Mise au point
Maladie de Verneuil

Maladie de Verneuil : aspects cliniques

RÉSUMÉ : La maladie de Verneuil est une dermatose inflammatoire chronique fréquente, touchant avec prédilection les femmes jeunes, avec un fort retentissement sur la qualité de vie des patients atteints. Les mécanismes physiopathogéniques impliqués dans la survenue et la pérennisation des poussées demeurent encore incomplètement connus.

Une prédisposition génétique, une altération de la réponse immunitaire cutanée et des peptides antimicrobiens y jouent probablement un rôle fondamental. Le tabagisme et la surcharge pondérale sont des facteurs clairement associés à la maladie et à sa sévérité.

La maladie de Verneuil peut avoir plusieurs phénotypes différents. Néanmoins, elle se caractérise cliniquement par la survenue de lésions caractéristiques (nodules inflammatoires, abcès, fistules, cicatrices hypertrophiques) d'évolution chronique et/ou récidivantes au niveau des plis et de la région périnéale qui permettent de poser facilement le diagnostic.

→ **Z. REGUIAI**
Service de Dermatologie, Hôpital Robert-Debré, CHU, REIMS.

La première description de la maladie de Verneuil (également appelée hidrosadénite suppurée ou hidradénite suppurée) en tant qu'entité clinique distincte a été réalisée par le chirurgien Alfred Velpeau en 1839 et complétée par Aristide Verneuil en 1854.

Cette maladie inflammatoire chronique qui impacte fortement la qualité de vie des patients est considérée, à tort, comme une maladie rare. On estime que 500 000 patients en sont atteints en France.

Malgré son caractère non exceptionnel et son diagnostic relativement simple, la maladie de Verneuil demeure méconnue, entraînant des retards diagnostiques qui peuvent être importants (4 à 6 ans en moyenne entre les premières manifestations et le moment où ce diagnostic est posé ; 1/3 des diagnostics réalisés directement par les patients) et une errance diagnostique et thérapeutique.

Population touchée

La plupart des études publiées estiment la prévalence de la maladie de Verneuil à 1 % de la population générale [1, 2]. Vasquez *et al.* ont rapporté en 2013 les résultats de l'analyse des dossiers médicaux réalisés dans le comté d'Olmsted au Minnesota (population 144 000 habitants) [3]. De 1968 à 2008, 268 nouveaux cas de maladie de Verneuil ont été recensés, correspondant à une incidence annuelle globale de 6/100 000. Cette incidence était particulièrement plus élevée chez les femmes (8,2/100 000), et plus encore chez les femmes jeunes âgées de 20 à 29 ans (18,4/100 000). Le *sex ratio* est de 3 à 4 femmes atteintes pour 1 homme.

Les premières manifestations cliniques surviennent le plus souvent à la puberté, et ont tendance à s'amender après la ménopause. L'âge moyen de survenue est de 22 ans. Les poussées prémenstruelles sont fréquentes (50 % des

patientes) [4]. Deux facteurs environnementaux jouent un rôle majeur dans la survenue, l'aggravation et la persistance des manifestations cliniques de la maladie : le tabagisme et la surcharge pondérale.

L'écrasante majorité des patients (plus de 80 %) sont des fumeurs actifs. Le lien entre le tabagisme et la maladie de Verneuil a clairement été mis en évidence dans de très nombreuses études, quelle qu'en soit la méthodologie (observationnelle, cas-témoin, interventionnelle…) [2, 5-7]. En analyse multivariée, ce lien entre la prévalence de la maladie de Verneuil et le tabagisme actif demeure très fortement significatif (OR : 12,55 [8,58-18,38]) [2]. Le sevrage tabagique est, à ce titre, un élément primordial du projet thérapeutique [7].

La surcharge pondérale et l'obésité sont également des facteurs clairement associés à la maladie de Verneuil. Trois quarts des patients sont au moins en surcharge pondérale (30 à 50 % d'entre eux étant obèses). En analyse multivariée d'une cohorte de patients français, l'*odds ratio* était de 2,08 (1,40-3,08) en cas de surcharge pondérale et de 4,42 (2,82-6,93) en cas d'obésité. La sévérité de la maladie augmente avec la majoration de l'index de masse corporelle (IMC) [2, 8].

