exercer un effet pro-inflammatoire.

Povidone iodée :

Elle est efficace contre les biofilms (77), et possède une activité bactéricide, tuberculocide et virucide par libération de radicaux libres d'iode qui attaquent les acides aminés libres (méthionine et cystéine) (71) (73). Il en résulte une déstabilisation des acides gras membranaires. L'iode a également des propriétés anti-inflammatoires par l'inhibition de la production de MMP, la réduction de l'activité de la plasmine et l'inhibition du TNF- α (71) (77).

Peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) :

C'est un biocide qui fait preuve d'une efficacité à large spectre contre les virus, les bactéries, les levures et les spores bactériennes (71). On observe cependant une plus grande activité contre les bactéries gram-positives que les gram-négatives. L'H₂O₂ agit comme un oxydant en produisant des radicaux libres hydroxyles (OH) qui attaquent les composants cellulaires essentiels, notamment les lipides, les protéines et l'ADN. Des effets anti-inflammatoires ont été décrits in vitro par une diminution de l'ubiquitination dans la voie du facteur nucléaire κB (NF-κB) conduisant à une réduction de la signalisation TLR4 après stimulation du lipopolysaccharide (LPS) à de faibles concentrations (78).

Les bains d'eau de javel (hypochlorite de sodium) :

Les bains d'eau de javel dilués sont un traitement antimicrobien et anti-inflammatoire bien établis pour la dermatite atopique (79), dont l'utilisation pourrait être étendue à l'HS. L'hypochlorite de sodium diluée est bactéricide par des réactions oxydatives directes au contact des protéines bactériennes, avec une inhibition de la croissance bactérienne en seulement 5 minutes d'exposition, à noter qu'à faible concentration, la synthèse de l'ADN est beaucoup plus sensible à l'hypochlorite de sodium que la synthèse des protéines (73). De plus, une activité anti-inflammatoire a été notée, par le biais de la modulation du NF-κB (79).

Résorcinol

Le résorcinol à 15% en crème, utilisé notamment dans le peeling, a une action kératolytique et antiseptique. Il a été étudié chez 12 femmes atteintes d'HS stade 1 ou 2. Son utilisation était de 2 fois par jour lors des poussées et 1 fois par jour entre les poussées. Toutes les patientes ont constaté une diminution significative de la douleur, et ont rapporté une réduction de la durée des abcès douloureux, bien qu'une dermatite irritante était fréquemment retrouvée (80). Le résorcinol 15% a été signalé dans une autre étude, avec un bénéfice qui a été constaté chez les patients atteints de l'HS de stade 1 et 2 (81). Une application 2 fois par jour pendant 30 jours a permis de voir une réduction des lésions visibles, de la douleur et de l'érythème ; à noter qu'une seule lésion par participant a été choisie, et que les fistules ont été exclues.

Clindamycine

La clindamycine est un dérivé semi-synthétique de la lincomycine, appartenant à la famille des lincosamides, avec un effet bactériostatique par l'inhibition de la synthèse des protéines

par la liaison ribosomique 50S (71). Elle posséderait notamment la capacité de supprimer l'expression des facteurs de virulence du *staphylococcus aureus*, et notamment des SARM, à une concentration minimale inhibitrice (CMI), induisant une diminution de la libération de toxines (82). Cependant il a été aussi noté des souches de *staphylococcus aureus* résistantes à la clindamycine. Cette résistance résulte de la méthylation enzymatique du site de liaison de l'antibiotique à la sous-unité ribosomale 50S (82). Il a par ailleurs été constaté dans une autre étude, que les patients utilisant de la clindamycine topique étaient plus susceptibles de développer une résistance au *staphylococcus aureus* par rapport aux patients qui ne prenaient aucun antibiotique (83).

Au niveau local, la clindamycine est pour le moment le seul antibiotique qui a été étudié pour un traitement topique (68). Il est considéré comme le traitement de première intention, et peut être utilisé dans des stades légers de l'HS, c'est-à-dire les stades 1 à 2, lorsqu'il n'y a pas d'abcès profonds (68) (84). La posologie est de 2 applications par jour pendant 3 mois (84). Lors d'une étude effectuée en double aveugle sur 27 patients, l'évaluation de la clindamycine pour un traitement de 3 mois, était basée sur différents paramètres, tels que l'évaluation par les patients, le nombre d'abcès, les nodules inflammatoires et les pustules (85). Par rapport au placebo, le traitement montrait une réduction des pustules, mais n'avait aucun effet sur les nodules inflammatoires et les abcès, au bout du deuxième et troisième mois de traitement.

Nous constatons aussi que les antibiotiques topiques et les antiseptiques ne sont efficaces que sur les formes légères à modérées de l'HS.

Laser Nd-YAG

Une évaluation clinique et histopathologique a été menée pour étudier l'efficacité du traitement au laser Nd-YAG, autrement appelé grenat d'yttrium-aluminium dopé au néodyme (86). 4 séances mensuelles au laser ont alors été effectuées. Une 1^{ère} moitié du corps, considérée comme témoin, était traitée par lavage au peroxyde de benzoyle et lotion de clindamycine à 1%, tandis que l'autre moitié du corps était en plus de cela, traitée par laser Nd-YAG. Le pourcentage global d'amélioration des lésions d'HS traitées au laser, était statistiquement significatif par rapport au côté témoin, au bout de 4 mois de traitement. Ce qui serait à l'origine de ces résultats serait la levée de l'obstruction folliculaire, par la destruction de ces derniers, et la photodermolyse. Sur les 22 patients, 17 ont effectué le traitement au complet, et 90% d'entre eux ont affirmé que les épisodes d'éruption étaient moins fréquents après le traitement au laser.

Triamcinolone

La gestion des poussées aiguës par l'injection de corticoïdes manque de preuves scientifiques (87). Une étude prospective a évalué l'effet de l'acétonide de triamcinolone 10mg/ml en injection intra lésionnelle, sur des poussées aiguës (87). Une réduction significative de l'érythème, de l'œdème, de la suppuration, et de la taille des nodules a été constatée. Il y a eu aussi une réduction de la douleur après 1 jour de traitement, et une réduction de l'inflammation 7 jours plus tard.

Triclosan

Il s'agit d'un dérivé halogène du bisphénol à large spectre (73). En plus de son activité bactéricide par perturbation de la synthèse de la paroi bactérienne, le triclosan a une activité anti-inflammatoire. De plus, son efficacité peut être considérablement améliorée lorsqu'elle est combinée à de l'EDTA (éthylènediaminetétraacétique) (73). Le triclosan est recommandé dans l'HS de stade 1 et 2. Même si en monothérapie, il a une activité pauvre contre *Pseudomonas aeruginosa*, il aurait un rôle adjuvant sur les biofilms de ce dernier, quand il est associé aux aminoglycosides oraux (88). Le rôle adjuvant du Triclosan reste tout de même un domaine de recherche future à approfondir.

Acide azélaïque

L'acide azélaïque est un acide dicarboxylique, acide organique topique utilisé habituellement dans l'acné vulgaire et la rosacée (89). Mais il a récemment été suggéré que celui-ci pouvait avoir des propriétés préventives dans l'HS. Cela serait dû à ses propriétés bactériostatiques, celui-ci étant notamment bactéricide pour *propionibacterium acnes* (90), et à l'inhibition de la prolifération des kératinocytes, via son activité kératolytique. Cette inhibition serait dû à son action anti-inflammatoire, induite par la réduction de l'activité du récepteur PPAR- γ (récepteur gamma activé par les proliférateurs de peroxyosome) et la réduction de l'IL-6, de l'IL- β et du TNF- α (89) (91). Cependant cette constatation est basée sur l'expérience clinique, et aucune étude ne relate son efficacité dans l'HS (89). En effet au niveau clinique son utilisation est reconnue dans l'hyperpigmentation, qu'elle doit notamment à l'inhibition réversible de la tyrosinase (enzyme clé de la mélanogenèse), la rosacée et l'acné vulgaire (90) (92). Actuellement il n'y a pas d'étude menée pour évaluer l'efficacité de l'acide azélaïque dans l'HS.

Rétinoïdes topiques

Les rétinoïdes sont une classe de médicaments dérivés de la vitamine A (rétinol), utilisés dans le traitement de l'acné (93). Ils sont connus pour leurs propriétés anti-inflammatoires, comédolytiques, anti-prolifératives, et leur capacité à moduler la différenciation cellulaire (93). Des rétinoïdes topiques de troisième génération comme l'adapalène ou le tazarotène, exercent leur activité anti-inflammatoire, par la suppression de la réponse des macrophages qui sont à l'origine de la chronicité de l'inflammation (71) (94). Cependant le degré de réduction des cytokines par les rétinoïdes est modeste par rapport au niveau de cytokines des tissus lésionnels de l'HS, et aucune évaluation formelle de leur efficacité sur cette maladie n'existe actuellement (95). D'autres études axées sur l'HS sont nécessaires pour évaluer l'efficacité clinique des rétinoïdes.

- **Thérapies systémiques**

Les antibiotiques :

Tétracyclines

Les antibiotiques du groupe des tétracyclines sont le traitement systémique de première intention pour l'HS (96). C'est une classe d'antibiotiques à large spectre agissant par l'inhibition de la synthèse des protéines bactériennes par liaison réversible à la sous-unité ribosomique 30S (96). Ils ont aussi une action anti-inflammatoire par suppression de la chimiotaxie et de la migration des polynucléaires neutrophiles, en inhibant l'expression de l'oxyde nitrique synthase, en régulant à la baisse des cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF- α et l'IL-1 β , et en régulant à la hausse la cytokine anti-inflammatoire IL-10. En raison de ces propriétés anti-inflammatoires, et d'un léger profil d'effets secondaires, les tétracyclines sont utiles pour un traitement à long terme et la stabilisation de l'HS (96).

La tétracycline à 500 mg per os deux fois par jour a été comparée à la clindamycine topique 0.1% dans un essai en double aveugle (84). Aucune différence significative n'a été observée en termes de nombre de nodules, d'abcès et de douleur. À noter que dans l'étude de Matusiak et al. où des bactéries ont été cultivées auprès des patients atteints d'HS, le pourcentage de souches isolées résistantes à la clindamycine et à la tétracycline était de 50.8% et 64.4% respectivement (29). Nous avons vu que la clindamycine topique était aussi utilisée en première intention, à la posologie de 2 applications par jour pendant 3 mois (84). La tétracycline est aussi recommandée en traitement de première ligne durant 4 mois, mais pour des patients présentant une HS de stade 1 ou 2 plus répandue (84). Au même titre que cette

dernière d'autres cyclines, celles-ci étant de deuxième génération, telles que la doxycycline et la minocycline sont aussi utilisés en monothérapie (7) (68). De plus il a été démontré que la doxycycline, qui est la cycline la plus utilisée dans l'HS a également la capacité de pénétrer le biofilm de *staphylococcus aureus* (97). Celle-ci a aussi été évaluée et considérée comme un traitement efficace de première ligne chez des patients atteints de stade 1 et 2, avec une posologie de 200 mg par jour et un score HiSCR de 60 % (98).

Rifampicine-Clindamycine

La rifampicine est un dérivé semi-synthétique de la rifamycine B, agent antibactérien à large spectre, qui inhibe la croissance de la majorité des bactéries gram-positives et de nombreuses bactéries gram-négatives (99). Elle est de plus, très active contre *staphylococcus aureus*. Lorsqu'il est utilisé seul, il y a une émergence de la résistance qui limite son utilisation ; sauf en cas d'association avec un autre antibiotique anti staphylocoque, ce qui est le cas de la clindamycine, qui aide à prévenir la résistance bactérienne contre la rifampicine et couvre un large spectre (100). Une étude observationnelle a évalué la combinaison rifampicine per os à 600 mg par jour et clindamycine per os à 300 mg deux fois par jour, après 10 semaines de traitement, chez des patients atteints notamment d'HS sévère (101). 116 patients ont reçu cette combinaison et la principale mesure du résultat est la sévérité de la maladie, évaluée par le score de Sartorius, avant et après le traitement, et en second lieu la classification de Hurley, évaluée pour chaque zone concernée, en sachant que la note finale se base sur la zone la plus touchée. Par ailleurs d'autres données ont été recueillies telle qu'un questionnaire sur la qualité de vie spécifique à la maladie de la peau, dont les scores sont basés sur trois critères notés chacun de 0 à 100, qui sont émotion, symptômes et fonction, le nombre de jours douloureux et le nombre de jours avec suppuration par mois, évalués par le patient. Sur les 116 patients, 70 ont eu un recueil complet des données avant et après le traitement. A la fin de ces 10 semaines de traitement, le score de Sartorius a diminué de manière significative. Celui-ci est passé en moyenne de 29 à 14.5, en sachant que 8 patients ont eu une rémission complète, soit un score de Sartorius de 0, un patient n'a eu aucune amélioration, 2 patients ont vu la sévérité de la maladie s'aggraver, et 8 ont dû arrêter le traitement, dont 6 en raison de symptômes digestifs type nausées, diarrhées et douleur abdominales. Concernant la classification de Hurley, il y a eu une proportion moins élevée de patients atteints de stade 2 et 3 à la fin du traitement, soit 53.5% avant et 34.5% après. 29 patients ont rempli le questionnaire sur la qualité de vie, dont le score de chaque critère a été considérablement amélioré.

Une autre étude établie sur 34 patients montre aussi une amélioration clinique pour 28 patients (82.4%), notamment pour des patients atteints à un stade sévère (102). Sur ces 28 patients, 12 ont eu une amélioration partielle, et 16 ont eu une rémission totale.

Cette association de traitement est donc recommandée, selon les directives Européennes, comme option de traitement de 1^{ère} ligne chez les patients présentant une HS-PGA modérée à sévère ou un stade 2 (84) (103).

Clindamycine

La clindamycine seule a été comparée à la combinaison rifampicine-clindamycine, dans une étude portant sur 60 patients présentant une HS allant de léger à grave (104). Le groupe A de 30 patients était sous rifampicine plus clindamycine, et le groupe B de 30 patients, était sous clindamycine seule. L'objectif principal était d'évaluer et de comparer les réponses cliniques, entre les deux groupes, après 8 semaines de traitement. Les résultats ont montré une plus grande efficacité de la clindamycine seule sur les fistules, et une réponse similaire sur la réduction de nombre de nodules et d'abcès. Il a alors été supposé, en raison de son induction enzymatique hépatique, que la rifampicine pouvait diminuer de manière significative la concentration en clindamycine, réduisant l'efficacité du traitement dans les lésions graves, telles que les fistules, qui sont souvent colonisés par des microflore anaérobies. La clindamycine peut alors être une alternative de traitement utile à la combinaison, indépendamment du stade de la maladie. Une autre étude a aussi remis en question l'utilité de la combinaison clindamycine-rifampicine, et ont supposé que la rifampicine seule pourrait être appropriée (105). Cependant Caro et Bianchi.(106) ont précisé que la clindamycine semble avoir un spectre d'action plus approprié que la rifampicine dans l'HS. En effet, des bactéries anaérobies ont été retrouvées dans 95 et 100% des lésions de stade 2 et 3, respectivement, et dans 53% des nodules et abcès d'un stade 1 (107). Les échantillons des lésions étaient particulièrement enrichis en bactéries anaérobies gram-négatives. La clindamycine est active contre la majorité des bactéries anaérobies et contre les cocci gram-positives, alors que la rifampicine est active contre la majorité des bactéries gram-positives ainsi que de nombreux micro-organismes gram-négatifs, et plus particulièrement mycobacterium tuberculosis (104).

Moxifloxacine-Rifampicine-Métronidazole

La moxifloxacine est un antibiotique à large spectre de la famille des fluoroquinolones, connue pour son utilisation dans le traitement des maladies respiratoires (108). Elle est efficace contre les pathogènes respiratoires, et notamment contre *staphylococcus aureus* et *staphylococcus pyogenes* (109). Cet antibiotique inhibe les topoisomérases de l'ADN bactérien, ce qui impacte sur la réplication, la transcription, la réparation et la recombinaison de cet ADN. La moxifloxacine a aussi des propriétés immunomodulatrices, par l'inhibition de la sécrétion de l'IL-1 α et du TNF- α par les monocytes (110). Il est suggéré dans une autre étude qu'elle possède des propriétés anti-inflammatoires en réduisant l'IL-1 β , l'IL-8, le TNF- α , en stabilisant la protéine I κ B, en supprimant la signalisation NF- κ B et en réduisant l'IL-17A (109).

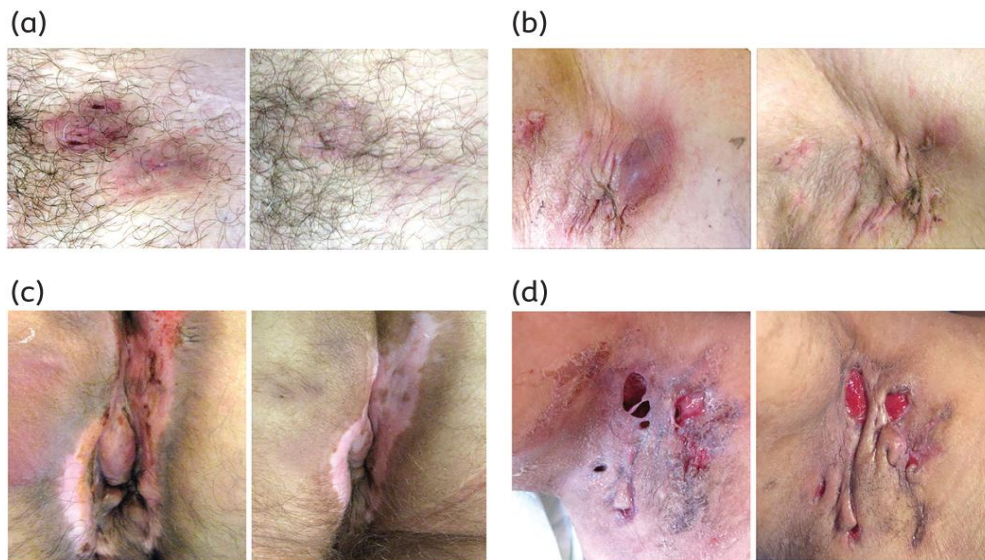
Le métronidazole est un agent antiprotozoaire appartenant à la famille des nitroimidazoles (111). Il est aussi considéré comme antibiotique, efficace contre les bactéries anaérobies gram-négatives, par sa capacité à causer la rupture des brins d'ADN, l'inhibition des réparations, le blocage de la transcription et la mort cellulaire (111). Il possède des propriétés immunosuppressives et peut diminuer les niveaux d'IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12, de TNF- α et d'interféron- γ (INF). Il a aussi des effets anti-inflammatoires par blocage de la migration des leucocytes du sang vers les tissus (112). Dans cette combinaison, le métronidazole a pour rôle d'élargir le spectre d'activité et couvrir certaines bactéries gram-négatives résistantes à la moxifloxacine (7).

