Revues générales

Hidradénite suppurée : de la physiopathologie à la thérapeutique

RÉSUMÉ : L'hidradénite suppurée (HS) ou maladie de Verneuil est une maladie inflammatoire chronique caractérisée par des lésions inflammatoires douloureuses ou suppuratives principalement localisées dans les grands plis. Elle touche de 0,05 à 4,1 % de la population, mais est probablement sous-diagnostiquée en raison d'une méconnaissance de la maladie, plus particulièrement au stade précoce. L'HS est une maladie hétérogène tant sur le plan clinique, avec des formes plus ou moins sévères ou plus ou moins inflammatoires, que sur le plan pathogénique, même si l'hyperplasie de l'épithélium folliculaire semble être au centre du processus de développement. L'hétérogénéité de la maladie sous-tend une physiopathologie multifactorielle avec l'intrication de facteurs génétiques, immunitaires, bactériens et environnementaux. Le traitement repose sur une stratégie médico-chirurgicale qui est fonction de la sévérité de l'atteinte, du caractère localisé ou diffus des lésions et du type de lésions cliniques. L'éducation et l'accompagnement du patient jouent également un rôle clé dans sa prise en charge.

O. DUCHARME, O. COGREL
Unité de dermatologie interventionnelle,
Service de Dermatologie,
Hôpital Saint-André, BORDEAUX.

L'hidradénite suppurée (HS) ou maladie de Verneuil est une maladie inflammatoire chronique caractérisée par des lésions nodulaires inflammatoires récidivantes, douloureuses ou suppuratives (abcès et fistules), principalement des plis axillaires, inguinaux et périnéaux. La physiopathologie est complexe, impliquant des altérations de l'épithélium folliculaire, de la flore cutanée et de l'immunité innée et adaptative. La prévalence varie de 0,05 à 4,1 % selon la méthodologie utilisée [1], avec une prépondérance féminine (sexe ratio : 3/1) [2]. La sémiologie et la sévérité de la maladie varient beaucoup en fonction des patients. Elle débute généralement entre 20 et 23 ans, parfois plus tôt en cas d'antécédents familiaux d'HS, puis l'incidence décroît après 50 ans. Le délai de prise en charge est long, de l'ordre de 7,2 ans en moyenne [3] entre les premiers symptômes et le diagnostic, ce qui contribue à une errance du patient et à des difficultés thérapeutiques. L'HS est une maladie dermatologique avec un impact majeur sur la qualité de vie des patients, puisqu'on estime que 43 % d'entre eux souffrent de dépression [4].

Il est donc indispensable de comprendre l'hétérogénéité de la maladie en appréhendant la variabilité phénotypique ainsi que les bases physiopathologiques pour adapter au mieux la prise en charge du patient.

Comprendre l'hétérogénéité de la maladie

L'HS est une maladie hétérogène avec des lésions élémentaires et des topographies multiples. Les lésions "typiques" sont caractérisées par des nodules inflammatoires ou des abcès dans les

Revues générales

grands plis associés fréquemment à des lésions rétentionnelles (comédons polyporaux) et qui évoluent de façon variable vers des fistules ou des cicatrices en cordes (***fig. 1***). Mais il existe aussi des formes atypiques avec des lésions en dehors des plis, particulièrement au tronc (***fig. 2***), aux cuisses ou au pubis, qui laissent parfois des cicatrices vermoulues, des lésions pouvant mimer un *Pyoderma gangrenosum* (***fig. 3***) ou bien d'authentiques *Pyoderma gangrenosum* s'intégrant dans des tableaux plus complexes comme le syndrome PASH (*Pyoderma gangrenosum* + acné + HS). Il existe enfin de véritables atteintes faciales d'HS inflammatoires nodulo-kystiques ou rosacéiformes, kystiques ou cicatricielles (***fig. 4***). L'atteinte faciale peut ainsi poser des difficultés diagnostiques entre une localisation d'HS et une acné.

Fig. 1 : HS stade 3 de Hurley.

Fig. 2 : HS dans la forme rétentionnelle LC2.

Fig. 3 : Lésion mimant un *Pyoderma gangrenosum*.