Physiopathogenèse

La maladie de Verneuil a longtemps été considérée, à tort, comme une maladie primitivement infectieuse. Aujourd'hui, il est largement admis que les bactéries (streptocoques, staphylocoques coagulase négative, *S. aureus, E. coli*, etc.) retrouvées au niveau des lésions cutanées correspondent plus à une colonisation secondaire, responsable de la pérennisation de l'inflammation et des poussées de la maladie [9].

La pathogenèse de la maladie de Verneuil est complexe. Elle fait intervenir des facteurs génétiques, environnementaux (tabagisme, surcharge pondérale), hormonaux, locaux (bactéries, macération, traumatismes…), une altération des peptides antimicrobiens et une dérégulation de l'immunité cutanée (***fig. 1***).

L'existence d'une prédisposition génétique avait été évoquée de par la mise en évidence d'un antécédent familial de maladie de Verneuil chez 30 à 40 % des patients. Récemment, les progrès en recherche fondamentale ont permis de mettre en évidence une mutation du gène codant pour le complexe de la γ-sécrétase au sein de familles affectées par la maladie de Verneuil [10]. La γ-sécrétase est une endoprotéase ayant le pouvoir de cliver de nombreuses protéines transmembranaires, y compris les récepteurs des NOTCH (voie de signalisation impliquée dans la kératinisation folliculaire, l'hyperplasie épidermique

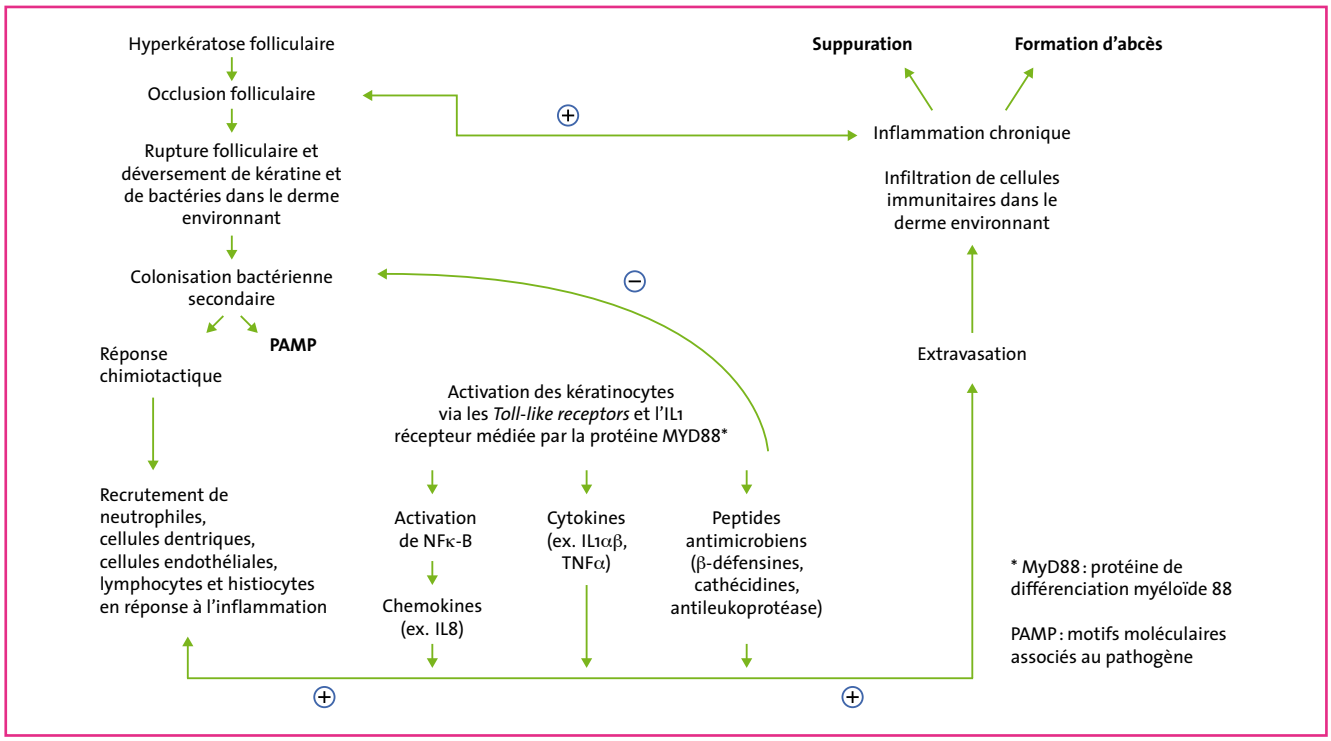

Fig. 1 : Physiopathogenèse de la maladie de Verneuil.