Cette triple association semble être efficace pour réduire l'activité de l'HS dans les cas modérés à graves, réfractaires à d'autres traitements (113). Une étude rétrospective de Lamber et al. (113) évalue ce traitement sur 28 patients. Ces derniers ont été traités par de la rifampicine à 10 mg/kg/jour, de la moxifloxacine à 400 mg par jour, et du métronidazole à 500 mg trois fois par jour. Le principal critère de résultat de cette étude a été la rémission complète, définie par la disparition de toutes les lésions inflammatoires, y compris les cicatrices hypertrophiques. La rémission complète a d'ailleurs été obtenue chez 16 patients, dont 6/6 au stade 1, 8/10 au stade 2 et 2/12 au stade 3 ; 12 autres patients ont eu une réponse partielle au traitement. Pour éviter les troubles neurologiques liés au métronidazole, le traitement a été interrompu au bout de 6 semaines de traitement, mais a été réintroduit chez 4 patients pour cause de récurrence. De plus la moxifloxacine peut provoquer un allongement de l'espace QT, ce qui implique qu'il faut éviter de l'associer à d'autres médicaments antiarythmiques de la classe Ia ou III (75).

Ertapénem

C'est un antibiotique intraveineux à large spectre de la famille des β -lactames qui possède une activité anti-inflammatoire définie par la réduction de l'IL-6, l'IL-12 et du TNF- α , ainsi qu'une réduction de l'activité de macrophages (71). Il peut être efficace pour améliorer les aspects cliniques dans l'HS grave (114). Il est cependant recommandé de l'utiliser en une seule cure de 6 semaines en tant que thérapie de secours dans les cas graves réfractaires, ou en tant que traitement temporaire pour calmer les lésions dans le but d'une prise en charge chirurgicale (68). Des perfusions d'ertapénem pendant une durée de 6 semaines ont alors été étudiés sur un total de 30 patients (114). Ce traitement consistait en une administration d'1g par jour via picc line par voie veineuse centrale pour 29 patients et par voie veineuse périphérique pour 1 patient. Le critère de mesure principal des résultats était le score de Sartorius et entre autres la classification de Hurley. Les patients ont présenté au total 133 zones actives d'HS, c'est-à-dire des zones anatomiques caractérisée par la présence de lésions. Parmi ces zones actives 43 étaient de stade 1, 50 de stade 2 et 40 de stade 3, et le score de Sartorius était de 49.5. Après la cure de 6 semaines, ce score est passé à 19.0, ce qui représente une diminution significative du nombre et de la gravité clinique de ces zones actives. Au total 67% (29/43) et 26 % (13/50) des zones de stade 1 et 2 respectivement ont atteint la rémission clinique après l'ertapénem. Pour les zones de stade 3, il y a eu une rémission partielle avec, une légère amélioration de l'état des lésions, comme le montre la figure ci-après (114).

Figure 7 : Efficacité clinique de l'ertapénem avant et après un traitement de 6 semaines



Ces images représentent l'état des lésions avant (photos de gauche) et après (photos de droites) la cure d'ertapénem. On voit sur les photos du (a) qui nous montrent un stade 1 au niveau du pubis, une rémission des 2 lésions. Sur les photos du (b), il s'agit d'un stade 2 au niveau axillaire, et on constate une disparition progressive de l'érythème et de la décharge purulente. Sur les photos du (c) nous avons une fissure annulaire avec un stade 3 ; à la fin de la cure les lésions étaient moins rouges et ont arrêté de suppurer. Sur les photos du (d), c'est une lésion de stade 3 au niveau axillaire avec nécrose dermique. Après l'ertapénem il n'y avait plus de suppuration et un tissu de granulation commençait à se former.

Les médicaments anti-inflammatoires et immunosuppresseurs :

Apremilast

Dans cette catégorie de médicament, l'aprémilast est celui qui fournit le meilleur niveau de preuve avec un essai contrôlé randomisé (ECR) (115). C'est un inhibiteur de la phosphodiésterase 4 (PDE4) actuellement utilisé dans le psoriasis et l'arthrite psoriasique (116). En effet, la PDE4 est la principale enzyme responsable de l'hydrolyse de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPC), un second messager intracellulaire qui contrôle un réseau de médiateurs pro-inflammatoire et anti-inflammatoire. L'augmentation des niveaux d'AMPC permet alors de moduler un certain nombre de médiateurs, et de diminuer notamment l'expression du TNF- α , de l'IFN- γ , de l'IL-23 et augmenter celle de l'IL-10 (116) (117). Il a été alors évalué dans un ECR pour l'HS sur 20 patients présentant un HS modéré. Le traitement a duré 16 semaines sachant que 15 patients ont eu de l'aprémilast à 30 mg deux fois par jour, et 5 patients ont eu le placebo. Sur les 15 patients, 8 ont eu une réponse clinique

(53.3%), et aucun des 5 patients du groupe placebo n'a vu son état s'améliorer. Les patients traités par l'aprémilast ont montré un taux d'abcès et de nodules significativement inférieur par rapport au groupe placebo. Cependant, entre les deux groupes il n'y avait pas de différence significative au niveau du Dermatology Life Quality Index (DLQI), qui est l'indice de qualité de vie en dermatologie. Le traitement a généralement bien été toléré et il n'y a eu aucun abandon, les effets indésirables fréquemment retrouvés étant quelques maux de têtes et des symptômes gastro-intestinaux. La limite de cette étude reste le petit nombre de patients, mais étant donné la diversité des effets de l'aprémilast, cela pourrait être une piste de recherche prometteuse pour le traitement de la dérégulation inflammatoire retrouvée dans l'HS.

Colchicine

C'est un médicament anti-inflammatoire connue pour son utilisation dans la maladie de la goutte, la fièvre méditerranéenne familiale ou encore la maladie de Behcet (118). Celle-ci inhibe l'activation de l'immunité innée, l'activation du NLRP3 qui est une protéine activatrice de l'inflammasome, l'activation de la caspase-1 (118). Elle va aussi bloquer l'adhérence des neutrophiles, inhiber la libération des facteurs chimiotaxiques par ces derniers et empêcher leur recrutement, inhiber leur activation et la sécrétion d'IL-1 et d'IL-8. Par ailleurs, elle possède un effet antimittotique via l'inhibition de la polymérisation de la tubuline, favorise la prolifération des cellules dendritiques, et inhibe le facteur de croissance endothéliale vasculaire (VEGF) et donc la prolifération endothéliale.

Dans une série de 8 cas d'HS la colchicine a été évaluée sur un traitement de 4 mois à 0.5 mg deux fois par jour per os (119). Ce traitement n'a pas eu d'amélioration pertinente sur la sévérité de la maladie, en sachant que 6 patients ont abandonné avant la fin de l'étude en raison d'un manque d'efficacité, et que sur les deux patients, un seul a montré une légère amélioration. De plus 3 patients ont manifesté des symptômes gastro-intestinaux de type nausées et diarrhées, effets indésirables connus pour ce médicament.

Colchicine-Minocycline

Une étude a évalué l'efficacité de l'association entre la colchicine à 0.5 mg deux fois par jour per os, avec de la minocycline à 100 mg par jour per os, pendant 6 mois, suivis d'un traitement d'entretien avec de la colchicine uniquement à 0.5 mg deux fois par jour, pendant 3 mois. L'étude a porté sur 20 patients (10 femmes et 10 hommes). L'efficacité a été évaluée à l'aide de l'échelle visuelle globale (PGA), la classification de Hurley et l'indice de qualité de vie en dermatologie (DLQI). Il y avait un patient au stade 1 et trois patients au stade 3, et tous les autres patients étaient au stade 2. Pour la PGA les scores de 0 à 25% indiquaient une mauvaise réponse au traitement, les scores de 25 à 50% une réponse moyenne, les scores de 50 à 75% une bonne réponse et les scores de 75 à 100% une excellente réponse. Une amélioration significative des manifestations cliniques s'est reflétée sur le système de notation de Hurley et le DLQI. Sur le plan clinique, tous les patients ont montré une amélioration marquée ou modérée au cours des 3 premiers mois de traitement, qui a continué à s'améliorer par la suite. Les figure 8, 9 et 10 (120) ci-après nous illustrent les résultats cliniques avant et après le traitement.



Figure 8 : Nodules inflammatoire périnéaux de l'HS chez un homme de 28 ans ; photo de gauche avant et photo de droite après traitement



Figure 9 : Nodules inflammatoires localisés au niveau du plis inguinal chez une femme de 35 ans ; photo de gauche avant et photo de droite après traitement

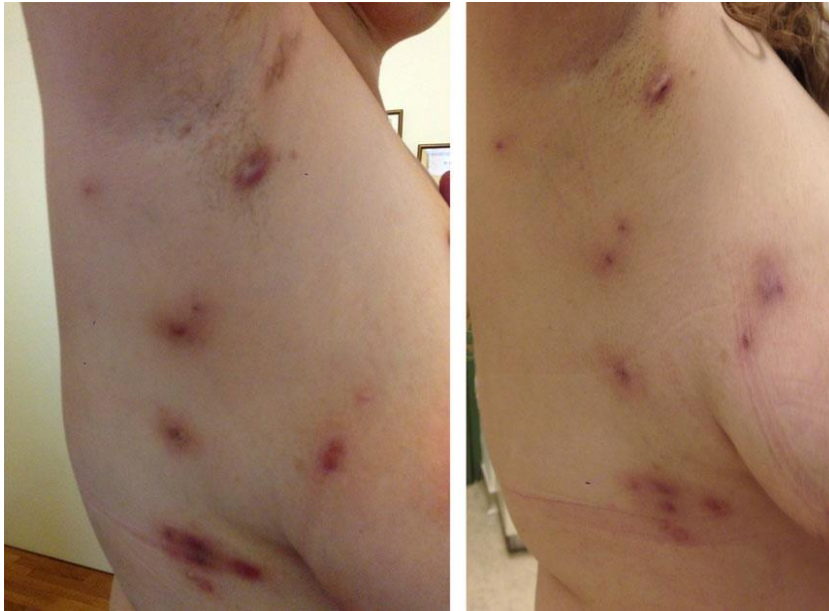


Figure 10 : Nodules inflammatoires localisés au niveau axillaire et au niveau infra-mammaire chez une femme de 45 ans ; photo de gauche avant et photo de droite après.

Une diminution de la douleur locale et au niveau des lésions, et une réduction de la quantité de pus drainée ont été observées après 3 mois et jusqu'à la fin du traitement. Selon l'échelle PGA, les patients ont eu une amélioration importante ou une rémission complète avec, à 3 mois du traitement 5% qui ont eu une mauvaise réponse, 30% une réponse moyenne, 50% une bonne réponse et 15% une excellente réponse, puis après 9 mois de traitement, 5% qui ont eu une réponse moyenne, 55% une bonne réponse et 40% une excellente réponse. Par ailleurs trois patients ont souffert de nausées et de diarrhées, mais cela n'a pas abouti à l'arrêt du traitement. On constate alors dans cette étude que la combinaison de l'action anti-inflammatoire de la colchicine et de la minocycline est efficace dans le contrôle de la maladie, et pourrait être une option dans l'HS, mais qu'il faut tout de même prendre en compte les effets indésirables gastro-intestinaux de la colchicine pouvant être un frein au traitement.

Dapsone :

La dapsone est un dérivé de l'aniline, médicament antibiotique appartenant au groupe des sulfones synthétiques (121). En plus des propriétés antimicrobiennes et anti-protazoaires, elle possède des propriétés anti-inflammatoires similaires à celle des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (121). Celle-ci peut diminuer la production de superoxyde, réguler la production d'IL-8 et de TNF- α , stimulée par les LPS, et réduire la chimiotaxie des neutrophiles. A ce jour deux études ont été publiées sur l'utilisation de la dapsone. Une première étude portée sur 5 cas réfractaires traités avec 50 à 150 mg de dapsone (122). Les patients ont montré une amélioration après 4 à 12 semaines de traitement. Dans une autre série ultérieure de 24 patients, traités avec 50 à 200 mg de dapsone par jour per os, 9 patients

ont montré une légère amélioration clinique, alors que les 15 autres patients, parmi lesquels il y avait tous les cas graves, n'ont pas connu d'amélioration (123). L'étude a cependant été limitée par l'absence de groupe témoin. Le traitement avec de la dapsone est alors une option possible, mais seulement pour les cas légers d'HS. A noter qu'à l'arrêt du traitement, la rechute est rapide.

Ciclosporine A

La ciclosporine A (CsA) est un puissant immunosuppresseur, inhibiteur de la calcineurine qui agit sélectivement sur les lymphocytes T (LyT), ce qui supprime en aval la production d'IL-2 dans l'épiderme et le derme. Celle-ci va alors supprimer l'activation des LyT, des LyTCD8 ou natural killer (LyNK) et des cellules présentatrices d'antigène, et inhibe également l'hyperprolifération des kératinocytes. Quelques cas seulement ont été cités avec la CsA, mais les niveaux de preuves n'étaient pas suffisants, malgré quelques améliorations significatives, et la co-administration d'autres antibiotiques ne permettait pas de dire si l'effet thérapeutique était lié à la ciclosporine potentialisant l'effet de ces derniers, ou si l'effet était lié aux effets additifs de ces deux agents (124) (125) (126).

Azathioprine

L'azathioprine est un antagoniste des purines, ayant des propriétés immunosuppressives, immunomodulatrices et anti-inflammatoires (127). Il inhibe alors la production d'acide nucléique, élément essentiel à la production de LyT et de lymphocytes B (LyB). Il a été démontré qu'il diminue l'activité médiée par les LyT, qu'il inhibe la prolifération des lymphocytes B, et diminue à la fois le nombre et la fonction de cellules immunitaires telles que les monocytes et les neutrophiles ou encore les cellules de Langherans. Dans une étude rétrospective, 9 patients ont été traités par 50 à 100 mg par jour pour une durée de traitement allant de 1 à 7 mois (127). Cette étude ne montre qu'une légère amélioration clinique, sur seulement trois patients, à noter que la limitation de celle-ci est le dosage relativement faible d'azathioprine. De plus, les effets thérapeutiques de l'azathioprine sont normalement atteints au bout de 2 à 3 mois, et six patients ont été traités pendant 6 semaines ou moins en raison des effets secondaires, comme des nausées des vomissements, des diarrhées ou encore une atteinte hépatique et une pancréatite. Il est donc possible que l'azathioprine ait été inefficace en raison d'une durée de traitement trop courte et d'un dosage trop faible. En conclusion de cette étude, un rôle à faible dose adjuvant, semble être le maximum que l'azathioprine puisse apporter à un traitement de l'HS.

Méthotrexate

Le méthotrexate est un médicament anti-inflammatoire, immunosuppresseur, notamment utilisé pour traiter le psoriasis, l'arthrite psoriasique ou la polyarthrite rhumatoïde (128). Trois patients souffrants d'HS, ont été traités avec 12.5 mg (deux patients) ou 15 mg per os, par semaine et pendant 6 semaines, 4 mois ou 6 mois. La fréquence des poussées a été inchangée et il n'y a pas eu d'amélioration sur les lésions existantes. Ces observations nous indiquent que le méthotrexate a une valeur limitée dans le traitement de l'HS (128).

Esters d'acide fumariques (Fumarates)

Les fumarates sont couramment utilisés en Allemagne dans le psoriasis modéré à sévère, en raison de leur propriété immunomodulatrices et anti-inflammatoires (129). Ils possèdent des effets multiples et altèrent notamment la production d'IL-2 et d'IL-23 par les cellules dendritiques et les macrophages (130). 7 patients atteints d'HS modéré à sévère et dont les traitements conventionnels ne fonctionnaient pas, ont été traités par les fumarates selon un schéma de dosage progressif, allant jusqu'à 720 mg par jour per os (131), tel que recommandé par les lignes directrices européennes pour le psoriasis (129), pour une durée minimale de 20 semaines. A 20 semaines, le patient 2 a montré une nette amélioration, les patients 3 et 4 ont signalé une réduction de l'inflammation et des lésions, et les quatre autres patients ont arrêté le traitement pour faute de résultats. Les patients 2, 3 et 4 ayant eu des résultats, ont continué le traitement, et à 28 semaines le patient 4 a arrêté le traitement en raison d'une diarrhée persistante. Les patients 2 et 3 ont continué la thérapie, et après un an de traitement, ils ont eu une nette amélioration de leurs lésions. Même si trois patients sur sept ont vu une amélioration, celle-ci a été considérée comme significative, car ces patients étaient auparavant insensibles aux multiples traitements conventionnels. Les fumarates peuvent alors être considérés, du fait de leurs propriétés immunomodulatrices, comme une option dans le traitement de l'HS, lorsque les patients sont réfractaires aux traitements classiques, et qu'aucune autre option n'est disponible.

Les rétinoïdes :

Isotrétinoïne

L'isotrétinoïne est un dérivé de la vitamine A, connue pour ses effets antiprolifératifs sur les sébocytes (132). Il inhibe la prolifération cellulaire et la sécrétion de sébum, et réduit la taille des glandes sébacées. Elle a aussi des propriétés anti-inflammatoires, immunomodulatrices et antinéoplasiques (132). Block et ses collaborateurs (133) ont passé en revue sept articles dans lesquels l'isotrétinoïne était utilisée pour l'HS. Sur un total de 174 patients, 32 seulement ont rapporté une amélioration significative (18%), 30 une amélioration modérée (17%), et chez 112 patients aucune réponse n'a été observée (64%). Par conséquent, l'isotrétinoïne ne doit pas être prescrite pour de l'HS, et ne doit être envisagée que si les patients présentent une acné vulgaire concomitante (96). A noter que celle-ci est hautement tératogène et qu'elle impose l'utilisation de contraceptifs adéquats, et la réalisation régulière de tests de grossesse.

Acitrétine

L'acitrétine est un rétinoïde, dérivé de l'étrétinate, mais ce dernier a vu son utilisation limitée par son profil pharmacocinétique défavorable, avec un temps d'élimination très long et des effets tératogènes (96). L'acitrétine lui, a une demi-vie plus courte. Il a des propriétés anti-inflammatoires, module la différenciation cellulaire, la prolifération et la kératinisation de l'épiderme, et influence l'hyperkératose de l'épithélium folliculaire infundibulaire, qui est impliqué dans la pathogenèse de l'HS (134). Dans une étude rétrospective, 12 patients traités par une dose d'acitrétine allant de 0.25 mg/kg/j à 0.88 mg/kg/j, pendant une période de 9 à 12 mois, ont montré une réponse positive (134). Les patients étaient à un stade 2 ou 3. Neuf patients ont eu une rémission marquée ou complète, et trois patients ont eu une amélioration légère à modérée. Après le traitement, les nodules profonds et les abcès étaient absents, et les petits nodules non inflammés superficiels, étaient facilement traités par les patients, par une thérapie topique, telle que la lotion de clindamycine ou du résorcinol en crème. Une réduction significative de la douleur a aussi été observée. La note d'EVA (échelle visuelle analogique), reflétant le niveau de douleur, était de 7 ou plus (à l'exception d'un patient avec une EVA à 3) avant le traitement. Après celui-ci quatre patients n'ont signalé aucune douleur (EVA à 0) et les huit autres patients ont montré des changements de douleurs considérables. Les patients ont été suivis pendant plusieurs années ; pour neuf patients la thérapie a induit une amélioration à long terme, avec des rémissions s'étendant de 6 à 45 mois (moyenne : 24.9 mois). Tous les patients ont eu une chéilite comme effet indésirable.

