Revues générales

Maladie de Verneuil : quand faut-il référer le patient ?

RÉSUMÉ : La maladie de Verneuil, également appelée hidradénite suppurée, se caractérise par la survenue de nodules inflammatoires et d'abcès à répétition au niveau des zones de plis cutanés. Les lésions évoluent vers la formation de cicatrices fibreuses et de fistules. La maladie engendre un véritable handicap dans le quotidien des patients qui en souffrent. Les connaissances actuelles ont permis de définir les éléments clés impliqués dans sa physiopathogenèse, favorisant ainsi le développement de nouvelles voies thérapeutiques. La prise en charge nécessite impérativement une approche pluridisciplinaire impliquant les soignants médicaux, paramédicaux mais surtout le patient !

F. BENHADOU[1], J. LUREL[2]
[1] Service de Dermatologie de l'hôpital Érasme, Université Libre de Bruxelles, BRUXELLES (Belgique).
[2] Faculté de Médecine, Université Libre de Bruxelles, BRUXELLES (Belgique).

La maladie de Verneuil (MV), également appelée hidradénite suppurée (HS), est une maladie cutanée inflammatoire chronique ayant une prévalence variant de 1 à 4 % selon les disparités géographiques et qui touche 3 fois plus les femmes que les hommes [1]. La MV se caractérise par la formation de lésions primaires que sont les nodules inflammatoires (***fig. 1***) et les abcès (***fig. 2***) principalement en regard des zones de plis cutanés comme les plis axillaires, inguinaux, sous-mammaires et fessiers [2]. Un diagnostic de MV doit être évoqué face à la survenue d'au moins 2 épisodes

Fig. 1 : Nodule inflammatoire (coll. Dr Benhadou).

Fig. 2 : Abcès (coll. Pr Jean Revuz).

d'abcès ou de nodules inflammatoires dans les zones de prédilection sur une période de 6 mois [3]. Malheureusement, le délai moyen de diagnostic reste long et la littérature scientifique rapporte un délai moyen de diagnostic de 7 ans [4]. Les lésions secondaires résultant de l'évolution chronique des lésions primaires se traduisent par la formation de cicatrices fibreuses et de fistules sous-cutanées (***fig. 3***).

L'analyse histologique des lésions primaires de MV met en évidence une occlu-

Revues générales

Fig. 3 : Fistule (coll. Dr Benhadou).

sion folliculaire et une atteinte secondaire des glandes sudoripares résultant de la présence d'un infiltrat inflammatoire épidermique et dermique [5].

Les mécanismes physiopathologiques qui sous-tendent la formation des lésions restent encore mal compris, mais ce que l'on sait à l'heure actuelle, c'est que la maladie est le résultat d'une prédisposition génétique et de l'effet de potentiels facteurs environnementaux comme le tabac, le stress et l'obésité [1]. Certaines mutations génétiques ont été identifiées chez des familles chinoises au niveau des gènes *PSENEN, PSEN1* ou *NCSTN* codant pour la γ-secrétase [6], alors que des mutations au niveau du gène *PSTPIP1* ont été identifiées dans des formes rares et syndromiques de MV qui associent *pyoderma gangrenosum*, acné et MV [7]. Une dysbiose du microbiote cutané semble également être impliquée dans les poussées de MV [8].

La prise en charge de la MV est complexe, d'une part, en raison de l'hétérogénéité des présentations cliniques et, d'autre part, de par le stade d'évolution de la maladie lors du diagnostic. Un autre élément à prendre en compte dans la prise en charge des patients est la présence ou non d'assuétudes et de comorbidités. Il semble évident à l'heure actuelle que la prise en charge de la MV nécessite une approche multidisciplinaire.