Mise au point
Maladie de Verneuil

et la formation de kystes). Cette mutation génétique peut prédisposer les patients à développer des formes plus sévères de la maladie.

Les altérations de cette voie de signalisation entraîneraient une hyperprolifération kératinocytaire, responsable à son tour d'une occlusion des follicules pileux terminaux et des glandes apocrines. La rétention de kératine finit par entraîner une rupture du canal folliculaire et le relargage de cornéocytes, sébum et bactéries dans les tissus environnants, un afflux de polynucléaires neutrophiles et le développement d'une réaction inflammatoire par le biais de médiateurs et de cytokines pro-inflammatoires (IL1β, IL17, IL23, TNFα…) [11] (***fig. 1***).

Manifestations cliniques

Le diagnostic de maladie de Verneuil est clinique. De manière consensuelle, elle est définie comme une maladie cutanée inflammatoire, récurrente et débilitante, qui apparaît habituellement après la puberté, avec des lésions douloureuses et inflammatoires profondément situées dans les zones corporelles porteuses de glandes apocrines [1].

Le diagnostic peut ainsi être facilement posé sur l'association de trois critères :

>>> Caractère chronique et/ou récidivant.

>>> Topographie typique au niveau des zones riches en glandes apocrines : aisselles, aines, région sous- et intermammaires, périnéale, périanale et fesses. Les régions axillaires (79 % des cas), génitales (77 % des cas), périanales (51 % des cas) et les fesses (40 % des cas) sont les topographies les plus fréquentes pour les hommes. À l'opposé, pour les patientes touchées par la maladie de Verneuil, les lésions prédominent au niveau des régions génitales (93 % des cas), axillaires (63 % des cas), les fesses (23 %) et les régions sous- et intermammaires (22 % des cas).

>>> Lésions cutanées de maladies de Verneuil :
– nodules inflammatoires douloureux pouvant atteindre plusieurs centimètres de diamètre. Des sensations de brûlure, de prurit et/ou d'hyperhidrose sont fréquemment ressenties au cours des 48 heures précédant l'apparition d'un nodule. Plus de la moitié de ces nodules évoluent spontanément vers un abcès. Leur durée d'évolution moyenne est de moins de 15 jours pour les poussées aiguës (***fig. 2***) ;
– abcès (***fig. 3***) ;
– fistules drainantes reliant plusieurs lésions suppuratives et formant une zone d'écoulement chronique ou pouvant se tarir secondairement ;
– lésions séquellaires à type de cicatrices hypertrophiques "en cordes" ou à type

Fig. 2 : Nodules inflammatoires mammaires.

Fig. 3 : Abcès inguinaux.

de pseudocomédons ouverts (cicatrices "en coups d'ongles");
– association fréquente à la survenue de kystes pilonidaux;
– plus rarement, peuvent également être mis en évidence: des bourgeons charnus, des cicatrices chéloïdes, une acné nodulo-kystique sévère ou *conglobata*, une cellulite disséquante du scalp. L'association lésions cutanées de maladie de Verneuil, acné, kyste pilonidal et cellulite disséquante du scalp forme les tétrades d'occlusions folliculaires.

D'autres manifestations cliniques s'intégrant dans le cadre de pathologies associées (Crohn, *pyoderma gangrenosum*, SAPHO, syndrome PAPA, PASH, etc.) et de complications de la maladie de Verneuil seront rapportées dans un prochain article.

Il existe une hétérogénéité des présentations cliniques. Canoui-Poitrine F. *et al.* [13] ont récemment rapporté les résultats d'une étude transversale analysant les caractéristiques de 618 patients suivis pour une maladie de Verneuil, en individualisant trois phénotypes avec des caractéristiques distinctes: folliculaire (26 % des cas), axillaire-mammaire (48 % des cas) et glutéal (26 % des cas).