Dans une étude prospective, 17 patients ont été traités avec de l'acitrétine à 0.5-0.6 mg/kg/j,

parmi lesquels neuf ont terminé les 9 mois de traitement (135). Les critères de gravité clinique, sur lesquels s'est basée l'étude, étaient un index de sévérité de l'HS noté HSSI (hidradenitis suppurativa severity index), la classification de Hurley, la PGA, et le DLQI. Il n'y avait que deux patients de stade 1, et tous les autres patients étaient de stade 2 et 3. Tous les patients étaient disponibles pour l'évaluation après 3 mois de traitements, mais après cette période, certains ont commencé à l'interrompre (après 6 mois, il restait 14 patients dans l'étude). Une amélioration significative des manifestations cliniques a été observée après seulement 1 mois de traitement, ce qui s'est vu à travers l'HSSI et le DLQI. La progression de l'amélioration a été enregistrée après 3 mois, 6 mois et 9 mois de traitement. Selon la PGA, 9 patients ont eu une amélioration significative ou une rémission complète. Selon la classification de Hurley, deux patients de stade 3 sont passés au stade 2, et un patient au stade 1. Six patients de stade 2 ont basculé au stade 1, et un patient de stade 1 n'a plus eu de lésions. Le taux d'abandon était de 47% en raison de l'inefficacité de la thérapie et d'effets indésirables. L'acitrétine semblait inefficace pour 5 patients, et d'autres patients ont présenté une aggravation de l'acuité visuelle, une dermatite grave, et un patient a été diagnostiqué avec une tumeur du côlon sigmoïde.

L'acitrétine à long terme peut également soulever des complications à cause de sa tératogénicité, et notamment du fait qu'une contraception efficace doit avoir lieu au moins 2 ans après le traitement, et de ses effets indésirables graves liés à la dose quotidienne élevée. Ces raisons-là expliquent aussi pourquoi les patients sont réticents à prendre ce traitement, même si cela reste une thérapie prometteuse pour la gestion de l'HS.

Alitrétinoïne

L'alitrétinoïne est un dérivé de la vitamine A, connu pour son utilisation dans l'eczéma chronique sévère des mains. Ce médicament a un mécanisme d'action similaire à l'acitrétine, mais a une demi-vie beaucoup plus courte, faisant de lui une alternative pour les femmes en âge de procréer (136). En effet ici les patientes doivent utiliser un contraceptif jusqu'à un mois après l'arrêt du traitement. Quatorze patientes, toutes en âge de procréer, dont les traitements classiques n'ont pas fonctionné, ont été traitées avec de l'alitrétinoïne à 10 mg par jour per os, pendant 24 semaines (136). L'évolution de la maladie a été évaluée en se basant sur le score de Sartorius et le DLQI. Six patientes ont montré une amélioration significative, avec une diminution de 50% du score de Sartorius, et 5 autres patientes ont eu une amélioration, mais avec une diminution du score de moins de 50%. Finalement, seulement trois patientes n'ont pas eu de réponse au traitement. Bien que d'autres études soient

nécessaires, cette étude montre que l'alitrétinoïne peut avoir un rôle dans le traitement de l'HS, en particulier chez les femmes en âge de procréer.

Les traitements hormonaux :

Les résultats d'observation montrent que l'HS apparaît généralement après la puberté, qu'il y aurait des poussées prémenstruelles, indiquant qu'il y ait un rôle potentiel des hormones dans la physiopathologie.

Acétate de cyprotérone et Finastéride

L'acétate de cyprotérone est un anti-androgène, qui avec l'oestrogène pourrait améliorer les poussées de l'HS, alors que les progestatifs, pourrait les aggraver du fait de leur propriétés androgènes (137) (138). Par ailleurs, une étude a comparé l'éthinylestradiol à 50 µg + acétate de cyprotérone à 50 mg avec de l'éthinylestradiol à 50 µg + norgestrel 500 µg. Il y a eu une amélioration clinique de la maladie mais les deux traitements ont eu une efficacité significativement identique (139).

Finastéride

Le finastéride est un inhibiteur de la 5 α réductase, ayant pour finalité l'inhibition de la conversion de la testostérone en dihydrotestostérone (140). Une étude a permis d'observer chez un homme de 51 ans et une femme de 55 ans, une amélioration significative des lésions après l'administration de 5 mg par jour per os de finastéride (141). Bien que d'autres études soient nécessaires sur un grand nombre de patients, pour prouver l'efficacité de ce médicament, ces deux cas suggèrent que le finastéride pourrait jouer un rôle potentiel dans l'HS.

Contraception

Une étude réalisée sur sept femmes atteintes d'HS, a permis de constater, en modulant leur contraception, que l'augmentation du rapport oestrogène/progestérone permettait une amélioration des symptômes (137).

Une étude récente, a effectué une recherche de littérature, sur les anti-androgènes dans l'HS, dans différentes bases de données médicales. Les traitements qui en sont sortis sont l'acétate

de cyprotérone et le finastéride. Cependant les études existantes ne permettent pas une recommandation solide fondée sur des preuves, pour l'utilisation d'anti-androgènes dans l'HS, et d'autres essais sont nécessaires pour définir le rôle du traitement hormonal comme thérapie alternative ou concomitante avec des antibiotiques ou des biothérapies.

Autres traitements :

Zinc

Le zinc joue un rôle dans l'immunité innée et adaptative. On pense qu'il peut modifier la différenciation et la fonction des LyT, activer les LyNK et la fonction phagocytaire des granulocytes. Il entraîne aussi une augmentation de la production d'IL-6, d'IL-1 β et de TNF- α (142). Une étude a été effectuée sur 22 patients, principalement de stade 1 ou 2 (143). Ces derniers ont été traités avec 90 mg de zinc (Rubozinc ®) per os par jour, puis les doses ont été réduites de 15 mg tous les deux mois. Huit patients ont montré une rémission complète, et 14 patients ont eu une rémission partielle. 4 patients ont éprouvé des effets secondaires gastro-intestinaux. Une rechute a cependant eu lieu à des doses inférieures à 30-60 mg par jour.

Metformine

La metformine, antidiabétique oral de la famille des biguanides, constitue une option de traitement de première ligne pour les patients atteints de diabète de type 2 (144). Celle-ci diminue la production hépatique de glucose et augmente la sensibilité à l'insuline en augmentant l'utilisation du glucose par les muscles et les adipocytes. Elle a également des propriétés antioxydantes et anti-androgènes, et il a été démontré qu'elle inhibe in vitro les kératinocytes humains immortalisés (144). Dans une étude prospective, 25 patients ont été traités avec un schéma thérapeutique progressif, jusqu'à un maximum de 500 mg per os, trois fois par jour. Dix-huit patients ont montré une amélioration clinique. Sept d'entre eux ont présenté une réduction de plus de 50% du score de Sartorius. Les sept autres patients n'ont pas montré d'amélioration clinique. Au niveau des effets indésirables, seuls quelques symptômes gastro-intestinaux mineurs ont été signalés au début du traitement.

Nous avons un exemple de résultat sur les figures 11 et 12 ci-après (145)



Figure 11 : Cette femme souffrait d'abcès récurrents sous l'aisselle pendant plus de 20 ans. L'utilisation de la metformine a permis une amélioration significative (photo (a) avant traitement et photo (b) après traitement par metformine)



Figure 12 : Ce jeune homme était réfractaire à n'importe quel antibiotique. Au début du traitement par metformine son état s'est calmé, et après 24 semaines aucune inflammation n'était présente (photo (a) avant traitement et photo (b) après traitement par metformine)

3. Traitements chirurgicaux

Les traitements chirurgicaux restent jusqu'à aujourd'hui ce qu'il y a de plus sûr pour éviter les récurrences. Malgré le fait qu'ils soient invasifs, ils apportent un réel changement à la vie des patients. Il y a de nombreuses techniques chirurgicales, cependant nous allons seulement les citer brièvement. Globalement, il existe trois gestes chirurgicaux (146):

- L'incision d'un abcès persistant et douloureux, effectué en urgence. Il permet le soulagement de la douleur liée à la collection de pus qui crée une tension. Cette intervention n'a aucune influence sur la maladie et est en général le résultat d'un échec du traitement médicamenteux.
- L'excision limitée, elle, n'a pas bonne réputation car est en général suivie de récurrence. Cette intervention peut être en réalité utile pour les patients de stade 1 ou 2, notamment lorsqu'une lésion de type abcès plus ou moins fistulisée, localisée sur une zone bien précise, qu'elle soit axillaire ou inguinale, est récurrente avec présence d'inflammation et de suppuration. Là où une exérèse large serait trop invasive, une excision limitée, ayant repéré le trajet fistuleux, peut alors être très bénéfique, d'autant plus qu'elle est réalisée sous anesthésie locale avec suture directe.
- L'exérèse large, est l'excision d'une large zone, telle que la zone axillaire ou inguinale. Elle est la seule intervention possible pour les stades 3, où les abcès, nodules ou fistules vont englober toute une zone. Elle peut être suivie d'une cicatrisation dirigée/spontanée, ou d'une greffe de peau.

D'autres types d'exérèses vont être retrouvées, telle que l'excision avec peeling électro chirurgical ou la chirurgie au laser de dioxyde de carbone CO₂, à savoir que la simple exérèse large reste la méthode la plus classiquement utilisée (84).

4. Gestion de la douleur

C'est un élément très important dans la gestion de l'HS, mais très peu d'études sont disponibles sur l'utilisation d'analgésiques dans cette maladie. Comme pour toute douleur, l'utilisation d'une EVA est nécessaire pour évaluer le niveau de douleur, et adapter la prise en charge. Pour une douleur légère à modérée, le paracétamol 1000 mg quatre fois par jour, est la première étape du traitement de la douleur (147) (148). Celui-ci est bien toléré, mais des doses excessives peuvent entraîner une toxicité hépatique. Lorsque le paracétamol ne suffit pas, ou lorsque le patient se plaint de douleurs aiguës, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) peuvent être indiqués. La dose dépend de l'AINS choisi, et les schémas thérapeutiques standards sont recommandés (149). Il n'y a pas de preuve qu'un AINS soit supérieur à un autre. Cependant, d'après l'Association Française pour la recherche sur l'Hidrosadénite (AFRH), les AINS ne doivent pas être pris, car comme pour toute maladie infectieuse, il y a un risque d'aggravation (150). Il faut donc, de préférence, orienter vers d'autres classes thérapeutiques. Quand les niveaux de douleurs sont trop élevés et chroniques, les opiacés sont indiqués. Dans cette classe thérapeutique, la codéine est en première intention, en raison de son faible risque d'accoutumance. Si des antidouleurs plus puissants sont nécessaires, l'orientation vers un centre antidouleur est recommandée (147).

5. L'arrivée des biothérapies

Si la plupart des traitements courants ont échoués, les produits biologiques ou biothérapies sont l'étape suivante. Ils constituent un espoir et font partie actuellement des thérapies les plus récentes. Ces traitements ont notamment révolutionné la prise en charge de certaines maladies inflammatoires chroniques, tels que le psoriasis, la polyarthrite rhumatoïde et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (71). Nous avons vu qu'il y a un certain nombre de cytokines impliquées dans la physiopathologie de l'HS, et compte tenu des cibles de ces médicaments, les taux de réponses varient, permettant alors de mieux comprendre les principales voies pathogènes. Les biothérapies ont été approuvées, et figurent parmi les directives Européennes et Nord-Américaines (149) (68).

III- Biothérapies : les études en cours

Les inhibiteurs du TNF- α

Adalimumab (Humira ®, Amgevita ®)

L'adalimumab est un anticorps monoclonal IgG1 (immunoglobuline G1) humanisé, dirigé contre le TNF- α soluble et transmembranaire. En bloquant ce dernier il empêche sa fixation aux récepteurs TNFR1 ou p55 et TNFR2 ou p75, situés à la surface cellulaire, et indirectement, la synthèse d'autres cytokines (151). Il va aussi modifier la quantité des molécules d'adhésion responsables de la migration des leucocytes, et réduire les concentrations sériques de la protéine C réactive (CRP), de l'IL-6, et diminuer la vitesse de sédimentation des érythrocytes. Il est indiqué dans l'HS modérée à sévère chez les patients ne répondant pas, ou étant intolérants aux antibiotiques (68). Il a été approuvé par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) et la Food and Drug Administration (FDA) pour le traitement de l'HS sévère (152).

Deux études prospectives utilisant une dose de 40 mg toutes les deux semaines, ont permis de voir une amélioration initiale (153) (154). Cependant, après 12 semaines de traitement, aucune différence n'a pu être observée par rapport au placebo. Selon les directives Européennes (149), une dose hebdomadaire serait plus efficace. Dans une étude rétrospective, Blanco et ses collaborateurs (155), ont commencé à 40 mg toutes les deux semaines, mais pour 5 patients sur 6, la dose a dû être augmentée à 40 mg par semaine, pour éviter les rechutes. Une autre étude l'a évalué, dans un essai randomisé, prospective, en double aveugle avec placebo, constitué de 154 patients (156). Les patients étaient répartis à peu près en nombre égal avec, le premier groupe qui a eu 40 mg d'adalimumab sous-cutané par semaine, le deuxième groupe 40 mg d'adalimumab toutes les deux semaines, et le troisième groupe prenait le placebo. Des améliorations significativement plus importantes ont été rapportées dans le groupe au dosage hebdomadaire, par rapport aux deux autres groupes, après 16 semaines de traitement, avec une diminution de l'HiSCR, de l'EVA, et du DLQI. Cependant, parmi les patients traités chaque semaine, seulement 18% ont atteint le critère d'évaluation clinique, qui était un score HS-PGA claire, minime ou faible, avec une amélioration d'au moins deux grades par rapport à la ligne de base. Gulliver et al. (84) ont suggéré que l'adalimumab doit être administré à raison de 160 mg la première semaine, 80 mg la deuxième semaine, puis 40 mg par semaine pour la suite du traitement. Dans les deux plus grands essais de phase 3, nommés PIONEER I et II (157), 307 et 326 patients ont été traités

sur deux périodes. Pour la période 1 les patients étaient aléatoirement assignés dans un rapport de 1/1 avec un groupe recevant de l'adalimumab à 40 mg en sous-cutané chaque semaine, et un autre groupe recevant le placebo, pendant 12 semaines. Tous les patients ayant reçu de l'adalimumab lors de la période 1 et qui ont continué à la période 2, ont subi une deuxième randomisation à la semaine 12. Les patients qui ont reçu le placebo dans la période 1, ont été réaffectés à l'adalimumab hebdomadaire (dans l'étude PIONEER I) ou au placebo (dans l'étude PIONEER II), à l'aveugle. Cette deuxième période a duré 24 semaines. Le critère d'évaluation étant le HiSCR, et définissant donc la diminution d'au moins 50% du nombre de lésions inflammatoires, a été obtenu à la semaine 12, chez 41.8 et 58.9% des patients traités par l'adalimumab, contre 26 et 27.6% pour le placebo. Une baisse du taux de réponse au cours de la période 2, pour les patients ayant répondu à la semaine 12, est en partie attribuable à l'arrêt du traitement spécifié selon le protocole de la période 2. Dans ces deux essais la majorité des effets indésirables étaient légers ou modérés, sans aucune preuve d'un risque accru d'évènement indésirable grave avec l'adalimumab, par rapport au placebo. Dix évènements indésirables liés au psoriasis ont été cependant rapportés, chez les patients recevant l'adalimumab dans la période 2. Par ailleurs, l'adalimumab n'est pas sans risque associé et nécessite l'évaluation et le traitement de la tuberculose latente ; en effet, des cas de tuberculoses ont été rapportés lors des traitements (154).

Une étude récente a examiné 20 patients traités avec de l'adalimumab à 40 mg par semaine sur une durée de 108 semaines. Une baisse progressive des poussées a été observée, avec une augmentation progressive du nombre de patients atteignant l'HiSCR (158). Le nombre de lésions, l'EVA et le DLQI ont aussi diminué tout au long de l'étude.

Infliximab

L'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique, constitué d'une IgG1 humaine, contenant un fragment murin au niveau de la partie de liaison à l'antigène. Celui-ci se lie aux formes solubles et transmembranaires du TNF- α , l'empêchant de se lier à ses récepteurs.

La dose est généralement la même que pour le psoriasis, avec 5mg/kg par voie intraveineuse en perfusion, aux semaines 0, 2 et 6, puis toutes les 8 semaines (149) (159). L'efficacité de l'infliximab a d'abord été décrite pour la première fois chez des patients atteints d'HS avec une maladie de Crohn (160) (161). Le premier cas était une femme atteinte de la maladie de Crohn, qui a développé des abcès périanaux, suivis de nodules inflammatoires au niveau axillaire. Après une dose d'infliximab, toutes les lésions se sont améliorées de manière significative, et après la deuxième dose, la patiente est restée en rémission pendant 6 mois

(160). Peu de temps après, un patient de 39 ans atteint de la maladie de Crohn s'est présenté avec une fistule axillaire bilatérale. Après un an de traitement, toutes ses fistules se sont asséchées et se sont refermées (161). Dans un essai de phase 2, randomisé, monocentrique, comprenant une phase de traitement en double aveugle contrôlée par placebo, une phase de traitement parallèle croisé et une phase d'observation, la sécurité et l'efficacité de l'infliximab ont été évalués (162). Pour la première phase de 8 semaines, les 38 patients ont été randomisés pour recevoir, soit l'infliximab à 5 mg/kg (groupe IFX, n = 15), soit le placebo (groupe placebo, n = 23), aux semaines 0, 2 et 6. Après la huitième semaine le traitement de chaque patient a été dévoilé, et pour la deuxième phase, les patients du groupe placebo ont eu la possibilité de passer à l'infliximab. Les patients du groupe infliximab ont continué à recevoir la même dose toutes les 8 semaines, jusqu'à la semaine 22. Les patients du groupe placebo qui ont choisit de passer d'un groupe à un autre, ont reçu un traitement d'induction avec une dose, aux semaines 8, 10 et 14, suivis d'une dose aux semaines 22 et 30. Au cours de la troisième phase allant de la semaine 22 ou 30 à la semaine 52, les patients ont été observés mais non traités. Sur les 38 patients, 5 traités par placebo, se sont retirés entre les semaines 0 et 8, et n'ont pas été inclus dans les analyses.