Comorbidités

De nombreuses maladies peuvent être associées à la MV, laissant suspecter le caractère systémique de la maladie [9]. Des associations avec l'obésité, l'hypercholestérolémie, l'insulinorésistance et le diabète, la présence d'ovaires microkystiques et l'hypertension sont fréquemment rapportées [10]. L'association avec d'autres maladies inflammatoires est également rapportée comme les spondylarthropathies ou encore les maladies inflammatoires du tube digestif et plus particulièrement la maladie de Crohn. De rares formes syndromiques de MV ont aussi été décrites comme l'association de MV à une acné et à un *pyoderma gangrenosum* qui constitue le syndrome PASH (*Pyoderma, Acne and Hidradenitis Suppurativa*), ou encore l'association de MV à une arthrite pyogénique, un *pyoderma gangrenosum* et une acné qui constitue cette fois-ci le syndrome PAPASH (*Pyogenic Arthritis, Pyoderma, Acne and Hidradenitis Suppurativa*) [7]. La présence de ces comorbidités doit être recherchée par le dermatologue et le patient devra être référé au spécialiste si nécessaire.

La prise en charge médicale

La prise en charge de la MV est un véritable challenge pour le dermatologue. Il est important pour lui de bien garder en tête qu'avant toute prise en charge médicale, il faut évaluer et adapter si nécessaire les mesures hygiéno-diététiques des patients.

1. Mesures hygiéno-diététiques

>>> L'obésité est une condition fréquemment associée à la maladie de Verneuil [10]. Elle favorise notamment le frottement de peau à peau et une perte de poids doit être considérée chez certains patients. L'adaptation du régime alimentaire a également été discutée par de nombreux chercheurs. Des stratégies telles que l'élimination des produits laitiers, la limitation de la consommation de glucides et d'aliments contenant de la levure de bière ainsi que la consommation d'aliments riches en fibres se sont avérées utiles chez certains patients [11]. La réduction de la consommation des produits laitiers mais aussi des aliments à fort indice glycémique limiterait la stimulation des androgènes, des hormones de croissance et d'autres facteurs favorisant l'hyperinsulinémie induisant ainsi une altération du follicule pileux impliqué dans la pathogenèse de la MV.

>>> Un autre élément relevant est la levure de bière qui pourrait interagir sur le microbiote intestinal intervenant dans l'émergence de maladies inflammatoires. La levure de bière est métabolisée par la γ-secrétase, faisant un lien avec les données génétiques récentes concernant l'HS [6]. Des régimes pauvres en levure de bière s'avèrent associés à une amélioration considérable chez la plupart des patients. Bien que les modifications alimentaires présentent souvent un grand intérêt pour les patients porteurs d'HS, il existe peu de données concernant l'efficacité des régimes alimentaires pour en limiter la gravité. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour déterminer les avantages potentiels de ces changements alimentaires.

>>> La consommation tabagique est rapportée chez 92,2 % de patients souffrant de la MV [12]. Physiologiquement, la nicotine peut être considérée comme un "catalyseur" dans le développement de la MV : elle favorise la survenue de poussées inflammatoires aiguës et entrave ainsi les mécanismes de guérison en favorisant l'occlusion folliculaire et l'infiltrat inflammatoire cutané. Tout comme l'obésité, le tabac peut représenter un frein à la bonne efficacité des traitements et donc la réduction, voire l'arrêt, de la consommation tabagique doit être recommandée par

Revues générales

le dermatologue en collaboration étroite avec un tabacologue. Néanmoins, la tâche peut s'avérer difficile car les patients atteints de MV recourent souvent à la cigarette pour mieux supporter le stress infligé par leur maladie, d'où la nécessité d'une aide psychologique.

>>> Le follicule pileux est un élément central dans la pathogenèse de la MV et l'ablation des poils par laser ou par lumière pulsée s'est avérée efficace chez certains patients [13].

2. Prise en charge médicamenteuse

Le traitement médical de la MV représente un véritable défi. Les premières études ont souvent été réalisées sur des cohortes de petite taille et sans groupe placebo. L'inflammation est un élément central dans la pathogenèse de la MV. De nombreuses recherches ont permis de mettre en évidence certains médiateurs inflammatoires tels que IL1β, IL17A, TNFα, IL12 et IL23, qui se retrouvent augmentés au niveau tissulaire, et IL1β, IL6, IL17 et TNFα qui se retrouvent augmentés au niveau sérique [14]. La plupart des traitements médicamenteux ont pour but de diminuer la réaction inflammatoire.