Le phénotype axillaire-mammaire se caractérisait par cette topographie et une grande fréquence de cicatrices hypertrophiques. Pour le phénotype folliculaire, il était mis en évidence principalement des kystes épidermiques, des kystes pilonidaux et une acné satellite sévère. Les lésions y étaient plus diffuses (axillaire, thoracique, dos, membres), et les patients avaient plus d'antécédents familiaux de maladie de Verneuil. Enfin, pour le phénotype glutéal, on notait une prédominance de papules folliculaires et de folliculites de la région périnéale et fessière. Des différences significatives étaient objectivées en termes de sexe, d'IMC, de tabagisme, de sévérité, d'âge de survenue et de durée d'évolution. En prenant comme référence le phénotype axillaire-mammaire, le type folliculaire était caractérisé par une plus grande proportion d'hommes, de tabagiques et une maladie de Verneuil plus sévère, de survenue plus précoce et d'une durée d'évolution plus longue. Les patients de phénotype glutéal étaient plus souvent des patients tabagiques ayant un IMC et des scores de sévérité plus faibles malgré une durée d'évolution plus longue.

POINTS **FORTS**

- La maladie de Verneuil est une dermatose inflammatoire chronique affectant environ 1 % de la population générale (à des stades divers de sévérité).
- Sa pathogenèse est complexe et fait intervenir une prédisposition génétique, des facteurs environnementaux, une dérégulation des peptides antimicrobiens et de l'immunité cutanée.
- Le diagnostic est clinique aucun examen complémentaire n'est recommandé.
- Sa sévérité et son évolution peuvent être évaluées par des scores validés (Hurley, Sartorius, HiSCR...).

Sévérité de la maladie de Verneuil

De par la topographie des zones atteintes et du caractère chronique et imprévisible des poussées, la maladie de Verneuil est une pathologie à l'origine de perturbations importantes de la vie quotidienne (stigmatisation sociale, faible estime de soi, impact sur les relations interindividuelles) [14] et de la vie professionnelle (arrêt de travail, invalidité). On estime que les formes "légères" concernent un peu moins de 68 % des patients, les formes modérées 28 %, et seuls 4 % des patients sont affectées par des formes très sévères [14]. Il faut noter que l'observation clinique montre globalement une stabilité d'évolution de la maladie, les formes les plus graves l'étant souvent dès le départ [12].

La maladie peut évoluer par poussées successives, alternant avec des périodes de rémission. Les poussées peuvent être plus fréquentes au moment des cycles menstruels. Pour les formes les plus sévères, ces poussées peuvent être quasi constantes avec persistance de nodules inflammatoires, d'abcès et d'une suppuration chronique. Une étude récente, réalisée à partir de l'analyse de questionnaires envoyés à des cohortes danoises et hollandaises de 212 patients (129 totalement analysables) suivis pour une maladie de Verneuil (durée moyenne de 22 ans [12-32 ans]) a mis en évidence un taux de rémission de 39 % au cours du temps. Les patients ayant entamé un sevrage tabagique ont eu significativement plus de rémissions que ceux qui poursuivaient un tabagisme actif [7].

Différents scores existent pour évaluer la sévérité de la maladie de Verneuil:

>>> ***Le score de Hurley*** est le plus fréquemment utilisé, il permet de classer les lésions en trois grades:
– *stade Hurley I:* abcès unique ou multiples, sans extension sous cutanés, sans fistules sans cicatrices hypertrophiques;
– *stade Hurley II:* présence d'abcès récurrents séparés par des intervalles de peau saine et formation de fistules et cicatrices hypertrophiques;

Mise au point
Maladie de Verneuil

– *stade Hurley III :* présence d'abcès récurrents multiples et de multiples fistules interconnectées et sans intervalles de peau saine sur toute l'étendue de la zone atteinte.

Le score de Hurley est ainsi un score simple (qualitatif mais non quantitatif) qui peut donner une appréciation globale de la maladie. Il reste néanmoins limité par son caractère statique, et est donc difficilement utilisable pour juger d'une évolution ou de l'efficacité des stratégies thérapeutiques utilisées.

>>> ***Le score de Sartorius*** (modifié) est moins statique. Il évalue le nombre de sites touchés, le nombre de lésions et leur type (abcès, fistules, cicatrices hypertrophiques, autres lésions), pondéré par un coefficient modérateur défini par la distance entre les lésions cliniquement significatives et l'existence ou pas d'intervalles de peau saine. Ce score, plus dynamique, est fréquemment utilisé dans les essais cliniques pour évaluer l'évolution de la maladie. Son usage en pratique courante reste néanmoins limité par sa complexité.