A la fin de la première phase en double aveugle (semaine 8), un nombre plus important de patients du groupe IFX, par rapport au groupe placebo, ont eu une diminution de 50% de l'index de sévérité HSSI. La figure ci-après illustre ces résultats obtenus (162) :

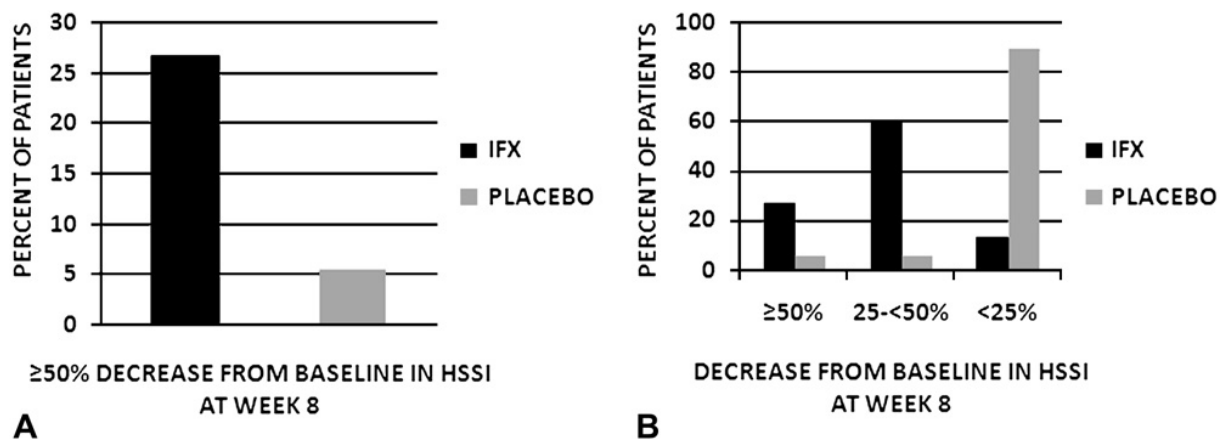


Figure 13 : pourcentage de patients traités à l'infliximab (IFX) ou au placebo avec une diminution de 50% de l'index de sévérité de l'HS (HSSI), à la semaine 8

Le tableau A, représente le pourcentage de patients ayant une diminution de plus de 50% de l'HSSI, à la semaine 8 par rapport au niveau de référence. Le tableau B, représente la même chose, avec différents pourcentages reflétant la diminution de l'HSSI. On constate que la majorité des patients sous placebo sont à une diminution inférieure à 25%, soit 88.9% du groupe, alors que les patients du

groupe IFX, ont majoritairement une diminution située entre 25 et plus ou moins 50%, soit 60 du groupe.

De plus, le traitement par IFX a apporté une amélioration du DLQI, de l'EVA et du PGA significativement plus importante qu'avec le placebo.

La figure ci-après nous montre l'amélioration clinique sur un patient du groupe IFX (162).



Figure 14 : Amélioration importante des lésions au niveau axillaire droit et gauche après 8 semaines de traitement à l'infliximab

A l'examen clinique, on a constaté une diminution de l'induration, de l'érythème, et du drainage des sinus.

A la fin de la deuxième phase, les patients sous placebo ayant basculé au traitement, ont constaté une amélioration des différents critères d'évaluation, les autres patients qui ont maintenu leur traitement, ont vu leur amélioration se stabiliser.

Par la suite cinq patients (trois dans le groupe IFX et deux dans le groupe placebo), ont poursuivi l'essai, et ont été observés jusqu'à la semaine 52. Parmi eux, 2 ont connu une amélioration durable, et trois ont rechuté.

Dans une autre étude, Moriarty et al. (163) ont suggéré qu'un intervalle de 8 semaines est trop

long pour les patients atteints d'HS et qu'un intervalle de 4 semaine est plus efficace, car la plupart des patients rapportent une augmentation progressive des lésions inflammatoires, environ 6 semaines après la perfusion. Selon eux, un schéma de maintien de l'intervalle de 6 semaines fonctionne chez la plupart des patients. Des intervalles plus courts ne sont pas recommandés pour des raisons d'effets indésirables, mais aussi de coût. La dose optimale n'a cependant pas encore été établie, et d'autres études sont nécessaires pour comparer les différents schémas d'intervalle.

Infliximab versus Adalimumab

Une seule étude a comparé l'efficacité de l'infliximab à celle de l'adalimumab (164). Dix patients ont été traités pendant 8 semaines avec trois séries d'infliximab intraveineux à 5mg/kg, aux semaines 0, 2 et 6, et dix autres patients, ont été traités par avec de l'adalimumab en sous-cutané à 40 mg toutes les 2 semaines. Les deux cohortes ont été suivies pendant 1 an, avec les mêmes méthodes d'évaluation, c'est-à-dire, le score de Sartorius, le DLQI, la vitesse de sédimentation des érythrocytes, le taux de CRP et la PGA. Dans les deux groupes la sévérité de l'HS a diminué, et l'Infliximab a obtenu de meilleurs résultats, dans tous les aspects. Cependant, il n'a pas été précisé, si les patients recevant l'infliximab, avaient reçu d'autres traitements pendant la période de suivi. A noter que le schéma de posologie de l'adalimumab semblait insuffisant et non optimal. D'autres études sont donc nécessaires pour conclure.

Etanercept

L'etanercept est une protéine de fusion, constituée de la partie extracellulaire du récepteur soluble du TNF- α , qui est le récepteur p75, et de la partie constante de l'IgG1 (165). Il se lie et neutralise le TNF- α soluble et transmembranaire, et peut modifier la migration des cellules dendritiques, des LyT et des neutrophiles (165). Les données sur l'etanercept sont contradictoires, les doses évaluées étant de 50 à 100 mg par semaine en sous-cutané. La première étude prospective ouverte, sur l'etanercept dans l'HS, a donné des résultats prometteurs (166). Les patients ont été traités avec de l'éetanercept à 50 mg par semaine, pendant 12 semaines. Après cela, six patients sur dix ont présenté une diminution de l'activité de la maladie de 50%, et cet effet s'est maintenu pendant la période de suivi de 12 semaines. Une autre étude, monocentrique randomisée en double aveugle et contrôlée par placebo, a été effectuée sur vingt patients (167). Dix patients ont reçu de l'éetanercept à 50 mg deux fois par semaine, et les dix autres patients ont reçu le placebo, sur une durée de 12 semaines. Puis

après cela, tous les patients ont reçu l'étanercept à 50 mg deux fois par semaine, pendant encore 12 semaines. Il n'y avait aucune différence significative, au niveau de la PGA et du DLQI, à 12 et 24 semaines de traitement, entre le groupe ayant reçu l'étanercept, et le groupe ayant reçu le placebo. Ce traitement n'a par conséquent pas donné d'amélioration clinique dans l'HS, et ne sera pas une biothérapie de premier choix dans l'HS.

Golimumab

Au même titre que l'adalimumab, le golimumab est un anticorps monoclonal humanisé, dirigé contre le TNF- α . Les données sur le golimumab sont limitées à deux rapports de cas (168). Un premier rapport avec 50 mg en sous-cutané toutes les 4 semaines, il n'y a pas eu de réponse positive. Dans le deuxième rapport, un dosage de 200 mg à la semaine 0, puis de 100 mg toutes les 4 semaines, à partir de la semaine 2, s'est avéré utile pour la colite ulcéreuse, mais nous indique qu'un dosage plus élevé pourrait être nécessaire pour l'HS.

Inhibiteurs de l'IL-12/IL-23 :

Ustekinumab

L'ustekinumab est un anticorps monoclonal humain dirigé contre la sous-unité p40 de l'IL-12 et de l'IL-23 (68). Dans une étude ouverte portée sur 17 patients présentant une HS modérée à sévère, et recevant de l'ustekinumab à 45 ou 90 mg en sous-cutané (en fonction du poids du patient), toutes les 12 semaines, 14 sujets ont démontré une amélioration moyenne de 46.3% du score de Sartorius, et 8 sujets ont obtenu une réduction de 50 % du nombre de lésions inflammatoires à la semaine 40 (169). Les réductions du DLQI et de l'EVA n'étaient cependant pas significatives. Une autre étude effectuée sur trois patients atteints d'HS modérée ou grave. Les patients ont reçu des injections sous-cutanées de 45 mg à 0, 1 et 4 mois, et continueront à recevoir de l'ustekinumab tous les 3 mois. Après 6 mois de traitement, un patient a montré une rémission complète. Un autre a eu une amélioration de 25 à 49%, avec une diminution de la douleur jusqu'à 5 mois, mais une réapparition d'une lésion à 6 mois avec ré-augmentation de la douleur. Une augmentation de la dose a alors été effectuée après le 6^{ème} mois, après quoi, il y eu une nouvelle amélioration. Le troisième patient n'a eu aucune amélioration. L'ustekinumab peut tout de même fournir une nouvelle stratégie de traitement pouvant être efficace chez certains patients. De plus un dosage plus élevé semble plus efficace chez certains patients, ce qui justifie la nécessité d'études permettant d'étudier à la fois l'efficacité, mais aussi l'innocuité d'un dosage élevé. L'inhibition de l'IL-12 et de l'IL23, est

alors une option thérapeutique potentielle pour les patients dont les autres thérapies s'avèrent inefficaces.

Inhibiteurs de l'IL-17

Sécukinumab

Le sécukinumab est un anticorps monoclonal humain, IgG1, dirigé contre l'IL-17A et induisant indirectement une correction du rapport Th17/Treg (96). Un essai pilote ouvert de 24 semaines, a récemment été publié avec des patients recevant 300 mg par semaine de sécukinumab en sous-cutané, pendant 5 semaines, puis toutes les 4 semaines (170). Cette étude a été menée chez neuf patients atteints d'HS modéré à sévère, qui avaient échoué au moins avec un antibiotique. L'objectif était d'évaluer la proportion de patients qui ont atteint un score d'HiSCR après les 24 semaines de thérapies. D'autres mesures telles que le score de Sartorius ou le DLQI ont été réalisées. Six patients sur neuf, soit 67%, ont atteint l'HiSCR, le score médian de Sartorius est passé de 175 à 95 à la semaine 24, le nombre médian de lésions inflammatoires est passé de 11 à 3, et la médiane de DLQI est passée de 13 à 7. Deux patients n'ont pas terminé l'essai en raison d'un manque d'efficacité, à la semaine 8 et 12, et un patient a décidé de subir une intervention chirurgicale, puis d'être suivi sous sécukinumab avec sa dermatologue. Les résultats pour le sécukinumab sont encourageants, et doivent inciter à poursuivre les recherches, pour mieux connaître le rôle du sécukinumab et d'autres thérapies anti-IL-17 dans l'HS. Lim et Oon. (171), ont effectué sur les bases de données PubMed et Clinicaltrial.gov, une recherche documentaire complète allant du 1^{er} janvier 1947 au 31 décembre 2018. Cette recherche a permis de répertorier 107 articles et 35 essais cliniques, dont 15 sont toujours en cours, et dans lesquelles on retrouve notamment le sécukinumab et un autre anti-IL-17 qui est le bimekizumab.

Un autre anti-IL-17, qui est l'ixekizumab a été cité, comme étant une piste à exploiter dans l'HS (96).

Inhibiteurs de l'IL-1

Anakinra

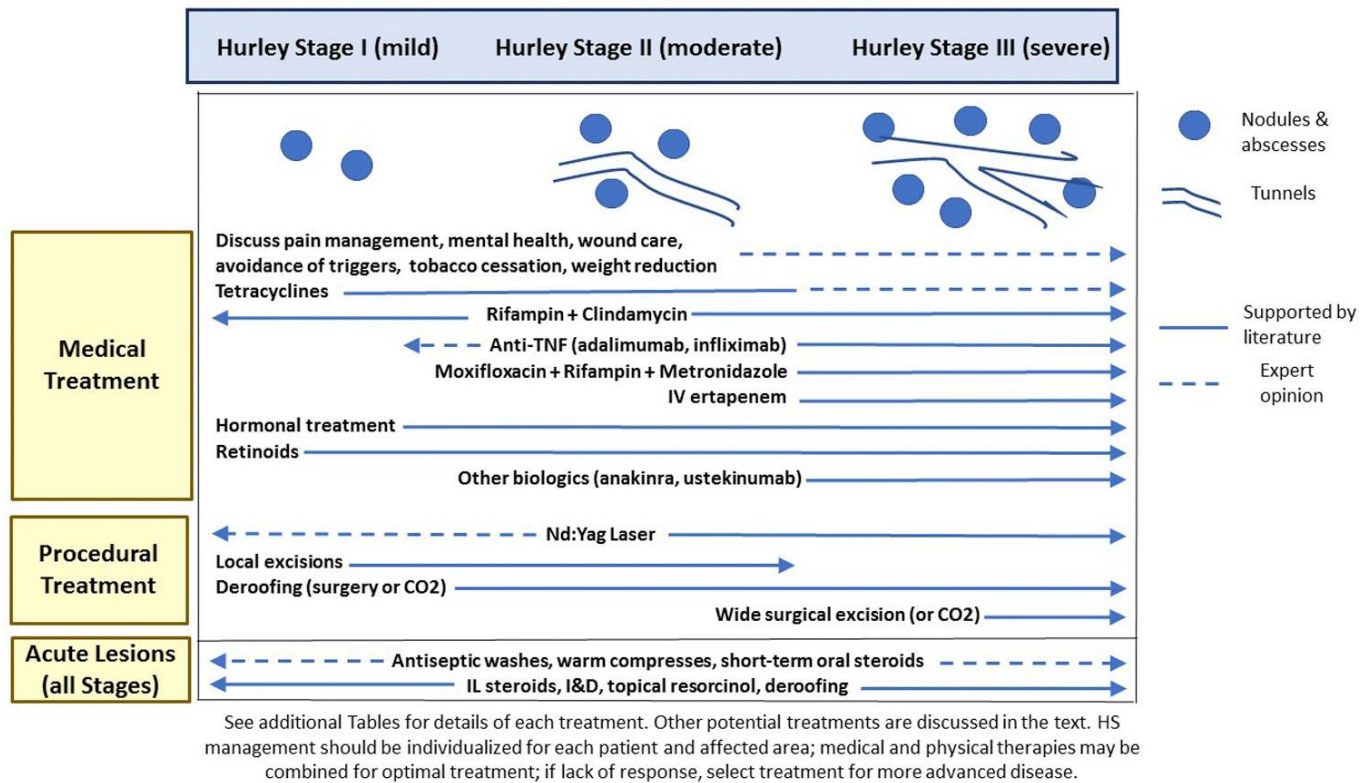
L'anakinra est un antagoniste de l'IL-1, bloquant les effets inflammatoires de ce dernier (172). Un essai clinique à double insu, randomisé et contrôlé par placebo, avec une phase de traitement de 12 semaines, et une phase de suivi de 12 semaines, a été effectué chez vingt patients de stade 2 ou 3. Les critères d'évaluation étaient le score de Sartorius, l'HiSCR, le score d'activité de la maladie, l'EVA, et le DLQI. De plus, les cellules mononucléaires

sanguines périphériques (PBMC) ont été isolées, après centrifugation de l'échantillon de sang veineux, et stimulées pour permettre la sécrétion de plusieurs cytokines, le but étant de voir si l'anakinra pouvait impacter directement sur leur production. Dix patients ont reçu 100 mg d'anakinra en sous-cutané une fois par jour, pendant 12 semaines, et les dix autres patients ont reçu le placebo. A la fin du traitement, le score de la maladie a été diminué de 20% pour le groupe placebo (2/10), contre 78% pour le groupe anakinra (7/9) ; à noter qu'un patient du groupe anakinra à été perdu au suivi. L'HiSCR a été atteint chez 30% des patients du groupe placebo, et chez 78% du groupe anakinra. Aucun évènement indésirable grave n'a été signalé. La production d'interferon- γ par les cellules mononucléaires sanguines périphériques dans le groupe anakinra été diminuée, et celle de l'IL-22 a été augmentée. Pendant la période de suivi de 12 semaine, il n'y a pas eu de rechutes, bien que le score d'activité de la maladie ait augmenté graduellement après 16 semaines. Le bilan de cette étude est que l'anakinra atténue la sévérité de l'HS, en sachant que l'efficacité clinique a été relevée à partir de 8 semaines de traitement.

Le bermekimab qui cible aussi l'IL-1 a aussi été cité comme traitement potentiel de l'HS nécessitant des études (71).

Les directives Nord-Américaines ont fait un résumé des traitements sur la figure ci-après, basé sur la classification de Hurley (68). Cela permet d'avoir une idée des différentes thérapies en fonction du stade de la maladie

Figure 15 : Aperçu des stratégies de traitements, basés sur la classification de Hurley



Les traits pleins représentent les traitements basés sur la littérature, et les pointillés les traitements basés sur une opinion d'experts

De manière générale, les antibiotiques vont être les traitements de **1^{ère} ligne**. On a pour les stades légers la clindamycine topique ou la tétracycline à 500 mg en première intention (7) (84) (71). Dans l'HS légère à modérée, la doxycycline est aussi retrouvée fréquemment et est très utilisée dans l'HS (7). On aura ensuite l'association clindamycine-rifampicine, qui peut être aussi abordée pour les stades modérés à sévère (96), à noter que la clindamycine seule pourrait suffire (104). Les autres antibiotiques restent moins fréquemment utilisés.

En **2^{ème} ligne**, nous allons voir apparaître les biothérapies, qui viendront apporter une réelle alternative pour les cas modérés à sévères, et notamment les patients dont les antibiotiques ne fonctionnent pas. Selon Gulliver et al. (84) nous retrouvons aussi le zinc et le résorcinol.

Enfin en **3^{ème} ligne** (84), nous avons les médicaments inflammatoires et immunosuppresseurs, les rétinoïdes, les traitements hormonaux, et d'autres traitements comme la metformine. Ces traitements sont des traitements potentiels, nécessitant pour un certain nombre des études plus approfondies, mais pouvant être une alternative intéressante dans les cas d'HS récalcitrants.

Les traitements chirurgicaux viennent aussi jouer un rôle crucial dans la prise en charge de l'HS, lorsque les traitements médicamenteux, n'apportent pas ou peu de réponses. On les

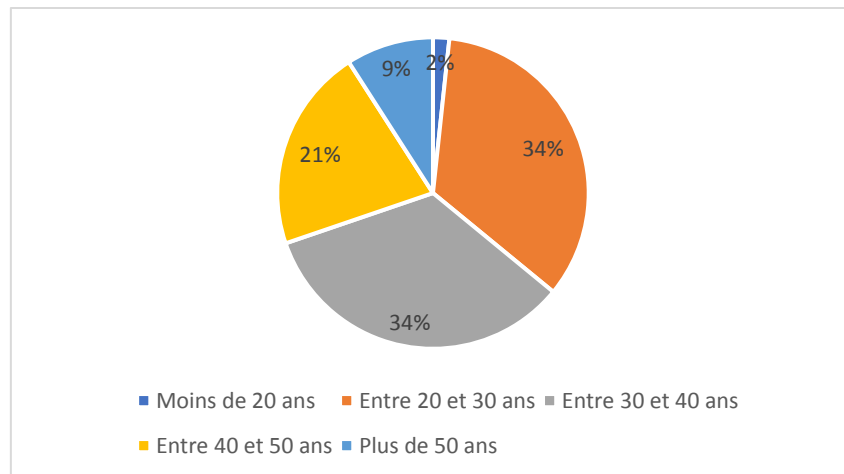
retrouve à tous les stades de la maladie, mais selon la gravité les interventions seront plus ou moins invasives.