Fig. 4 : Atteinte faciale d'HS.

Fig. 5 : Forme LC1 ou axillo-mammaire.

Fig. 6 : Forme LC3 glutéale.

L'étude de classe latente effectuée il y a quelques années par l'équipe de l'hôpital Henri-Mondor a permis de mettre en évidence **au moins trois phénotypes distincts** [2] :
– le phénotype LC1 axillo-mammaire, noté dans 48 % des cas, chez les femmes en surpoids avec des cicatrices hypertrophiques, correspond au phénotype "typique" (***fig. 5***) le plus souvent rencontré dans cette pathologie ;
– le phénotype LC2 folliculaire, observé chez 26 % des patients avec des lésions folliculaires et une "acné" sévère souvent associée, généralement avec un début précoce (***fig. 2***). Une tétrade folliculaire peut s'observer, comprenant HS, cellulite disséquante du cuir chevelu, kyste pilonidal et "acné" *conglobata* ;
– le phénotype LC3 ou glutéal, chez 26 % des patients, en majorité des hommes, fumeurs, avec un indice de masse corporelle (IMC) bas et une maladie plus sévère, et notamment un risque de transformation en carcinome épidermoïde élevé (***fig. 6***).

L'HS est également hétérogène sur le plan de la sévérité. La classification de Hurley, qui distingue ainsi trois stades en fonction de l'atteinte et du risque cicatriciel, est la classification la plus utilisée.

- **Stade 1 :** abcès unique ou abcès multiples sans formation de fistules ou de cicatrices.

- **Stade 2 :** abcès récidivants avec formation de fistules et de cicatrices : lésion unique ou lésions multiples séparées les unes des autres.

- **Stade 3 :** atteinte diffuse ou quasi-diffuse, ou fistules interconnectées et abcès sur toute l'étendue de la zone atteinte. Cependant, cette classification a ses limites et ne s'adapte pas toujours aux différents phénotypes observés. Elle ne permet pas en outre d'évaluer précisément l'efficacité d'un traitement ou l'évo-

lution sous traitement. D'autres scores ont donc été proposés et publiés, comme le score de Sartorius ou le score de Sartorius modifié (mSS) intégrant le nombre de localisations : 3 points par localisation ; le nombre de lésions élémentaires, assorties d'un coefficient ; 2, 4 ou 8 points selon la distance entre deux lésions extrêmes d'une zone ; enfin 6 points lorsqu'il n'y a pas de peau saine entre les lésions (caractéristique du Hurley III). Le HS-PGA, qui évalue le nombre total de lésions, est aussi fréquemment utilisé. Enfin, le DLQI prenant en compte le ressenti des patients est indispensable à évaluer pour la prise en charge.

Les pistes physiopathologiques

La physiopathologie de l'HS est mieux comprise, ce qui a permis, et permettra, de proposer de nouvelles approches thérapeutiques.

Des études sur des biopsies des patients [5] suggèrent que la lésion primitive de l'HS est liée une hyperkératose de l'*infundibulum* du follicule pileux évoluant vers l'occlusion puis la rupture du follicule dans le derme avec libération de son contenu. Cette libération de kératine serait à l'origine d'une réaction inflammatoire de type réaction à corps étranger. L'absence anormale de cytokératine 17 pourrait contribuer à la fragilité de la jonction pilo-sébacée et à la rupture du follicule pileux. Les glandes apocrines ne semblent donc pas être impliquées primitivement dans l'HS.

L'hétérogénéité de la maladie suggère une origine polyfactorielle. La physiopathologie de l'HS comprend en effet quatre axes principaux.