>>> Plus récemment, ***deux nouveaux scores*** ont également été utilisés dans le cadre d'essais thérapeutiques. Le HS-PGA (*Hidradenitis Suppurativa-Physician's Global Assessment*) évalue de manière semi-quantitative le nombre d'abcès et fistules drainantes, ainsi que le nombre de nodules inflammatoires et non inflammatoires permettant de classer la sévérité de la maladie de Verneuil en 5 stades (de nul à très sévère). Le score HiSCR (*Hidradenitis Suppurativa Clinical Response*) est défini par une réduction d'au moins 50 % du nombre total de lésions inflammatoires (abcès et nodules inflammatoires), sans augmentation du nombre d'abcès ou de fistules drainantes par rapport à J0, niveau de référence [15].

Conclusion

La maladie de Verneuil est une maladie inflammatoire chronique fréquente et invalidante qui a un impact important sur la qualité de vie des patients. Porter ce diagnostic ne nécessite pas d'examens complémentaires, puisque les manifestations cliniques sont facilement reconnaissables et clairement définies. Des phénotypes particuliers de la maladie semblent se dessiner, pouvant potentiellement impliquer des différences de prise en charge et d'évolution selon les lésions cliniques.

Bibliographie

1. Alikhan A, Lynch PJ, Eisen DB. Hidradenitis suppurativa: a comprehensive review. *J Am Acad Dermatol*, 2009;60:539-561.
2. Revuz JE, Canoui-Poitrine F, Wolkenstein P *et al.* Prevalence and factors associated with hidradenitis suppurativa: results from two case-control studies. *J Am Acad Dermatol,* 2008;59:596-601.
3. Vazquez BG, Alikhan A, Weaver AL *et al.* Incidence of hidradenitis suppurativa and associated factors: a population-based study of Olmsted County Minnesota. *J Invest Dermatol,* 2013;133:97-103.
4. Von der Werth JM, Williams HC, Raeburn JA. The clinical genetics of hidradenitis suppurativa revisited. *Br J Dermatol*, 2000; 142:947-953.
5. Freiman A, Bird G, Metelitsa AI *et al.* Cutaneous effects of smoking. *J Cutan Med Surg,* 2004;8:415-423.
6. Rompel R, Petres J. Long-term results of wide surgical excision in 106 patients with hidradenitis suppurativa. *Dermatol Surg,* 2000;26:638-643.
7. Kromann C, Deckers, Esmann S *et al.* Risk factors, clinical course and long-term prognosis in hidradenitis suppurativa: a cross-sectional study. *Br J Dermatol,* 2014;171:819-824.
8. Canoui-Poitrine F, Revuz JE, Wolkenstein P *et al.* Clinical characteristics of a series of 302 French patients with hidradenitis suppurativa, with an analysis of factors associated with disease severity. *J Am Acad Dermatol,* 2009;61:51-57.
9. Hofmann SC, Saborowski V, Lange S *et al.* Expression of innate defense antimicrobial peptides in hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*, 2012;66:966-974.
10. Pink AE, Simpson MA, Desai N *et al.* Gamma-Secretase mutations in hidradenitis suppurativa: new insights into disease pathogenesis. *J Invest Dermatol,* 2013;133:601-607.
11. Nazary M, van der Zee HH, Prens G *et al.* Pathogenesis and pharmacotherapy of Hidradenitis suppurativa. *Eur J Pharmacol,* 2011;672:1-8.
12. Revuz J. Hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol,* 2009;23: 985-998.
13. Canoui-Poitrine F, Le Thuaut A, Revuz J *et al.* Identification of three hidradenitis suppurativa phenotypes: latent class analysis of a cross- sectional study. *J Invest Dermatol,* 2013;133:1506-1511.
14. Dufour D, Emtestam L, Jemec G. Hidradenitis suppurativa: a common and burdensome, yet under-recognised inflammatory skin disease. *Postgrad Med J,* 2014;90:216-221.
15. Ingram JR. Hidradenitis suppurativa outcome measures and treatment goals. *Br J Dermatol,* 2014;171:1285-1299.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.