On voit dans le tableau ci-dessus que les biothérapies peuvent être abordées à partir du stade 2.

IV- Enquête auprès de patients atteints de la pathologie

Lors de cette enquête, 473 patients ont répondu au questionnaire. 87.9% étaient des femmes et 12.1% étaient des hommes.

Âge des patients



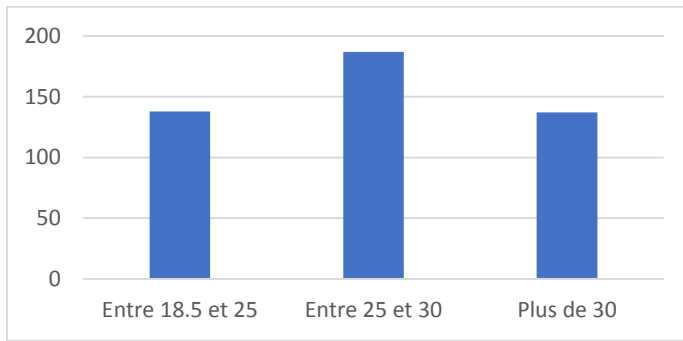
Ce diagramme représente la tranche d'âge des patients ayant répondu au questionnaire. La majorité des patients ont entre 20 et 40 ans (68%).

Stade de gravité de la maladie

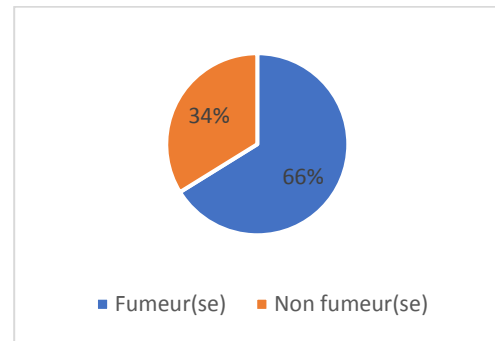


27.6% des patients sont au stade 1, 50.3% au stade 2, et 22.1% au stade 3. Plus d'1/5^{ème} des patients sont à un stade sévère.

Indice de masse corporel des patients

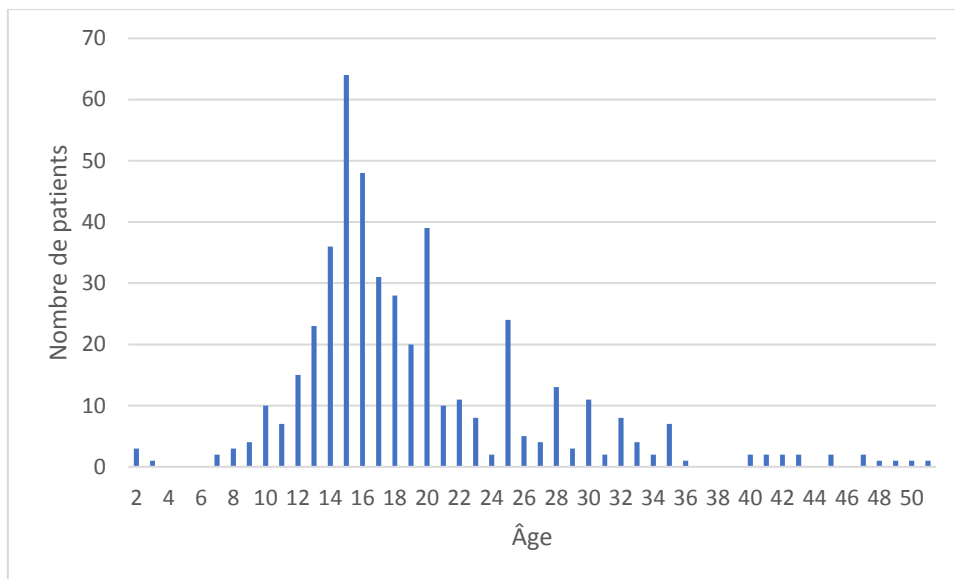


Fumeurs(ses)/Non fumeurs(ses)



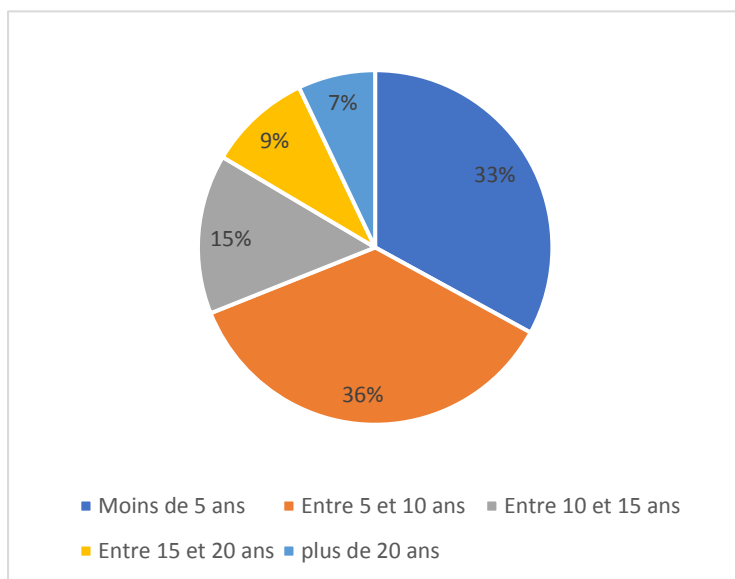
70% des patients sont en surpoids ou en obésité, et 66% des patients sont des fumeurs, ce qui peut représenter un problème, étant donné que surpoids et tabagisme font partie des facteurs de risque d'aggravation de la maladie, parmi lesquels on retrouve notamment le syndrome métabolique.

Âge à partir duquel s'est manifestée la maladie



On constate un pic à l'âge de 15 ans, soit 13.8% des patients. De manière globale la majorité des patients développent la maladie de Verneuil entre 13 et 20 ans, soit en cours ou après la puberté.

Combien de temps a-t'il fallu pour poser le diagnostic ?

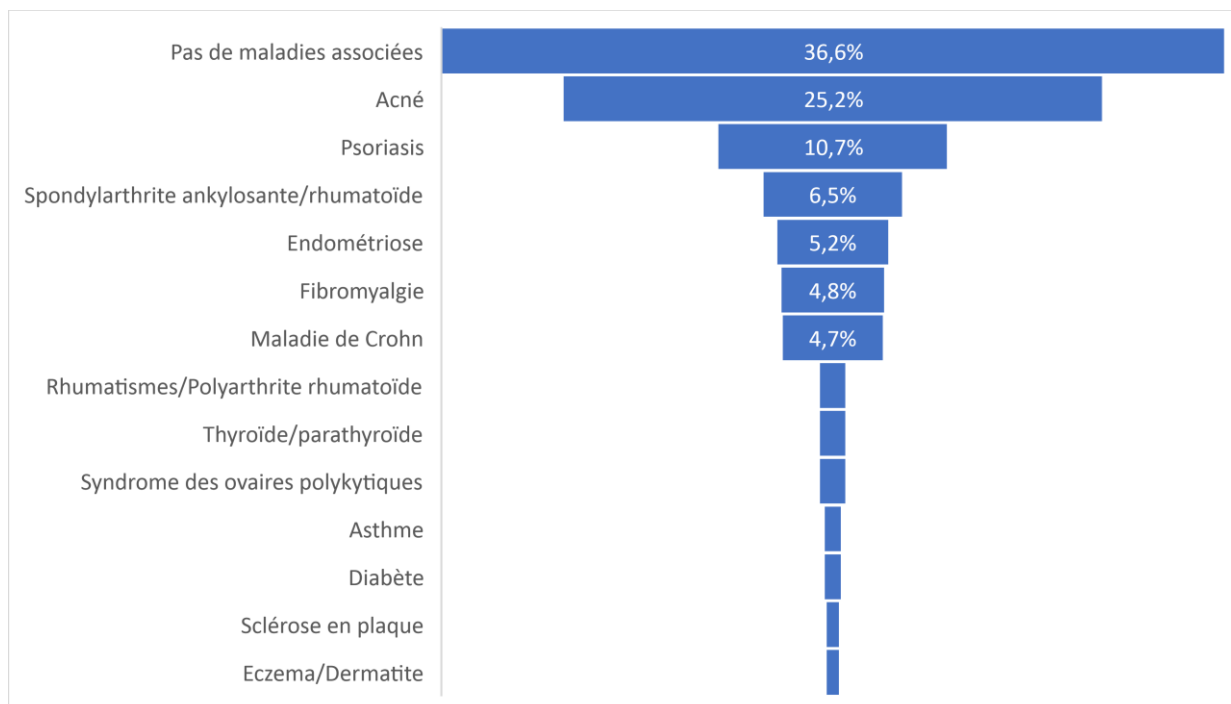


Seulement 1/3 des patients se sont vu attendre moins de 5 ans pour être diagnostiqués. Pour une proportion non négligeable de patients, il a fallu attendre plus de 5 ans pour pouvoir diagnostiquer la maladie de Verneuil ; 36% des patients ont attendu entre 5 et 10 ans, et 31% ont attendu entre 10 et plus ou moins 20 ans.

Y a-t'il un antécédent familial ?

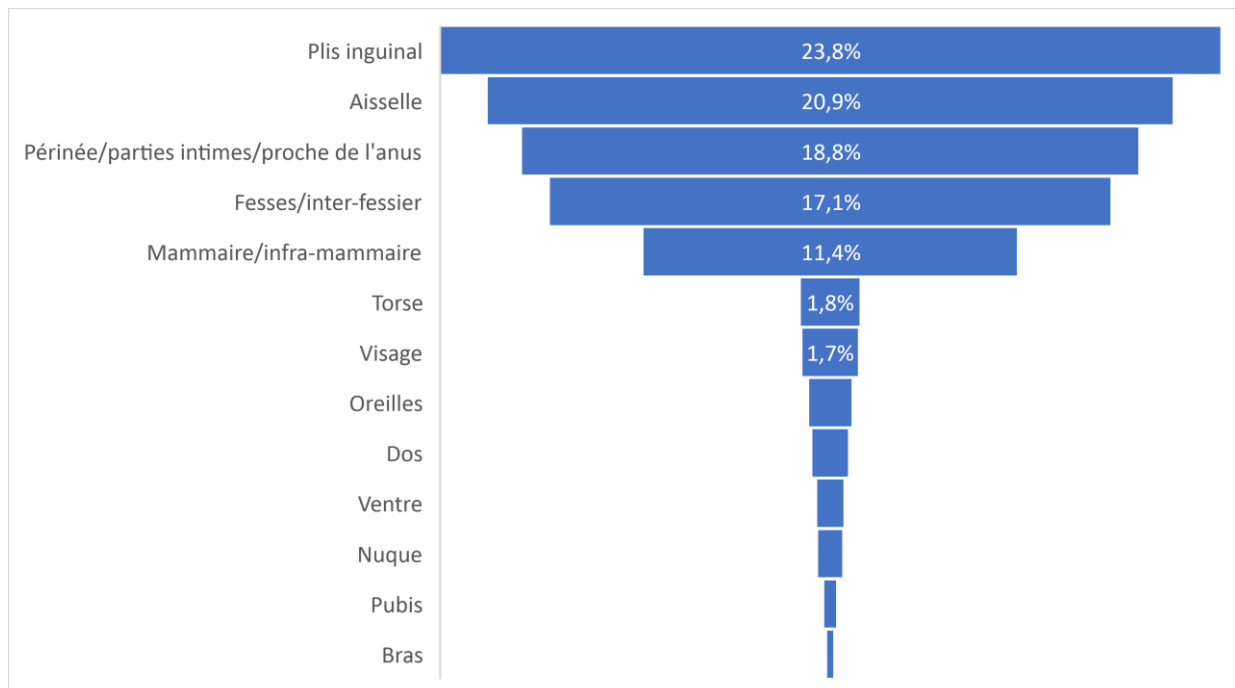
Près de 28% des patients ont un antécédent familial, ce qui confirme le rôle de la génétique dans cette maladie.

Les pathologies associées à l'HS :



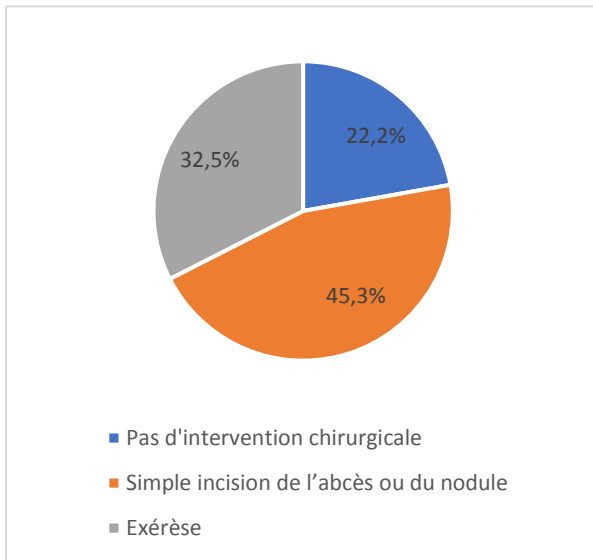
Parmi les 440 patients ayant répondu à cette question, 63.4% des patients ont au moins une pathologie associée à l'HS. On retrouve en majeure partie l'acné, suivi du psoriasis, de la spondylarthrite et de l'endométriose. Le point commun de toutes ces pathologies, est l'aspect inflammatoire, ainsi que l'implication de l'immunité. Les mécanismes d'action des pathologies inflammatoires sont complexes et peuvent avoir certaines similarités justifiant ces associations.

Localisation des lésions



La proportion des localisations est assez partagée, avec une prédominance au niveau axillaire et inguinal, suivie du périnée, des fesses et plis inter-fessier, et au niveau mammaire et infra-mammaire. Ces zones-là sont les zones typiques de l'HS. D'autres zones atypiques peuvent être retrouvées tels que le torse, le visage, le pubis, la nuque ou encore le dos.

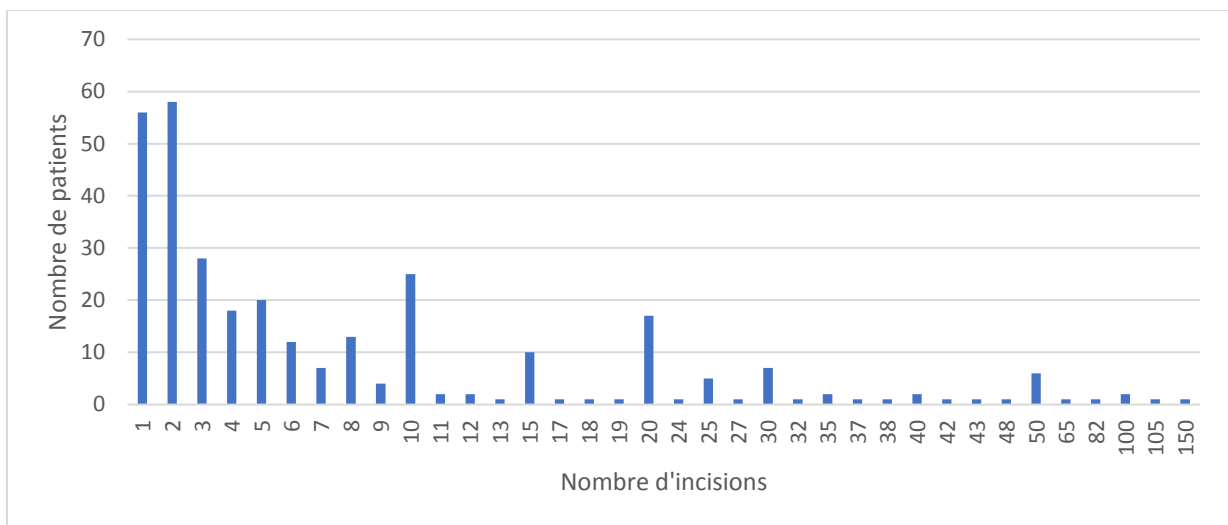
Les interventions chirurgicales



Près de 78% des patients ont déjà eu une intervention chirurgicale, ce qui met malheureusement en avant le fait que la chirurgie, qui est invasive, a une part importante dans la prise en charge de l'HS.

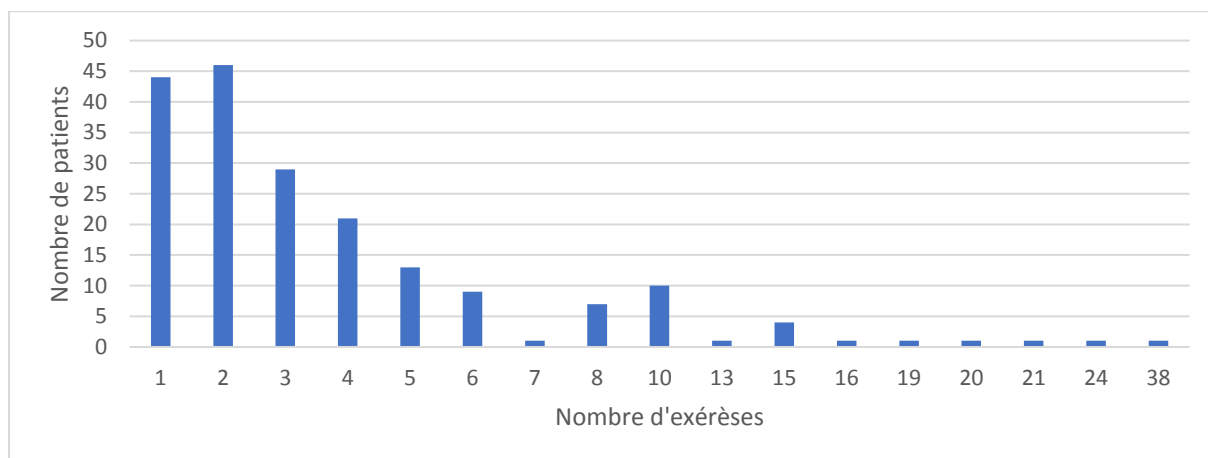
Près d'1/3 des patients ont déjà eu une exérèse, ce qui représente une part non négligeable, pour une intervention qui est certes radicale, mais très invasive.

Nombre d'incisions réalisées par patients



Sur les 312 patients ayant eu des incisions, une bonne partie en ont eu 1 ou 2, soit 114 patients. Par ailleurs on voit aussi qu'il y a 25 patients qui ont eu 10 incisions, ou encore 17 patients qui ont eu 20 incisions. De manière globale, la majorité des patients ont eu entre 1 et 10 incisions au cours de leur vie, soit 77%.