● ***Zincothérapie***

Le zinc possède des effets immunomodulateurs et peut être proposé pour des formes légères de MV. Une première étude pilote menée en 2007 sur 22 patients souffrant de MV avait démontré l'efficacité du gluconate de zinc chez tous les patients [15]. La zincothérapie peut être conseillée dans les formes légères de MV. L'usage chronique peut altérer l'absorption du cuivre. Une prise de sang avec un dosage du cuivre et du zinc est recommandée dans le suivi des patients traités au long cours par zincothérapie.

● ***Les corticoïdes***

La prednisone peut être proposée en association à d'autres traitements ou en vue de préparer le patient pour une chirurgie. L'usage de corticoïdes en intralésionnelle comme la triamcinolone peut être intéressant à envisager chez les patients avec des lésions inflammatoires bien délimitées, cependant une étude récente ayant investigué l'efficacité des corticoïdes en intralésionnelle n'a pas permis de mettre en évidence une supériorité du traitement par rapport au groupe placebo [16].

● ***Antibiotiques***

Les antibiotiques sont souvent utilisés pour pallier le caractère inflammatoire des lésions mais aussi pour traiter les surinfections secondaires.

>>> Les tétracyclines sont utilisées en première ligne. La toute première étude sur une cohorte de 46 patients avait comparé l'efficacité de la clindamycine 1 % utilisée en topique *versus* les tétracyclines systémiques à la dose de 500 mg/j [17]. Les deux traitements avaient permis une réduction du nombre d'abcès et de nodules inflammatoires après 3 mois, mais il n'y avait pas de groupe placebo comparatif.

>>> La combinaison rifampicine/clindamycine est utilisée en seconde ligne de traitement tout comme l'association rifampicine/moxifloxacine/métronidazole. Ces combinaisons s'avèrent efficaces, mais la survenue d'effets secondaires de type troubles gastro-intestinaux en limite l'usage [18, 19].

>>> L'usage d'ertapénem par voie intraveineuse a également démontré une efficacité chez 35 patients sur 36 avec un maintien de l'efficacité pendant 59 jours, mais 17 patients ont développé des effets secondaires de type diarrhée, thrombose veineuse sur cathétérisme et candidose. Une perte d'efficacité a été observée après 5,8 semaines. L'ertapénem par voie intraveineuse peut être proposé pour préparer le patient en vue d'une intervention chirurgicale [20].

L'usage d'antibiotiques au long cours devrait être limité car il peut favoriser la survenue de résistances.

● ***Hormonothérapie***

La prépondérance chez les femmes, la survenue de poussées en période prémenstruelle, une accalmie en cas de grossesse et pendant la ménopause, et l'association avec la présence d'ovaires micropolykystiques chez certaines, laissent supposer un rôle hormonal. Pourtant, les dosages hormonaux réalisés sont normaux la plupart du temps, évoquant une susceptibilité anormale des glandes apocrines aux androgènes [21].

>>> Le finastéride est un inhibiteur sélectif de la 5α reductase de type 2 et semble être associé à une certaine efficacité mais également à des récidives fréquentes en cas d'arrêt [22].

>>> La spironolactone est un diurétique d'épargne potassique ayant des propriétés antiandrogéniques, qui a permis une amélioration de la MV chez 17 patientes sur 22 traitées à la dose de 100-150 mg/j après 3 mois [23].

● ***Biothérapies***

L'adalimumab, un inhibiteur du TNFα, est la première biothérapie approuvée par la Food and Drug Administration (FDA) pour le traitement des formes modérées à sévères de MV [24]. La dose recommandée pour la MV est une dose de charge de 160 mg suivie après 2 semaines d'une dose de 80 mg, suivie après 2 semaines d'une dose de 40 mg. La dose d'entretien est de 40 mg/semaine. Les études de phase III PIONEER I et II, réalisées en double aveugle avec un groupe placebo sur 633 patients souffrant de MV modérée à sévère, ont démontré une amélioration du nombre de lésions inflammatoires (abcès, nodules inflammatoires) chez 50 % des patients après 12 semaines de traitement [24]. 88 patients ont continué les études d'extension et, sur un suivi de 168 semaines, 50 % ont pu maintenir une amélioration du nombre de lésions inflammatoires d'au moins 57 % par rapport à l'état initial [25].