1. Les facteurs génétiques

Le rationnel pour l'étude de facteurs génétiques repose sur le fait que dans 30 à 40 % des cas on note des antécédents familiaux. Pour la première fois, en 2010, l'équipe de Wang *et al.* [6] a identifié des mutations de la gamma-sécrétase, transmises sur un mode autosomique dominant (proche de celle qui est observée dans les maladies d'Alzheimer familiales) dans des familles chinoises atteintes d'HS. Cette enzyme est impliquée dans la voie de signalisation Notch, qui participe à la régulation de la différenciation et de la prolifération des kératinocytes et des follicules pilo-sébacés. Des mutations de gènes codant pour la gamma-sécrétase ont été notées dans plusieurs formes familiales en Chine, au Japon, au Royaume-Uni et en France. La présence de ces mutations confère à l'HS une plus grande sévérité et une résistance au traitement. Ces mutations sont rares et sont observées pour le moment dans des familles avec des formes atypiques (rétentionnelles) d'HS.

2. L'implication de l'immunité innée

Le rôle de l'immunité a été évoqué en raison de l'association fréquente de l'HS aux maladies inflammatoires de l'intestin (MICI) et de l'efficacité des anti-TNF alpha chez certains patients. La physiopathologie de ces deux affections est donc probablement très proche.

Dans l'HS, il a été observé une altération de l'immunité innée cutanée avec mise en évidence dans les lésions cutanées d'HS d'une augmentation de cytokines pro-inflammatoires (IL-1β, IL8, IL10, IL12, IL17, IL23) [7, 8]. Cela conduit à une diminution de recrutement des polynucléaires neutrophiles, à une augmentation de la différenciation des lymphocytes T en LTh1 et Th17, ainsi qu'à une prolifération kératinocytaire pouvant contribuer à l'occlusion folliculaire. De plus, la rupture du follicule pileux, en relarguant son contenu dans le derme, majore l'inflammation.

3. La surinfection bactérienne

Il est important de comprendre que la surinfection bactérienne est secondaire, consécutive au défaut de l'immunité innée et adaptative. Sur plus de 100 prélèvements provenant de patients atteints de HS qui ont été analysés, il a été montré que la diversité de la flore augmentait avec l'intensité des lésions [9]. Au stade Hurley 1, la flore est homogène, contenant surtout du *Staphylococcus lugdunensis* ; à partir des stades 2 et 3 de Hurley, la flore devient hétérogène avec colonisation des lésions par des bactéries anaérobies, ce qui peut expliquer les résistances aux traitements antibiotiques habituels.

4. Le rôle des facteurs environnementaux

Le tabac et le surpoids, par exemple, aggravent la maladie, ce qui a été bien démontré dans une méta-analyse récente [10]. La perte de poids est associée à une diminution de l'intensité de l'HS et du nombre de sites atteints. Cependant, il n'y a pas de preuve, à ce jour, que le sevrage tabagique réduit la sévérité de la maladie.

Stratégies médico-chirurgicales

La prise en charge de l'HS est pluridisplinaire et repose actuellement sur des recommandations internationales et européennes [11] (***fig. 7***). Des recommandations françaises sont en cours d'élaboration. Le traitement s'adapte toujours au cas par cas. Il est fonction de la sévérité de la maladie et du caractère limité ou diffus des lésions. Il peut varier dans les formes très rétentionnelles ou lors des tableaux auto-inflammatoires. La stratégie est très souvent médico-chirurgicale, mais peut beaucoup varier d'un centre à un autre en fonction des expériences de chacun et n'est pas encore consensuelle.

1. Antibiotiques

Les antibiotiques sont fréquemment utilisés pour traiter les poussées d'HS en raison de la colonisation secondaire des lésions par des bactéries. Certains traitements ont aussi des propriétés immunomodulatrices. Il est recommandé de