Nombre d'exérèses réalisées par patients

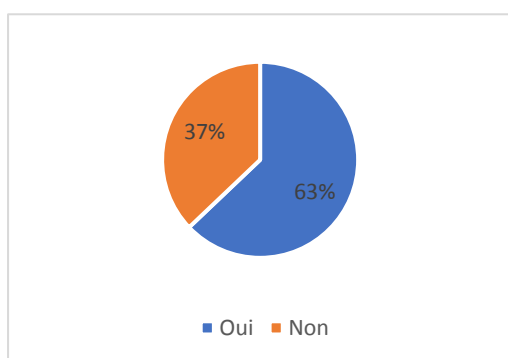


Sur les 191 patients ayant eu une exérèse, 73% des patients ont eu entre 1 et 4 exérèses. On voit par ailleurs qu'il y a tout de même 10 patients qui ont eu 10 exérèses.

Patients sous traitement :

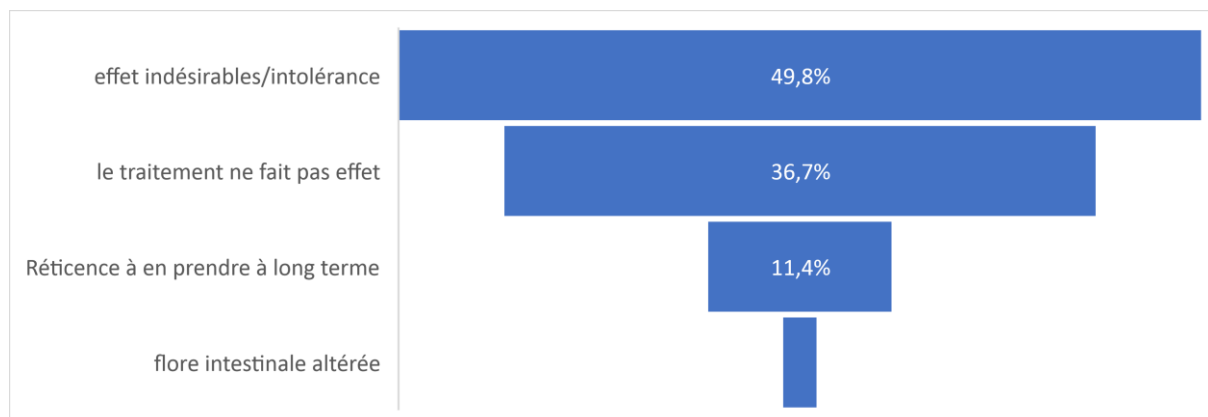
Tous les patients ont répondu à cette question, et seulement 34.5% des patients sont actuellement sous traitement.

Patients ayant arrêté volontairement la prise d'antibiotique



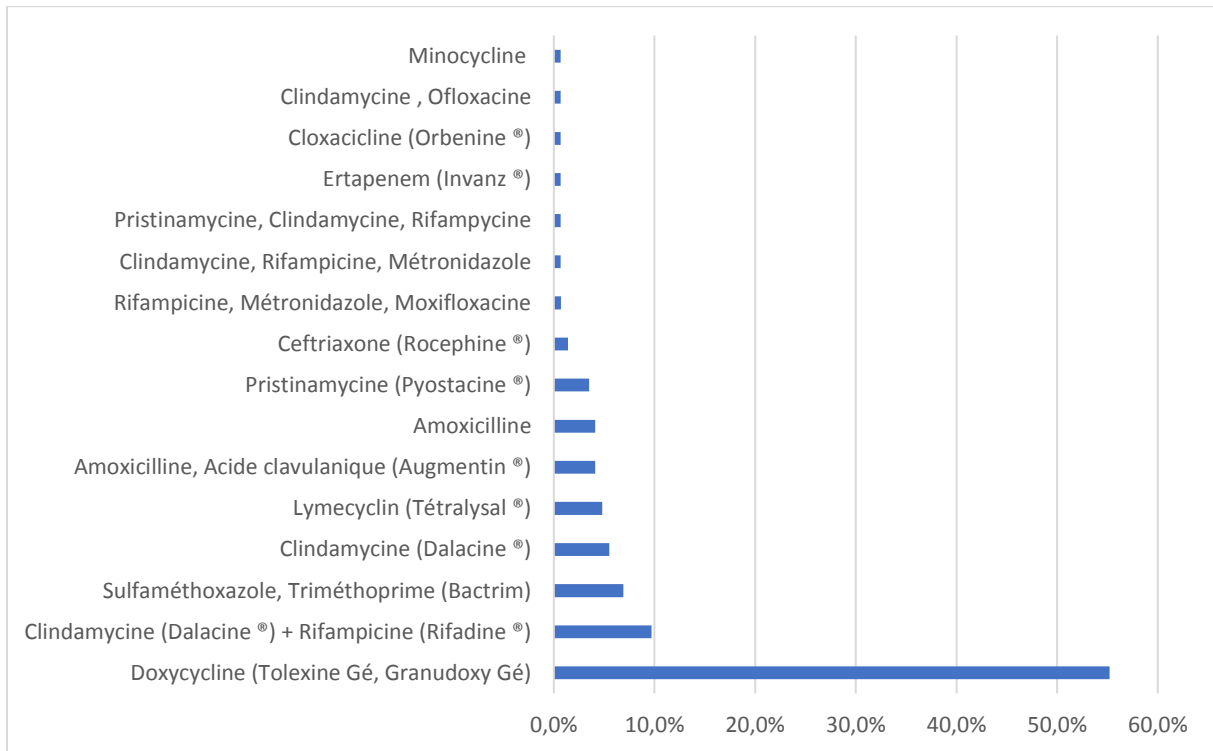
461 personnes ont répondu à cette question, et 63 % ont déjà arrêté un antibiotique volontairement. Cela met en avant plusieurs problématiques liées à la prise d'antibiotique à long terme, qui sont abordées dans la question suivante.

Raisons pour lesquels les patients ont arrêté volontairement la prise d'antibiotique



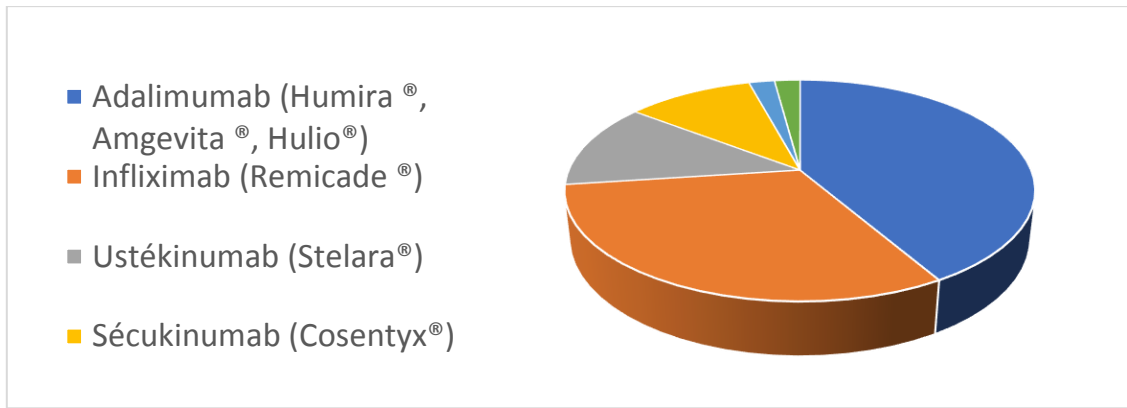
Pour près de la moitié des patients, cela est dû aux effets indésirables, ou à leur intolérance. Parmi ceux-ci on va retrouver par exemple, les nausées et vomissements, les douleurs intestinales, les diarrhées, les mycoses buccales et génitales, ou encore les douleurs à l'estomac. Pour plus d'1/3 des patients cela est dû à un manque d'efficacité du traitement. Par ailleurs, d'autres patients ne veulent pas les prendre à long terme, car ils ont peur qu'ils ne fassent plus effet, ou ont peur des conséquences qu'ils peuvent avoir sur leurs organismes, ou encore car ils perdent patience et n'ont plus le moral pour continuer le traitement. Quelques patients ont aussi mentionné le risque d'altération de la flore intestinale, qui est un risque connu des antibiotiques.

Les patients sous antibiotiques



L'écrasante majorité des patients sont sous doxycycline. Les cyclines étant utilisées en première intention, cela confirme bien qu'il s'agit de la cycline la plus utilisée dans l'HS. On retrouve derrière l'association clindamycine + rifampicine, ou la clindamycine seule. D'autres traitements comme le sulfaméthoxazole-triméthoprime, l'amoxicilline, l'amoxicilline-acide clavulanique, la pristinamycine, ou encore la cloxacilline, sont des traitements qui n'ont pas été abordés, mais qui ont été proposés aux patients. Cela est probablement dû au fait qu'il n'y est pas de traitement spécifique de l'HS à l'heure actuelle, et que certains médecins sont amenés, à élargir les possibilités, notamment quand les traitements de première ligne ne fonctionnent pas.

Les patients sous biothérapie



Parmi les 48 personnes sous biothérapie, soit 10% des 473 patients, 41.6% sont sous adalimumab, et 31.3% sont sous infliximab. Ces 2 traitements sont les biothérapies les plus utilisées. On retrouve derrière l'ustékinumab chez 12.5% des patients et le sécukinumab chez 10.4% des patients.

Les traitements	Adalimumab	Infliximab	Ustékinumab	Sécukinumab
	21 réponses	15 réponses	6 réponses	5 réponses
Amélioration sur La fréquence des poussées	37.1%	36%	12.5%	66.6%
La durée des poussées	25.7%	28%	12.5%	/
Le temps de rémission entre les poussées	14.3%	3%	/	16.7%
Aucune amélioration	14.3%	3%	50%	16.7%
Aggravation de la maladie	5.7%	3%	25%	/
Apparition d'un psoriasis	2.9%	/	/	/

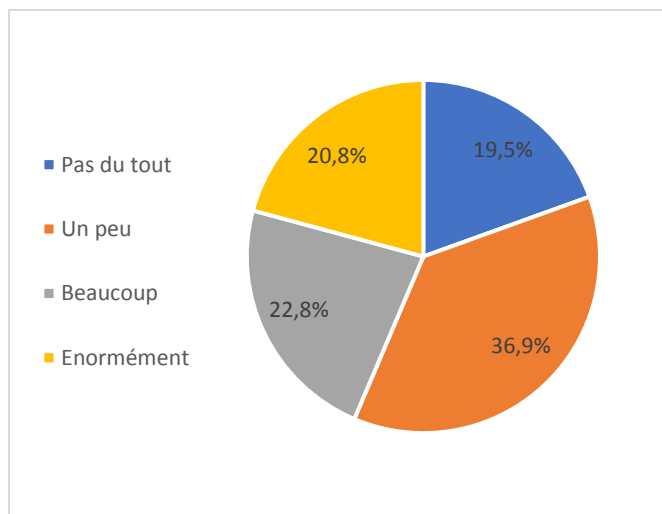
Améliorations constatées par les patients pour les 4 biothérapies suivantes :

Pour l'adalimumab, une proportion importante de patients a constaté une amélioration sur la fréquence, la durée des poussées, et sur le temps de rémission entre les poussées. Certains patients ont tout de même eu une aggravation, et 1 personne a eu un psoriasis à la suite de la prise d'adalimumab. Pour l'ustékinumab seulement 1 personne sur 6 a eu une amélioration à la fois sur la fréquence et la durée des poussées, et le reste des patients ont constaté soit aucune amélioration, soit une aggravation de la maladie. Pour le sécukinumab la majorité des améliorations a été constatée sur la fréquence des poussées.

Autres traitements pris par les patients :

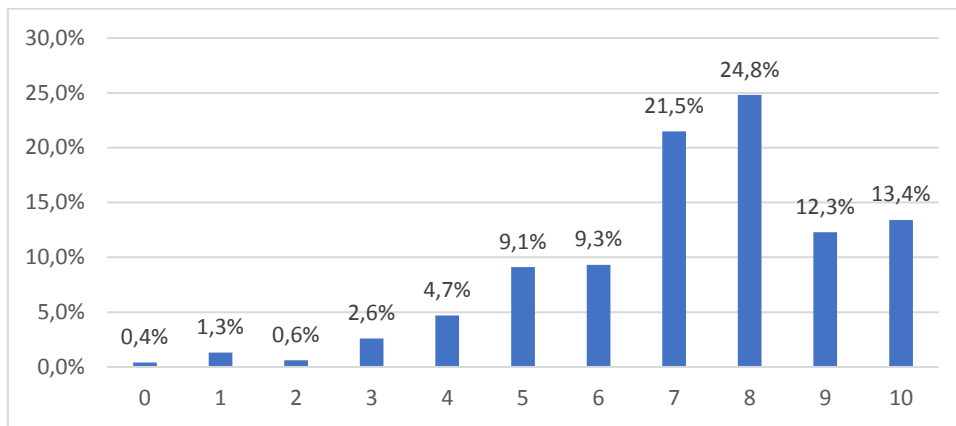
D'autres traitements ont été cités par les patients. Nous avons l'effizinc® (gluconate de zinc), l'azathioprine, le méthotrexate, le léflunomide, l'isotrétinoïne, ou encore l'alitrétinoïne.

Difficulté à faire du sport au cours des 30 derniers jours



Seulement 19.5% des patients n'ont pas de difficulté à faire du sport au quotidien. Près de 44% des patients ont beaucoup ou énormément de mal à faire du sport, ce qui prouve à quel point l'HS est handicapante physiquement.

Impact psychologique et social de l'HS sur une échelle de 0 à 10



La majeure partie des patients a noté entre 7 et 10/10 l'impact psychologique et social de l'HS. Cela démontre que c'est une pathologie très difficile à vivre moralement pour un bon nombre de patients, qui pour beaucoup se sentent par moment incompris, que ce soit vis-à-vis des personnes extérieures, mais aussi parfois des proches.

65.5% des patients travaillent actuellement. Parmi ceux qui travaillent, ou qui ont déjà travaillé, 65.4% des patients ont déjà déclaré au moins une fois un arrêt de travail lié à celle-ci, et parmi ceux qui ne travaillent pas, 49.7% des patients considèrent que cela est à cause de cette maladie. On voit là aussi la difficulté pour un bon nombre de patients, de travailler dans de bonnes conditions, ou de maintenir un travail.

V- Conclusion et discussion

La maladie de Verneuil est une pathologie cutanée chronique inflammatoire, provoquant des lésions dans les régions riches en glandes apocrines. Elle est très invalidante, et touche une proportion de la population, qui n'est tout de même pas négligeable. Son impact psychologique est conséquent en fonction du stade, et représente un véritable handicap au niveau social. Chez les patients, on constate en effet une réduction de la qualité de vie, avec notamment l'incapacité de faire du sport, de travailler, et parfois même de se déplacer, une dépression, ou encore une altération de la santé sexuelle.

Quant à son mécanisme d'action, les études évoquent une hyperkératose favorisant l'occlusion du follicule pilo-sébacé, sa distension et sa rupture, qui serait la première étape d'une cascade d'évènements d'ordre infectieux, ou immun par la suite, responsable à la fois du caractère inflammatoire, mais aussi de la chronicité des lésions. Elle est d'ailleurs considérée comme multifactorielle, notamment du fait du facteur génétique, hormonal, ou encore d'autres facteurs tels que le tabac ou l'obésité.

Aujourd'hui, sa prise en charge reste complexe pour les stades modérés à sévères, et elle n'est malheureusement pas assez connue des médecins généralistes. Le médecin traitant doit d'ailleurs aussi être formé à cette pathologie, et connaître notamment ses scores de gravité, telle la classification de Hurley, la PGA ou encore l'HiSCR et score de Sartorius. Un bon diagnostic est aussi essentiel, et le médecin pourrait notamment orienter le patient pour effectuer certaines biopsies permettant la prise en charge la plus adéquate.

La gestion de cette maladie est souvent complexe et nécessite un équilibre entre les options de traitement médicaux et la chirurgie, qui malheureusement est aujourd'hui le seul traitement efficace pour l'HS. En effet, plusieurs options de traitements sont proposées, cependant jusqu'à présent, aucune d'entre elles n'a été curative pour l'HS. En effet, plusieurs traitements sont disponibles, mais les résultats sont variables, avec notamment une variabilité inter-individuelle, qui constitue une difficulté supplémentaire. En effet, nous savons que l'HS peut être associée à d'autres maladies, tel que le psoriasis, les maladies métaboliques, la spondylarthrite ankylosante et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Il serait alors intéressant de mettre l'accent sur les comorbidités, et notamment sur les variantes génétiques, pour proposer des schémas thérapeutiques personnalisés. Des études seraient intéressantes notamment pour établir une relation entre le type de patient et les réponses à un traitement donné, en prenant en compte notamment les antécédents médicaux du patient par exemple.

De plus, pour que la prise en charge soit la plus complète possible, les patients devraient se voir proposer un traitement adjuvant, qu'il soit lié à la douleur, à la perte de poids, à l'arrêt du tabac ou au traitement des surinfections.

En cas de stade léger, une lotion à la clindamycine ou une crème à la résorcine peuvent donner une rémission à long terme. Lorsque ces traitements sont insuffisants ou en cas de HS plus grave, les tétracyclines sont le plus souvent des options systémiques de première ligne. En parallèle, l'association clindamycine et rifampicine est le traitement antibiotique le mieux documenté pour l'HS et est souvent efficace dans les cas de HS modérés à sévère. Bien que les antibiotiques puissent être efficaces pour réduire le nombre de lésions inflammatoires, le taux de récurrence est élevé après l'arrêt du traitement, et l'émergence de résistances pose un problème, car les traitements sont au long cours.

Une option de traitement à plus long terme est possible en utilisant les rétinoïdes, en particulier l'acitrétine, cependant en raison de leurs tératogénicités, ils ne conviennent pas aux femmes en âge de procréer. L'alitrétine, ayant une demi-vie plus courte que l'acitrétine est une alternative intéressante, car ne demande qu'une contraception d'1 mois après l'arrêt du traitement, mais nécessite davantage d'études. Plusieurs médicaments anti-inflammatoires, moins couramment utilisés pour l'HS, ont été proposés, comme la dapson, les fumarates ou la cyclosporine. Cependant, leur efficacité dans l'HS est basée sur de petites séries de cas avec des résultats variables.

Lorsque les patients ne répondent pas aux traitements les plus courants, les biothérapies, constituent l'étape suivante. L'adalimumab et l'infliximab sont en tête de liste, et sont les biothérapies ayant le plus d'études et de preuves sur leur efficacité. De nombreuses études sont encore nécessaires, notamment pour déterminer la dose optimale de certaines biothérapies, telles que l'infliximab ou l'ustekinumab, dans le traitement de l'HS.

D'autres molécules telles que le sécukinumab et l'anakinra présentent des résultats encourageants, mais nécessitent plus de recherche. Par ailleurs, de nombreuses molécules prometteuses nécessitent davantage de recherches, avec pourquoi pas la possibilité de combiner certaines molécules et d'établir une stratégie thérapeutique solide.

Un diagnostic plus poussé, avec biopsie, prise en charge des pathologies associées, comme cité précédemment, et éventuellement numération de la formule sanguine, permettant de voir les marqueurs inflammatoires, semble être un élément clé à prise en charge thérapeutique de l'HS, et permettrait notamment de réaliser des études solides sur les biothérapies.