POINTS **FORTS**

- La maladie de Verneuil se caractérise par la survenue chronique de nodules et d'abcès évoluant vers la formation de cicatrices fibreuses et de fistules.
- Les lésions se localisent principalement au niveau des zones de plis cutanés.
- Un diagnostic précoce peut permettre d'éviter l'évolution vers des formes sévères.
- L'identification des comorbidités doit impérativement faire partie de la prise en charge.
- Les mesures hygiéno-diététiques doivent être discutées et adaptées au cas par cas.
- La prise en charge en milieu spécialisé fait interagir diverses disciplines paramédicales et médicales.

L'efficacité de nombreuses autres biothérapies comme l'infliximab, le sécukinumab, l'ixekizumab, le golimumab, l'ustekinumab et le guselkumab, a été rapportée au travers de nombreux cas cliniques publiés. Cependant, de nombreuses études sont en cours, dont une étude de phase III avec le sécukinumab et une étude de phase II avec le guselkumab. De façon intéressante, des études combinant l'usage de biothérapies à de la chirurgie sont encore en cours et les résultats semblent prometteurs.

- ***Divers***

De nombreux traitements ont été testés dans la MV comme la ciclosporine, le méthotrexate ou encore la disulone avec des résultats divers et variés, mais aucun n'a fait l'objet d'études cliniques randomisées.

>>> Rétinoïdes

L'utilisation d'acitrétine/étrétinate est préférable à l'usage de l'isotrétinoïne qui est à réserver quant à elle aux patients jeunes ne souffrant pas d'obésité et présentant une acné sévère associée [26].

>>> Antidiabétiques oraux

Les antidiabétiques oraux, principalement la metformine, ont démontré avoir un effet antiandrogénique et une capacité à inhiber la production de cytokines pro-inflammatoires par les kératinocytes a été démontrée *in vitro* [27]. Cependant, leur efficacité dans la MV reste très aléatoire.

3. Prise en charge chirurgicale

La chirurgie est une option à considérer dans la prise en charge des patients. Pour les maladies peu sévères avec des lésions bien localisées, des techniques de *deroofing* consistant en la mise à plat de fistule ou des ablations de lésions par laser CO_2 peuvent être proposées par le dermatologue. Pour les formes plus étendues, il est recommandé de procéder à des exérèses larges avec fermeture par seconde attention, en association ou pas avec un traitement systémique.

Conclusion

La MV est une maladie dermatologique inflammatoire chronique qui peut engendrer un véritable handicap dans la vie des patients. Le diagnostic de la MV doit être évoqué face à la survenue répétée d'abcès et de nodules en regard des zones de plis cutanés. La recherche de comorbidités doit également être réalisée par le dermatologue qui s'accordera avec d'autres médecins spécialistes. La prise en charge nécessite une approche globale du patient tenant compte des mesures hygiéno-diététiques. Le choix du traitement se fera en collaboration avec le patient et le dermatologue, en prenant en compte la présence de comorbidités et la sévérité de la maladie. L'accompagnement du patient se fera également avec l'aide d'un tabacologue, d'un diététicien et d'un psychologue. La prise en charge pluridisciplinaire reste le mot d'ordre quand on aborde la MV.

BIBLIOGRAPHIE

1. Sabat R, Jemec GBE, Matusiak L *et al.* Hidradenitis suppurativa. *Nat Rev Dis Primers*, 2020;6:18.
2. Revuz J. Hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2009; 23:985-998.
3. Jemec GB. Clinical practice. Hidradenitis suppurativa. *N Engl J Med*, 2012;366:158-164.
4. Saunte DM, Boer J, Stratigos A *et al.* Diagnostic delay in hidradenitis suppurativa is a global problem. *Br J Dermatol*, 2015;173:1546-1549.
5. Jemec GB, Hansen U. Histology of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*, 1996;34:994-999.
6. Wang B, Yang W, Wen W *et al.* Gamma-secretase gene mutations in familial acne inversa. *Science*, 2010;330:1065.
7. Cugno M, Borghi A, Marzano AV. PAPA, PASH and PAPASH Syndromes: Pathophysiology, Presentation and Treatment. *Am J Clin Dermatol*, 2017; 18:555-562.
8. Ring HC, Thorsen J, Saunte DM *et al.* The Follicular Skin Microbiome in Patients With Hidradenitis Suppurativa and Healthy Controls. *JAMA Dermatol*, 2017;153:897-905.
9. Nguyen TV, Damiani G, Orenstein LAV *et al.* Hidradenitis Suppurativa: An Update on Epidemiology, Phenotypes,

Revues générales

Diagnosis, Pathogenesis, Comorbidities and Quality of Life. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020.