Revues générales

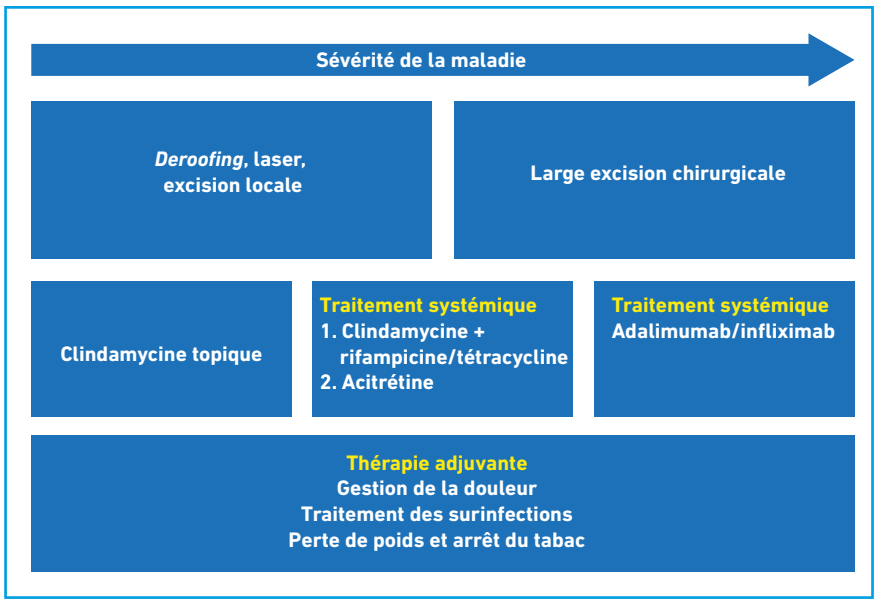

Fig. 7 : Les choix de traitement de l'HS.

traiter avec des antibiotiques qui n'induisent pas de résistances bactériennes (donc privilégier les tétracyclines et la clindamycine). L'analyse des différentes études montre que les sujets non répondeurs sont les patients les plus sévères (***tableau I***). Pour les stades Hurley 1, il est donc possible de traiter sporadiquement les poussées dans les formes peu actives (amoxicilline et acide clavulanique, par exemple) ou par tétracyclines au long cours. Pour les formes très récidivantes et les stades Hurley 2 et 3, plusieurs associations d'antibiotiques ont été proposées par des études prospectives souvent non comparatives (niveau d'évidence faible) : association clindamycine + rifampicine, association rifampicine + moxifloxacine + métronidazole, ertapénem… Une prise en charge chirurgicale à froid est souvent nécessaire en raison de la récidive des lésions à l'arrêt des antibiotiques. La combinaison médico-chirurgicale permet aussi de limiter les résistances bactériennes en diminuant les prescriptions itératives d'antibiotiques. Les rétinoïdes (acitrétine, alitrétinoïne, isotrétinoïne) peuvent être utilisés dans les formes kystiques et comédoniennes (atypiques, phénotypes LC2 folliculaires). Une étude évaluant l'acitrétine sur 17 patients montrait un taux de réponse de 47 % à 6 mois [12].

2. Biothérapies

Plusieurs biothérapies (adalimumab, ustékinumab, anakinra) ont été évaluées dans des essais contrôlés ou non en cas d'HS modérée à sévère. L'étude PIONEER I et II a évalué l'adalimumab à une posologie de 40 mg en sous-cutané une fois par semaine après une dose de 160 mg à la semaine 0 et de 80 mg à la semaine 2 ou un placebo sur une première période de 12 semaines. Les taux de réponse à la semaine 12 étaient significativement plus élevés dans les groupes recevant l'adalimumab toutes les semaines lorsqu'on les comparait au groupe placebo

Auteurs	Types d'études	Nombre de patients/ Stades de Hurley	Modalités de traitement	Durées de suivi	Résultats
Clemensen *et al.* *Int J Dermatol*, 1983	Randomisée Contrôlée Contre placebo	27 Hurley 1 et 2	Clindamycine topique 2 applications/jour ou placebo	3 mois	Supériorité
Jemec *et al.* *JAAD*, 1998	Randomisée Contrôlée	46 Hurley 1 et 2	Clindamycine topique ou tétracyclines 1g par jour	4 mois	Pas de différence significative
Gener *et al.* *Dermatol*, 2009	Cohorte rétrospective	116 dont 70 suivis	Clindamycine 600 mg/j Rifampicine 600 mg/j	10 semaines	↘ 50 % Sartorius ↘ Douleurs ↘ Suppuration
Join-Lambert *et al.* *Dermatol*, 2011	Cohorte	28 Hurley 1, 2, 3	Rifampicine 10 mg/kg + moxifloxacine 400 mg/j + métrodinazole 500 mg 3/j pendant 6 semaines puis rifampicine-moflixofaxine 6 semaines	12 semaines	57 % en RC ➔ stade 1 (100 %) ➔ stade 2 (80 %) ➔ stade 3 (17 %)
Join-Lambert *et al.* *J Antimicrob*, 2015	Rétrospective	30 Hurley 2 et 3	Ertapénem 1g/j	6 semaines	Sartorius 49 ➔19 Action sur la douleur ++

Tableau I.