Bibliographie

1. Prost-Squarcioni C. Histologie de la peau et des follicules pileux. *Med Sci (Paris)*. 1 févr 2006;22(2):131-7.
2. Structure de la peau. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 1 nov 2005;132(11, Part 2):7-32.
3. Dréno B. Anatomie et physiologie de la peau et de ses annexes. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 1 oct 2009;136:S247-51.
4. Sanford JA, Gallo RL. Functions of the skin microbiota in health and disease. *Semin Immunol*. 30 nov 2013;25(5):370-7.
5. Tachdjian G, Brisset S, Courtot A-M, Schoëvaërt D, Tosca L, éditeurs. Chapitre 6 - Peau et annexes cutanées. In: *Embryologie et Histologie Humaines* [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2016 [cité 13 janv 2020]. p. 121-42. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294737794000068>
6. Généralités | Association Française pour la Recherche sur l'Hidrosadénite | Marie-France Bru-Daprés [Internet]. [cité 26 janv 2020]. Disponible sur: http://www.afrh.fr/la_maladie_de_verneuil_ou_h/generalites.html
7. Constantinou CA, Fragoulis GE, Nikiphorou E. Hidradenitis suppurativa: infection, autoimmunity, or both? *Ther Adv Musculoskelet Dis* [Internet]. 30 déc 2019 [cité 20 janv 2020];11. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6937531/>
8. Canoui-Poitrine F, Revuz JE, Wolkenstein P, Viallette C, Gabison G, Pouget F, et al. Clinical characteristics of a series of 302 French patients with hidradenitis suppurativa, with an analysis of factors associated with disease severity. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1 juill 2009;61(1):51-7.
9. Gibrila J, Chaput B, Boissière F, Atlan M, Fluieraru S, Bekara F, et al. Traitement radical de la maladie de Verneuil : comparaison de l'utilisation du derme artificiel et des lambeaux perforants pédiculés. [//www.em-premium.com/data/revues/02941260/v64i3/S0294126018300992/](http://www.em-premium.com/data/revues/02941260/v64i3/S0294126018300992/) [Internet]. 17 mai 2019 [cité 27 janv 2020]; Disponible sur: <http://www.em.premium.com/article/1293561/>
10. Généralités | Association Française pour la Recherche sur l'Hidrosadénite | Marie-France Bru-Daprés [Internet]. [cité 20 janv 2020]. Disponible sur: http://www.afrh.fr/la_maladie_de_verneuil_ou_h/generalites.html
11. Reguiai Z, Guillem P, Nassif A, Bru M-F, Raynal H, Becherel P-A. Perception des patients français de l'impact de la maladie de Verneuil sur leur qualité de vie. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 1 déc 2015;142(12, Supplement):S571.
12. Goldberg SR, Strober BE, Payette MJ. Part I. Hidradenitis Suppurativa: Epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis. *Journal of the American Academy of Dermatology* [Internet]. 9 oct 2019 [cité 3 févr 2020]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0190962219328270>
13. Patel KR, Lee HH, Rastogi S, Vakharia PP, Hua T, Chhiba K, et al. Association between hidradenitis suppurativa, depression, anxiety, and suicidality: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology* [Internet]. 18 déc 2019 [cité 3 févr 2020]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0190962219332992>

14. Saunte DML, Jemec GBE. Hidradenitis Suppurativa: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA*. 28 nov 2017;318(20):2019-32.
15. Revuz J. Évaluation clinique de la sévérité de l'hidradénite suppurée – maladie de Verneuil. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 1 déc 2015;142(12):729-35.
16. Kimball AB, Kerdel F, Adams D, Mrowietz U, Gelfand JM, Gniadecki R, et al. Adalimumab for the Treatment of Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa. *Annals of Internal Medicine*. 18 déc 2012;157(12):846-55.
17. Jemec GBE, Thomsen BM, Hansen U. The homogeneity of hidradenitis suppurativa lesions. *APMIS*. 1997;105(1-6):378-83.
18. Zee HH van der, Laman JD, Boer J, Prens EP. Hidradenitis suppurativa: viewpoint on clinical phenotyping, pathogenesis and novel treatments. *Experimental Dermatology*. 2012;21(10):735-9.
19. Aubin-Houzelstein G. Notch Signaling and the Developing Hair Follicle. In: Reichrath J, Reichrath S, éditeurs. *Notch Signaling in Embryology and Cancer* [Internet]. New York, NY: Springer US; 2012 [cité 5 juin 2020]. p. 142-60. (*Advances in Experimental Medicine and Biology*). Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-1-4614-0899-4_11
20. Pan Y, Lin M-H, Tian X, Cheng H-T, Gridley T, Shen J, et al. γ -Secretase Functions through Notch Signaling to Maintain Skin Appendages but Is Not Required for Their Patterning or Initial Morphogenesis. *Developmental Cell*. 1 nov 2004;7(5):731-43.
21. Melnik BC, Plewig G. Impaired Notch-MKP-1 signalling in hidradenitis suppurativa: an approach to pathogenesis by evidence from translational biology. *Experimental Dermatology*. 2013;22(3):172-7.
22. 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*. 1 oct 2011;65(4):790-8.
23. Melnik BC, John SM, Chen W, Plewig G. T helper 17 cell/regulatory T-cell imbalance in hidradenitis suppurativa/acne inversa: the link to hair follicle dissection, obesity, smoking and autoimmune comorbidities. *Br J Dermatol*. 2018;179(2):260-72.
24. Scala E, Caprio RD, Cacciapuoti S, Caiazzo G, Fusco A, Tortorella E, et al. A new T helper 17 cytokine in hidradenitis suppurativa: antimicrobial and proinflammatory role of interleukin-26. *British Journal of Dermatology*. 2019;181(5):1038-45.
25. Kanni T, Zenker O, Habel M, Riedemann N, Giamarellos-Bourboulis EJ. Complement activation in hidradenitis suppurativa: a new pathway of pathogenesis? *British Journal of Dermatology*. 2018;179(2):413-9.
26. Ring HC, Thorsen J, Saunte DM, Lilje B, Bay L, Riis PT, et al. The Follicular Skin Microbiome in Patients With Hidradenitis Suppurativa and Healthy Controls. *JAMA Dermatol*. sept 2017;153(9):897-905.
27. Dagnelie M-A, Corvec S, Saint-Jean M, Bourdès V, Nguyen J-M, Khammari A, et al. La sévérité de l'acné est associée à une perte de la diversité des souches de *Propionibacterium acnes* en peau acnéique. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. déc 2017;144(12):S130.

28. Guet-Revillet H, Jais J-P, Ungeheuer M-N, Coignard-Biehler H, Duchatelet S, Delage M, et al. The Microbiological Landscape of Anaerobic Infections in Hidradenitis Suppurativa: A Prospective Metagenomic Study. *Clin Infect Dis*. 15 juill 2017;65(2):282-91.
29. Matusiak Ł, Bieniek A, Szepietowski JC. Bacteriology of hidradenitis suppurativa - which antibiotics are the treatment of choice? *Acta Derm Venereol*. nov 2014;94(6):699-702.
30. Katoulis A, Koumaki V, Efthymiou O, Koumaki D, Dimitroulia E, Voudouri M, et al. Staphylococcus aureus Carriage Status in Patients with Hidradenitis Suppurativa: An Observational Cohort Study in a Tertiary Referral Hospital in Athens, Greece. *Dermatology (Basel)*. 2020;236(1):31-6.
31. Tzellos T, Zouboulis CC, Gulliver W, Cohen AD, Wolkenstein P, Jemec GBE. Cardiovascular disease risk factors in patients with hidradenitis suppurativa: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *British Journal of Dermatology*. 2015;173(5):1142-55.
32. Sartorius K, Emtestam L, Jemec G b. e., Lapins J. Objective scoring of hidradenitis suppurativa reflecting the role of tobacco smoking and obesity. *British Journal of Dermatology*. 1 oct 2009;161(4):831-9.
33. Shalom G, Freud T, Harman-Boehm I, Polishchuk I, Cohen AD. Hidradenitis suppurativa and metabolic syndrome: a comparative cross-sectional study of 3207 patients. *British Journal of Dermatology*. 2015;173(2):464-70.
34. Lahouel M, Gammoudi R, Boussofara L, Hasni Y, Saidi W, Ghariani N, et al. Une association à connaître : syndrome métabolique et maladie de Verneuil. *Annales d'Endocrinologie*. 1 sept 2018;79(4):507.
35. Tsaousi A, Witte E, Witte K, Röwert-Huber H-J, Volk H-D, Sterry W, et al. MMP8 Is Increased in Lesions and Blood of Acne Inversa Patients: A Potential Link to Skin Destruction and Metabolic Alterations. *Mediators Inflamm* [Internet]. 2016 [cité 25 mai 2020];2016. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5097814/>
36. Melnik BC, John SM, Chen W, Plewig G. T helper 17 cell/regulatory T-cell imbalance in hidradenitis suppurativa/acne inversa: the link to hair follicle dissection, obesity, smoking and autoimmune comorbidities. *British Journal of Dermatology*. 2018;179(2):260-72.
37. Garg A, Papagermanos V, Midura M, Strunk A. Incidence of hidradenitis suppurativa among tobacco smokers: a population-based retrospective analysis in the U.S.A. *British Journal of Dermatology*. 2018;178(3):709-14.
38. Hana A, Booken D, Henrich C, Gratchev A, Maas-Szabowski N, Goerdts S, et al. Functional significance of non-neuronal acetylcholine in skin epithelia. *Life Sciences*. 30 mai 2007;80(24):2214-20.
39. Buimer MG, Wobbles T, Klinkenbijn JHG, Reijnen MMPJ, Blokx WAM. Immunohistochemical analysis of steroid hormone receptors in hidradenitis suppurativa. *Am J Dermatopathol*. févr 2015;37(2):129-32.
40. Riis PT, Ring HC, Themstrup L, Jemec GB. The Role of Androgens and Estrogens in Hidradenitis Suppurativa - A Systematic Review. *Acta Dermatovenerol Croat*. déc 2016;24(4):239-49.
41. Harrison BJ, Kumar S, Read GF, Edwards CA, Scanlon MF, Hughes LE. Hidradenitis suppurativa: evidence for an endocrine abnormality. *BJS (British Journal of Surgery)*. 1985;72(12):1002-4.
42. Mortimer PS, Dawber RP, Gales MA, Moore RA. Mediation of hidradenitis suppurativa by androgens. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 25 janv 1986;292(6515):245-8.

43. Lee EY, Alhusayen R, Lansang P, Shear N, Yeung J. Qu'est-ce que l'hidradénite suppurée? *Can Fam Physician*. févr 2017;63(2):e86-93.
44. Yuan JT, Naik HB. Complications of hidradenitis suppurativa. *Semin Cutan Med Surg*. juin 2017;36(2):79-85.
45. Ben AJ, Bouasker I, Najah H, Zribi H, Bedoui R, Guesmi F, et al. Squamous cell carcinoma arising in Verneuil's disease. *Tunis Med*. févr 2008;86(2):169-70.
46. Roy CF, Roy SF, Ghazawi FM, Patocskai E, Bélisle A, Dépeault A. Cutaneous squamous cell carcinoma arising in hidradenitis suppurativa: A case report. *SAGE Open Med Case Rep* [Internet]. 17 mai 2019 [cité 12 sept 2020];7. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6537059/>
47. Maclean GM, Coleman DJ. Three Fatal Cases of Squamous Cell Carcinoma Arising in Chronic Perineal Hidradenitis Suppurativa. *Ann R Coll Surg Engl*. oct 2007;89(7):709-12.
48. Panelos J, Massi D. Emerging role of Notch signaling in epidermal differentiation and skin cancer. *Cancer Biology & Therapy*. 1 nov 2009;8(21):1986-93.
49. Chapman S, Delgadillo D, Barber C, Khachemoune A. Cutaneous squamous cell carcinoma complicating hidradenitis suppurativa: a review of the prevalence, pathogenesis, and treatment of this dreaded complication. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. 2018;27(1):25-8.
50. Ghias M, Cameron S, Shaw F, Soliman Y, Kutner A, Chaitowitz M, et al. Anemia in Hidradenitis Suppurativa, Hecpidin as a Diagnostic Tool. *Am J Clin Pathol*. 11 sept 2019;152(Supplement_1):S15-S15.
51. Pescitelli L, Ricceri F, Prignano F. Hidradenitis suppurativa and associated diseases. *G Ital Dermatol Venereol*. juin 2018;153(3 Suppl 2):8-17.
52. Kohorst JJ, Kimball AB, Davis MDP. Systemic associations of hidradenitis suppurativa. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1 nov 2015;73(5):S27-35.
53. Richette P, Molto A, Viguier M, Dawidowicz K, Hayem G, Nassif A, et al. Hidradenitis Suppurativa Associated with Spondyloarthritis — Results from a Multicenter National Prospective Study. *The Journal of Rheumatology*. 1 mars 2014;41(3):490-4.
54. Les maladies associées de ResoVerneuil | ResoVerneuil [Internet]. ResoVerneuil. [cité 26 juill 2020]. Disponible sur: <https://resoverneuil.com/les-maladies-associees/>
55. Scheinfeld N. Diseases associated with hidranitis suppurativa: part 2 of a series on hidradenitis. *Dermatology Online Journal* [Internet]. 2013 [cité 17 juill 2020];19(6). Disponible sur: <https://escholarship.org/uc/item/5pc6t287#main>
56. Marzano AV, Ceccherini I, Gattorno M, Fanoni D, Caroli F, Rusmini M, et al. Association of Pyoderma Gangrenosum, Acne, and Suppurative Hidradenitis (PASH) Shares Genetic and Cytokine Profiles With Other Autoinflammatory Diseases. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 12 déc 2014 [cité 28 juill 2020];93(27). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4602806/>
57. Yadav S, Singh S, Varayil JE, 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*. janv 2016;14(1):65-70.

58. Bassas-Vila J, González Lama Y. Hidradenitis suppurativa and perianal Crohn disease: differential diagnosis. *Actas Dermosifiliogr.* sept 2016;107 Suppl 2:27-31.
59. Kolli SS, Habet KA, Herrera A, Haidari W, Pichardo RO. Is there an association between hidradenitis suppurativa and fibromyalgia? *Cutis.* mars 2020;105(3):E32-3.
60. Veraldi S, Guanziroli E, Benzecry V, Nazzaro G. Hidradenitis suppurativa in patients with Down syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* oct 2019;33 Suppl 6:34-5.
61. Todd P, Garioch J, Rademaker M, Susskind W, Gemell C, Thomson J. Pachyonychia congenita complicated by hidradenitis suppurativa: a family study. *Br J Dermatol.* nov 1990;123(5):663-6.
62. Konety BR, Cooper T, Flood HD, Futrell JW. Scrotal elephantiasis associated with hidradenitis suppurativa. *Plast Reconstr Surg.* mai 1996;97(6):1243-5.
63. Dessinioti C, Katsambas A, Antoniou C. Hidradenitis suppurativa (acne inversa) as a systemic disease. *Clinics in Dermatology.* 1 mai 2014;32(3):397-408.
64. Simonart T. Hidradenitis suppurativa and smoking. *Journal of the American Academy of Dermatology.* janv 2010;62(1):149-50.
65. Boer J, Mihajlovic D. Boils at Frictional Locations in a Patient with Hidradenitis Suppurativa. *Acta Dermatovenerol Croat.* déc 2016;24(4):303-4.
66. von der Werth JM, Williams HC. The natural history of hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* sept 2000;14(5):389-92.
67. Règles hygiéno-diététiques | Association Française pour la Recherche sur l'Hidrosadénite | Marie-France Bru-Daprés [Internet]. [cité 5 août 2020]. Disponible sur: https://afrh.fr/la_maladie_de_verneuil_ou_h/regles_hygieno-dietetiques.html
68. Alikhan A, Sayed C, Alavi A, Alhusayen R, Brassard A, Burkhart C, et al. North American clinical management guidelines for hidradenitis suppurativa: A publication from the United States and Canadian Hidradenitis Suppurativa Foundations: Part II: Topical, intralesional, and systemic medical management. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 1 juill 2019;81(1):91-101.
69. Danesh MJ, Kimball AB. Pyrithione zinc as a general management strategy for hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol.* nov 2015;73(5):e175.
70. Alavi A, Kirsner RS. Local wound care and topical management of hidradenitis suppurativa. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 1 nov 2015;73(5, Supplement 1):S55-61.
71. Frew JW, Hawkes JE, Krueger JG. Topical, systemic and biologic therapies in hidradenitis suppurativa: pathogenic insights by examining therapeutic mechanisms. *Ther Adv Chronic Dis* [Internet]. 1 mars 2019 [cité 26 août 2020];10. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6399757/>
72. Banerjee S, Zmijewski JW, Lorne E, Liu G, Sha Y, Abraham E. Modulation of SCF β -TrCP-dependent I κ B α Ubiquitination by Hydrogen Peroxide. *J Biol Chem.* 22 janv 2010;285(4):2665-75.
73. McDonnell G, Russell AD. Antiseptics and Disinfectants: Activity, Action, and Resistance. *Clin Microbiol Rev.* janv 1999;12(1):147-79.
74. Bonez PC, Dos Santos Alves CF, Dalmolin TV, Agertt VA, Mizdal CR, Flores V da C, et al. Chlorhexidine activity against bacterial biofilms. *Am J Infect Control.* déc 2013;41(12):e119-122.