10. Vekic DA , Cains GD. Hidradenitis suppurativa - Management, comorbidities and monitoring. *Aust Fam Physician*, 2017;46:584-588.
11. Kromann CB, Ibler KS, Kristiansen VB *et al.* The influence of body weight on the prevalence and severity of hidradenitis suppurativa. *Acta Derm Venereol*, 2014;94:553-557.
12. Schrader AM, Deckers IE, van der Zee HH *et al.* Hidradenitis suppurativa: a retrospective study of 846 Dutch patients to identify factors associated with disease severity. *J Am Acad Dermatol*, 2014; 71:460-467.
13. Saunte DM , Lapins J. Lasers and Intense Pulsed Light Hidradenitis Suppurativa. *Dermatol Clin*, 2016;34:111-119.
14. Vekic DA, Frew J, Cains GD. Hidradenitis suppurativa, a review of pathogenesis, associations and management. Part 1. *Australas J Dermatol*, 2018;59:267-277.
15. Brocard A, Knol AC, Khammari A *et al.* Hidradenitis suppurativa and zinc: a new therapeutic approach. A pilot study. *Dermatology*, 2007;214:325-327.
16. Theut Riis P, Thorlacius LR, Jemec GB. Investigational drugs in clinical trials for Hidradenitis Suppurativa. *Expert Opin Investig Drugs*, 2018;27:43-53.
17. Jemec GB , Wendelboe P. Topical clindamycin *versus* systemic tetracycline in the treatment of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*, 1998;39:971-974.
18. Bettoli V, Zauli S , Virgili A. Oral clindamycin and rifampicin in the treatment of hidradenitis suppurativa-acne inversa: can some factors influence the response to the treatment? *G Ital Dermatol Venereol*, 2016;151:216-218.
19. Bettoli V, Join-Lambert O, Nassif A. Antibiotic Treatment of Hidradenitis Suppurativa. *Dermatol Clin*, 2016;34: 81-89.
20. Braunberger TL, Nartker NT, Nicholson CL *et al.* Ertapenem - a potent treatment for clinical and quality of life improvement in patients with hidradenitis suppurativa. *Int J Dermato*l, 2018;57:1088-1093.
21. Mortimer PS, Dawber RP, Gales MA *et al.* A double-blind controlled crossover trial of cyproterone acetate in females with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*, 1986;115:263-268.
22. Khandalavala BN, Do MV. Finasteride in Hidradenitis Suppurativa: A "Male" Therapy for a Predominantly "Female" Disease. *J Clin Aesthet Dermatol*, 2016; 9:44-50.
23. Lee A, Fischer G. A case series of 20 women with hidradenitis suppurativa treated with spironolactone. *Australas J Dermatol*, 2015;56:192-196.
24. Kimball AB, Okun MM, Williams DA *et al.* Two Phase 3 Trials of Adalimumab for Hidradenitis Suppurativa. *N Engl J Med*, 2016;375:422-434.
25. Zouboulis CC, Okun MM, Prens EP *et al.* Long-term adalimumab efficacy in patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa/acne inversa: 3-year results of a phase 3 open-label extension study. *J Am Acad Dermatol*, 2019;80:60-69.e2.
26. Huang CM , Kirchhof MG. A New Perspective on Isotretinoin Treatment of Hidradenitis Suppurativa: A Retrospective Chart Review of Patient Outcomes. *Dermatology*, 2017;233:120-125.
27. Liu Y, Yang F, Ma W *et al.* Metformin inhibits proliferation and proinflammatory cytokines of human keratinocytes in vitro *via* mTOR-signaling pathway. *Pharm Biol*, 2016;54:1173-1178.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.