– 41,8 % *vs* 26,8 % dans PIONNER 1 et 58,9 % *vs* 27,6 % dans PIONNER 2 [13]. Les patients ont été suivis sur une deuxième période de 12 à 36 semaines avec une nouvelle randomisation, mais sans amélioration de l'HS significative sur cette période. Les résultats sont en faveur d'un traitement initial par adalimumab suivi d'une prise en charge chirurgicale. L'adalimumab a obtenu l'AMM en France mais pas de remboursement, ce qui pose des problèmes de prescription. D'autres thérapies ciblées sont en cours de développement dans l'HS.

POINTS **FORTS**

- L'HS est une maladie inflammatoire chronique caractérisée par une hétérogénéité clinique. Sa physiopathologie est multifactorielle. Les traitements médicamenteux restent dans la plupart des cas suspensifs. Une stratégie médico-chirurgicale est donc à adopter.
- La prise en charge globale du patient, incluant l'éducation thérapeutique et l'accompagnement psychologique, est indispensable.

3. Chirurgie, lasers

Les recommandations européennes récentes ont du mal à faire ressortir une stratégie chirurgicale très claire parmi les différentes techniques et les différentes modalités de reconstruction. Concernant l'étendue de l'exérèse, il est admis que des techniques limitées peuvent être proposées dans les formes peu sévères, alors que des excisions larges sont recommandées dans les formes évoluées.

Il faut en fait bien distinguer cliniquement les différentes lésions d'HS, car l'attitude chirurgicale sera différente en cas de nodules/abcès ou de fistules avérées. En effet, quand il s'agit d'un nodule inflammatoire ou d'un abcès, la chirurgie interviendra pour soulager la douleur des patients, mais le traitement à privilégier sera médical. En cas d'abcès collecté, le drainage chirurgical est souhaitable. Dans une étude ouverte, les injections d'acétonide de triamcinolone (10 mg/mL) peuvent constituer une alternative au drainage et ont permis de faire régresser des lésions inflammatoires en quelques jours. La technique de *deroofing* ou marsupialisation a été initialement développée pour les fistules, elle est proposée dans notre centre pour les nodules très douloureux et les fistules débutantes avec une cicatrisation d'assez bonne qualité. Le débridement au punch associé à un curetage, proposé par William Danby [14], est possible pour les lésions de plus petite taille car cette méthode permet de supprimer les débris kératinocytaires présents dans le derme périfolliculaire et qui entretiennent l'inflammation. Dans les formes plus évoluées de la maladie (stades 2 et 3 de Hurley), la présence de fistules impose une mise à plat chirurgicale. Celle-ci peut être programmée après traitement antibiotique ou anti-TNF alpha pour limiter les phénomènes inflammatoires.

Deux attitudes sont alors possibles :

>>> La technique de marsupialisation ou *deroofing* qui consiste à ouvrir le toit des fistules repérées par un stylet avec un bistouri électrique (STEEP : *Skin Tissue sparing Excision with Electrosurgical Peeling*). Cette technique a l'avantage de pouvoir être réalisée sous anesthésie locale par intumescence, elle est donc tout à fait possible au sein des centres de dermatologie et est adaptée aux formes peu étendues. La vaporisation du toit des lésions nodulaires et des fistules plus superficielles peut être assurée avec un bistouri électrique ou un laser CO_2. Cette vaporisation est préconisée dans notre expérience aux formes superficielles atypiques situées hors des plis et résistantes aux traitements médicaux.