75. Deckers IE, Prens EP. An Update on Medical Treatment Options for Hidradenitis Suppurativa. *Drugs*. févr 2016;76(2):215-29.
76. Matin T, Goodman MB. Benzoyl Peroxide. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [cité 13 sept 2020]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537220/>
77. Bigliardi PL, Alsagoff SAL, El-Kafrawi HY, Pyon J-K, Wa CTC, Villa MA. Povidone iodine in wound healing: A review of current concepts and practices. *Int J Surg*. août 2017;44:260-8.
78. Wittmann C, Chockley P, Singh SK, Pase L, Lieschke GJ, Grabher C. Hydrogen Peroxide in Inflammation: Messenger, Guide, and Assassin. *Adv Hematol* [Internet]. 2012 [cité 17 sept 2020];2012. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3378963/>
79. Leung TH, Zhang LF, Wang J, Ning S, Knox SJ, Kim SK. Topical hypochlorite ameliorates NF- κ B-mediated skin diseases in mice. *J Clin Invest*. 2 déc 2013;123(12):5361-70.
80. Boer J, Jemec GBE. Resorcinol peels as a possible self-treatment of painful nodules in hidradenitis suppurativa. *Clin Exp Dermatol*. janv 2010;35(1):36-40.
81. Pascual JC, Encabo B, Apodaca RFR de, Romero D, Selva J, Jemec GB. Topical 15% resorcinol for hidradenitis suppurativa: An uncontrolled prospective trial with clinical and ultrasonographic follow-up. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1 déc 2017;77(6):1175-8.
82. Hodille E, Badiou C, Bouveyron C, Bes M, Tristan A, Vandenesch F, et al. Clindamycin suppresses virulence expression in inducible clindamycin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* [Internet]. 20 oct 2018 [cité 1 oct 2020];17. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6195712/>
83. Fischer AH, Haskin A, Okoye GA. Patterns of antimicrobial resistance in lesions of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. févr 2017;76(2):309-313.e2.
84. Gulliver W, Zouboulis CC, Prens E, Jemec GBE, Tzellos T. Evidence-based approach to the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa, based on the European guidelines for hidradenitis suppurativa. *Rev Endocr Metab Disord*. 2016;17(3):343-51.
85. Clemmensen OJ. Topical treatment of hidradenitis suppurativa with clindamycin. *Int J Dermatol*. juin 1983;22(5):325-8.
86. Mahmoud BH, Tierney E, Hexsel CL, Pui J, Ozog DM, Hamzavi IH. Prospective controlled clinical and histopathologic study of hidradenitis suppurativa treated with the long-pulsed neodymium:yttrium-aluminium-garnet laser. *J Am Acad Dermatol*. avr 2010;62(4):637-45.
87. Riis PT, Boer J, Prens EP, Saunte DML, Deckers IE, Emtestam L, et al. Intralesional triamcinolone for flares of hidradenitis suppurativa (HS): A case series. *J Am Acad Dermatol*. déc 2016;75(6):1151-5.
88. Maiden MM, Hunt AMA, Zachos MP, Gibson JA, Hurwitz ME, Mulks MH, et al. Triclosan Is an Aminoglycoside Adjuvant for Eradication of *Pseudomonas aeruginosa* Biofilms. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 25 mai 2018 [cité 28 août 2020];62(6). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5971565/>
89. Deckers IE, Prens EP. An Update on Medical Treatment Options for Hidradenitis Suppurativa. *Drugs*. 1 févr 2016;76(2):215-29.

90. Schulte BC, Wu W, Rosen T. Azelaic Acid: Evidence-based Update on Mechanism of Action and Clinical Application. *J Drugs Dermatol.* sept 2015;14(9):964-8.
91. Mastrofrancesco A, Ottaviani M, Aspite N, Cardinali G, Izzo E, Graupe K, et al. Azelaic acid modulates the inflammatory response in normal human keratinocytes through PPAR γ activation. *Experimental Dermatology.* 2010;19(9):813-20.
92. Nazzaro-Porro M. Azelaic acid. *J Am Acad Dermatol.* déc 1987;17(6):1033-41.
93. Bikowski JB. Mechanisms of the comedolytic and anti-inflammatory properties of topical retinoids. *J Drugs Dermatol.* févr 2005;4(1):41-7.
94. Shah A, Alhusayen R, Amini-Nik S. The critical role of macrophages in the pathogenesis of hidradenitis suppurativa. *Inflamm Res.* nov 2017;66(11):931-45.
95. Frew JW, Hawkes JE, Krueger JG. A systematic review and critical evaluation of inflammatory cytokine associations in hidradenitis suppurativa. *F1000Res* [Internet]. 13 déc 2018 [cité 29 août 2020];7. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6392156/>
96. Deckers IE, Prens EP. An Update on Medical Treatment Options for Hidradenitis Suppurativa. *Drugs.* 1 févr 2016;76(2):215-29.
97. Mandell JB, Orr S, Koch J, Nourie B, Ma D, Bonar DD, et al. Large variations in clinical antibiotic activity against *Staphylococcus aureus* biofilms of periprosthetic joint infection isolates. *J Orthop Res.* juill 2019;37(7):1604-9.
98. Vural S, Gündoğdu M, Akay BN, Boyvat A, Erdem C, Koçyiğit P, et al. Hidradenitis suppurativa: Clinical characteristics and determinants of treatment efficacy. *Dermatologic Therapy.* 1 sept 2019;32(5):e13003.
99. Tsankov N, Angelova I. Rifampin in dermatology. *Clinics in Dermatology.* 1 janv 2003;21(1):50-5.
100. Arditi M, Yogev R. In vitro interaction between rifampin and clindamycin against pathogenic coagulase-negative staphylococci. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* févr 1989;33(2):245-7.
101. Gener G, Canoui-Poitrine F, Revuz JE, Faye O, Poli F, Gabison G, et al. Combination Therapy with Clindamycin and Rifampicin for Hidradenitis Suppurativa: A Series of 116 Consecutive Patients. *DRM.* 2009;219(2):148-54.
102. Zee HH van der, Boer J, Prens EP, Jemec GBE. The Effect of Combined Treatment with Oral Clindamycin and Oral Rifampicin in Patients with Hidradenitis Suppurativa. *DRM.* 2009;219(2):143-7.
103. Rosi E, Pescitelli L, Ricceri F, Di Cesare A, Novelli A, Pimpinelli N, et al. Clindamycin as unique antibiotic choice in Hidradenitis Suppurativa. *Dermatologic Therapy.* 2019;32(2):e12792.
104. Caposiena Caro RD, Cannizzaro MV, Botti E, Di Raimondo C, Di Matteo E, Gaziano R, et al. Clindamycin versus clindamycin plus rifampicin in hidradenitis suppurativa treatment: Clinical and ultrasound observations. *J Am Acad Dermatol.* mai 2019;80(5):1314-21.
105. Albrecht J, Barbaric J, Nast A. Rifampicin alone may be enough: is it time to abandon the classic oral clindamycin–rifampicin combination for hidradenitis suppurativa? *British Journal of Dermatology.* 2019;180(4):949-50.

106. Caro RDC, Bianchi L. Clindamycin alone may be enough. Is it time to abandon rifampicin for hidradenitis suppurativa? *British Journal of Dermatology*. 2019;180(5):1262-1262.
107. Bettoli V, Manfredini M, Massoli L, Carillo C, Barozzi A, Amendolagine G, et al. Rates of antibiotic resistance/sensitivity in bacterial cultures of hidradenitis suppurativa patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. mai 2019;33(5):930-6.
108. Zimmermann GS, Neurohr C, Villena-Hermoza H, Hatz R, Behr J. Anti-inflammatory effects of antibacterials on human bronchial epithelial cells. *Respir Res*. 2009;10(1):89.
109. Muijsers RBR, Jarvis B. Moxifloxacin in uncomplicated skin and skin structure infections. *Drugs*. 2002;62(6):967-73; discussion 974-975.
110. Dalhoff A. Immunomodulatory activities of fluoroquinolones. *Infection*. déc 2005;33 Suppl 2:55-70.
111. Lamp KC, Freeman CD, Klutman NE, Lacy MK. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Nitroimidazole Antimicrobials. *Clin Pharmacokinet*. 1 mai 1999;36(5):353-73.
112. Shakir L, Javeed A, Ashraf M, Riaz A. Metronidazole and the immune system. *Die Pharmazie*. juin 2011;66(6):393-8.
113. Join-Lambert O, Coignard H, Jais J-P, Guet-Revillet H, Poirée S, Fraitag S, et al. Efficacy of rifampin-moxifloxacin-metronidazole combination therapy in hidradenitis suppurativa. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. févr 2011;222(1):49-58.
114. Join-Lambert O, Coignard-Biehler H, Jais J-P, Delage M, Guet-Revillet H, Poirée S, et al. Efficacy of ertapenem in severe hidradenitis suppurativa: a pilot study in a cohort of 30 consecutive patients. *J Antimicrob Chemother*. 1 févr 2016;71(2):513-20.
115. Vossen ARJV, van Doorn MBA, van der Zee HH, Prens EP. Apremilast for moderate hidradenitis suppurativa: Results of a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. janv 2019;80(1):80-8.
116. Schafer P. Apremilast mechanism of action and application to psoriasis and psoriatic arthritis. *Biochemical Pharmacology*. 15 juin 2012;83(12):1583-90.
117. Li H, Zuo J, Tang W. Phosphodiesterase-4 Inhibitors for the Treatment of Inflammatory Diseases. *Front Pharmacol [Internet]*. 17 oct 2018 [cité 14 oct 2020];9. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6199465/>
118. Leung YY, Hui LLY, Kraus VB. Colchicine --- update on mechanisms of action and therapeutic uses. *Semin Arthritis Rheum*. déc 2015;45(3):341-50.
119. van der Zee HH, Prens EP. The anti-inflammatory drug colchicine lacks efficacy in hidradenitis suppurativa. *Dermatology*. 2011;223(2):169-73.
120. Armyra K, Kouris A, Markantoni V, Katsambas A, Kontochristopoulos G. Hidradenitis suppurativa treated with tetracycline in combination with colchicine: a prospective series of 20 patients. *Int J Dermatol*. mars 2017;56(3):346-50.
121. Wozel G, Blasum C. Dapsone in dermatology and beyond. *Arch Dermatol Res*. 2014;306(2):103-24.
122. Kaur MR, Lewis HM. Hidradenitis suppurativa treated with dapsone: A case series of five patients. *J Dermatolog Treat*. 2006;17(4):211-3.

123. Yazdanyar S, Boer J, Ingvarsson G, Szepietowski JC, Jemec GBE. Dapsone therapy for hidradenitis suppurativa: a series of 24 patients. *Dermatology*. 2011;222(4):342-6.
124. Rose RF, Goodfield MJD, Clark SM. Treatment of recalcitrant hidradenitis suppurativa with oral ciclosporin. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2006;31(1):154-5.
125. Anderson MD, Zauli S, Bettoli V, Boer J, Jemec GBE. Cyclosporine treatment of severe Hidradenitis suppurativa--A case series. *J Dermatolog Treat*. 2016;27(3):247-50.
126. Bianchi L, Hansel K, Stingeni L. Recalcitrant severe hidradenitis suppurativa successfully treated with cyclosporine A. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1 déc 2012;67(6):e278-9.
127. Nazary M, Prens EP, Boer J. Azathioprine lacks efficacy in hidradenitis suppurativa: a retrospective study of nine patients. *British Journal of Dermatology*. 2016;174(3):639-41.
128. Yélamos O, Puig L. Systemic methotrexate for the treatment of psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol*. mai 2015;11(5):553-63.
129. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, Nast A, et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2009;23(s2):1-70.
130. Ghoreschi K, Brück J, Kellerer C, Deng C, Peng H, Rothfuss O, et al. Fumarates improve psoriasis and multiple sclerosis by inducing type II dendritic cells. *J Exp Med*. 24 oct 2011;208(11):2291-303.
131. Deckers IE, Zee HH van der, Balak DMW, Prens EP. Fumarates, a new treatment option for therapy-resistant hidradenitis suppurativa: a prospective open-label pilot study. *British Journal of Dermatology*. 2015;172(3):828-9.
132. Nickle SB, Peterson N, Peterson M. Updated Physician's Guide to the Off-label Uses of Oral Isotretinoin. *J Clin Aesthet Dermatol*. avr 2014;7(4):22-34.
133. Blok JL, Hattem S van, Jonkman MF, Horváth B. Systemic therapy with immunosuppressive agents and retinoids in hidradenitis suppurativa: a systematic review. *British Journal of Dermatology*. 2013;168(2):243-52.
134. Boer J, Nazary M. Long-term results of acitretin therapy for hidradenitis suppurativa. Is acne inversa also a misnomer? *British Journal of Dermatology*. 2011;164(1):170-5.
135. Matusiak Ł, Bieniek A, Szepietowski JC. Acitretin treatment for hidradenitis suppurativa: a prospective series of 17 patients. *British Journal of Dermatology*. 2014;171(1):170-4.
136. Verdolini R, Simonacci F, Menon S, Pavlou P, Mannello B. Alitretinoin: a useful agent in the treatment of hidradenitis suppurativa, especially in women of child-bearing age. *G Ital Dermatol Venereol*. avr 2015;150(2):155-62.
137. Stellon AJ, Wakeling M. Hidradenitis suppurativa associated with use of oral contraceptives. *BMJ*. 7 janv 1989;298(6665):28-9.
138. Sawers RS, Randall VA, Ebling FJ. Control of hidradenitis suppurativa in women using combined antiandrogen (cyproterone acetate) and oestrogen therapy. *Br J Dermatol*. sept 1986;115(3):269-74.

139. Mortimer PS, Dawber RP, Gales MA, Moore RA. A double-blind controlled cross-over trial of cyproterone acetate in females with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* sept 1986;115(3):263-8.
140. Libecco JF, Bergfeld WF. Finasteride in the treatment of alopecia. *Expert Opin Pharmacother.* avr 2004;5(4):933-40.
141. Farrell AM, Randall VA, Vafae T, Dawber RPR. Finasteride as a therapy for hidradenitis suppurativa. *British Journal of Dermatology.* 1999;141(6):1136-52.
142. Brocard A, Dréno B. Innate immunity: a crucial target for zinc in the treatment of inflammatory dermatosis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* 2011;25(10):1146-52.
143. Brocard A, Knol A-C, Khammari A, Dréno B. Hidradenitis suppurativa and zinc: a new therapeutic approach. A pilot study. *Dermatology.* 2007;214(4):325-7.
144. Badr D, Kurban M, Abbas O. Metformin in dermatology: an overview. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* 2013;27(11):1329-35.
145. Verdolini R, Clayton N, Smith A, Alwash N, Mannello B. Metformin for the treatment of hidradenitis suppurativa: a little help along the way. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* 2013;27(9):1101-8.
146. Revuz J. Place de la chirurgie dans le traitement de l'hidradénite suppurée. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie.* 1 mai 2008;135(5):349-50.
147. Scheinfeld N. Treatment of hidradenitis suppurativa associated pain with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, acetaminophen, celecoxib, gabapentin, pregabalin, duloxetine, and venlafaxine. *Dermatol Online J.* 15 nov 2013;19(11):20616.
148. Horváth B, Janse IC, Sibbald GR. Pain management in patients with hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol.* nov 2015;73(5 Suppl 1):S47-51.
149. 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. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* 2015;29(4):619-44.
150. Traitements | Association Française pour la Recherche sur l'Hydroadénite | Marie-France Bru-Daprés [Internet]. [cité 20 oct 2020]. Disponible sur: https://afrh.fr/la_maladie_de_verneuil_ou_h/traitements.html
151. Traczewski P, Rudnicka L. Adalimumab in dermatology. *Br J Clin Pharmacol.* nov 2008;66(5):618-25.
152. Fotiadou C, Vakirlis E, Ioannides D. Spotlight on adalimumab in the treatment of active moderate-to-severe hidradenitis suppurativa. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 19 oct 2016;9:367-72.
153. Scheinfeld N. Treatment of coincident seronegative arthritis and hidradenitis suppurativa with adalimumab. *J Am Acad Dermatol.* juill 2006;55(1):163-4.
154. Moul DK, Korman NJ. The cutting edge. Severe hidradenitis suppurativa treated with adalimumab. *Arch Dermatol.* sept 2006;142(9):1110-2.

155. Blanco R, Martínez-Taboada VM, Villa I, González-Vela MC, Fernández-Llaca H, Agudo M, et al. Long-term successful adalimumab therapy in severe hidradenitis suppurativa. *Arch Dermatol.* mai 2009;145(5):580-4.
156. Kimball AB, Kerdel F, Adams D, Mrowietz U, Gelfand JM, Gniadecki R, et al. Adalimumab for the treatment of moderate to severe Hidradenitis suppurativa: a parallel randomized trial. *Ann Intern Med.* 18 déc 2012;157(12):846-55.
157. Kimball AB, Okun MM, Williams DA, Gottlieb AB, Papp KA, Zouboulis CC, et al. Two Phase 3 Trials of Adalimumab for Hidradenitis Suppurativa. *New England Journal of Medicine.* 4 août 2016;375(5):422-34.
158. Caro RDC, Cannizzaro MV, Tartaglia C, Bianchi L. Clinical response rate and flares of hidradenitis suppurativa in the treatment with adalimumab. *Clinical and Experimental Dermatology.* 2020;45(4):438-44.
159. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, Nast A, et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* oct 2009;23 Suppl 2:1-70.
160. Martínez F, Nos P, Benloch S, Ponce J. Hidradenitis suppurativa and Crohn's disease: response to treatment with infliximab. *Inflamm Bowel Dis.* nov 2001;7(4):323-6.
161. Katsanos KH, Christodoulou DK, Tsianos EV. Axillary hidradenitis suppurativa successfully treated with infliximab in a Crohn's disease patient. *Am J Gastroenterol.* août 2002;97(8):2155-6.
162. Grant A, Gonzalez T, Montgomery MO, Cardenas V, Kerdel FA. Infliximab therapy for patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa: A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 1 févr 2010;62(2):205-17.
163. Moriarty B, Jiyad Z, Creamer D. Four-weekly infliximab in the treatment of severe hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* avr 2014;170(4):986-7.
164. van Rappard DC, Leenarts MFE, Meijerink-van 't Oost L, Mekkes JR. Comparing treatment outcome of infliximab and adalimumab in patients with severe hidradenitis suppurativa. *J Dermatolog Treat.* août 2012;23(4):284-9.
165. Kerensky TA, Gottlieb AB, Yaniv S, Au S. Etanercept: efficacy and safety for approved indications. *Expert Opin Drug Saf.* janv 2012;11(1):121-39.
166. Giamarellos-Bourboulis EJ, Pelekanou E, Antonopoulou A, Petropoulou H, Baziaka F, Karagianni V, et al. An open-label phase II study of the safety and efficacy of etanercept for the therapy of hidradenitis suppurativa. *British Journal of Dermatology.* 2008;158(3):567-72.
167. Adams DR, Yankura JA, Fogelberg AC, Anderson BE. Treatment of hidradenitis suppurativa with etanercept injection. *Arch Dermatol.* mai 2010;146(5):501-4.
168. van der Zee HH, Prens EP. Failure of anti-interleukin-1 therapy in severe hidradenitis suppurativa: a case report. *Dermatology.* 2013;226(2):97-100.
169. Gulliver WP, Jemec GBE, Baker KA. Experience with ustekinumab for the treatment of moderate to severe Hidradenitis suppurativa. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* 2012;26(7):911-4.

170. Prussick L, Rothstein B, Joshipura D, Saraiya A, Turkowski Y, Abdat R, et al. Open-label, investigator-initiated, single-site exploratory trial evaluating secukinumab, an anti-interleukin-17A monoclonal antibody, for patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa. *British Journal of Dermatology*. 2019;181(3):609-11.
171. Lim SYD, Oon HH. Systematic review of immunomodulatory therapies for hidradenitis suppurativa. *Biologics*. 13 mai 2019;13:53-78.
172. Pazyar N, Feily A, Yaghoobi R. An overview of interleukin-1 receptor antagonist, anakinra, in the treatment of cutaneous diseases. *Curr Clin Pharmacol*. nov 2012;7(4):271-5.
173. Frew JW, Hawkes JE, Krueger JG. A systematic review and critical evaluation of inflammatory cytokine associations in hidradenitis suppurativa. *F1000Res* [Internet]. 13 déc 2018 [cité 28 août 2020];7. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6392156/>

Serment de Galien

- **Je** jure, en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes Condisciples.
- **D'**honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.
- **D'**exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.
- **De** ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.
- **En** aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.
- **Que** les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.