>>> L'excision chirurgicale large au-delà des zones pileuses reste le traitement de référence pour les formes Hurley 3. Il s'agit d'une excision en bloc en restant si possible dans le tissu hypodermique et parfois jusqu'au fascia. La profondeur de l'exérèse dépend en fait du degré de fibrose. Une IRM préalable permet de guider le geste et de rechercher des fistules profondes. La cicatrisation dirigée est la technique de choix dans les plis avec obtention d'un tissu de granulation en quelques jours et une épidermisation en 6 à 8 semaines en moyenne (***fig. 8***). Des greffes de peau mince peuvent être effectuées en cas de rétraction, mais l'atout majeur de la cicatrisation dirigée est de ne pas créer des cicatrices supplémentaires (***fig. 9***). Certaines formes évoluées, en particulier avec lymphœdème, sont difficiles à traiter et relèvent de prises en charge multi-

Fig. 8 : Cicatrisation dirigée après mise à plat large.

Revues générales

Fig. 9 : Résultat après greffe de peau mince

disciplinaires (***fig. 10 et 11***). Dans une étude rétrospective de 74 patients, cette excision large a permis de diminuer le score moyen DLQI de 27,89 à 5,31 et 70,3 % des patients ont été satisfaits des résultats cosmétiques [15].

D'autres traitements conservateurs sont en cours d'évaluation, notamment la PDT intra-lésionnelle. Enfin, l'épilation laser (laser Nd:YAG long pulse à privilégier) est préconisée pour les formes débutantes avec folliculite superficielle, mais ne semble pas diminuer véritablement l'apparition des nodules inflammatoires.

Fig. 10 et 11 : Stades Hurley 3 avec lymphœdème.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ingram JR *et al.* Population-based clinical practice research datalink study using algorithm modelling to identify the true burden of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*, 2018;178:917-924.
2. Canoui-Poitrine F *et al.* Identification of three hidradenitis suppurativa phenotypes: Latent Class Analysis of a Cross-Sectional Study. *J Invest Dermatol*, 2013;133:1506-1511.
3. Saunte DM *et al.* Diagnostic delay in hidradenitis suppurativa is a global problem. *Br J Dermatol*, 2015;173:1546-1549.
4. Vazquez BG *et al.* Incidence of hidradenitis suppurativa and associated factors: a population-based study of Olmsted County, Minnesota. *J Invest Dermatol*, 2013;133:97-103.
5. Jemec GB, Hansen U. Histology of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*, 1996;34:994-999.
6. Wang B *et al.* Gamma-secretase gene mutations in familial acne inversa. *Science*, 2010;330:1065.
7. Van der Zee HH *et al.* Elevated levels of tumour necrosis factor (TNF)-α, interleukin (IL)-1β and IL-10 in hidradenitis suppurativa skin: a rationale for targeting TNF-α and IL-1β. *Br J Dermatol*, 2011;164:1292-298.
8. Schlapbach C *et al.* Expression of the IL-23/Th17 pathway in lesions of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*, 2011t 65:790-798.
9. Guet-Revillet H *et al.* Bacterial pathogens associated with hidradenitis suppurativa, France. *Emerg Infect Dis*, 2014;20:1990-1998.
10. Tzellos T *et al.* Cardiovascular disease risk factors in patients with hidradenitis suppurativa: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Br J Dermatol*, 2015;173:1142-1155.
11. Zouboulis CC *et al.* European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *J Eur Acad Dermatol Venereol (JEADV)*, 2015;29:619-644.
12. Matusiak L *et al.* Acitretin treatment for hidradenitis suppurativa: a prospective series of 17 patients. *Br J Dermatol*, 2014;171:170-174.
13. Kimball AB *et al.* Two Phase 3 trials of adalimumab for hidradenitis suppurativa. *N Engl J Med*, 2016;375:422-434.
14. Danby FW *et al.* New and traditional surgical approaches to hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*, 2015;73:S62-65.
15. Posch C *et al.* The role of wide local excision for the treatment of severe hidradenitis suppurativa (Hurley grade III): Retrospective analysis of 74 patients. *J Am Acad Dermatol*, 2017;77:123-129.e5.

O. Cogrel a déclaré être consultant pour AbbVie et Novartis. O. Ducharme a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.