

**Le dossier :**  
**Maladie de Verneuil**

Coordination : Z. REGUIAÏ

**Comment initier un traitement par le méthotrexate en ville ?**

**Attention à ne pas être M. Jourdain  
et prescrire hors AMM sans le savoir !**

**Déficit en sérotonine :  
avez-vous des pulsions sucrées en fin de journée ?**

**Les peptides antimicrobiens naturels cutanés**



# SOOLANTRA®

Traitement topique des lésions inflammatoires  
(papulopustuleuses) de la rosacée chez l'adulte



## Se révéler maintenant

- Soolantra 10 mg/g Crème
- 1 application par jour <sup>(1)</sup>
- Conditionnement 30 g

Liste II - Non remb. Séc. Soc. - Non agréé coll.

(1) Soolantra (ivermectine) 10 mg/g crème. Résumé des caractéristiques du produit.

Pour une information complète, consultez le RCP sur la base de données publique  
du médicaments directement sur le site internet : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

21/07/69444281/PM/004 - SO0111F

© 2021 Galderma - Tous les droits sont réservés. Tous les éléments contenus dans  
ce document sont protégés par la législation relative aux droits d'auteur et ne peuvent  
être reproduits, distribués, transmis, affichés, publiés ou diffusés sans autorisation  
préalable écrite de Galderma, qui peut être demandée à l'adresse suivante :  
«trademarks@galderma.com».



**soolantra**®  
(IVERMECTINE) 10 mg/g CRÈME

**GALDERMA**

Retenez dès aujourd'hui les dates des

17<sup>es</sup>



Jeudi 20 octobre 2022

## Urgences en dermatologie

Concepteurs :

Pr J.-D. Bouaziz, Dr P. Del Giudice

Vendredi 21 octobre 2022

## Dermatologie pédiatrique

Concepteurs :

Pr D. Bessis, Dr M. Rybojad

Le Dock Pullman – Paris-Aubervilliers



[www.realites-dermatologiques.com](http://www.realites-dermatologiques.com)

## URGENCES EN DERMATOLOGIE

**Concepteurs:** Pr Jean-David Bouaziz, Dr Pascal Del Giudice

### Allocution d'ouverture

Pr J.-D. Bouaziz, Dr P. Del Giudice

### Mises au point interactives

9h 15  
–  
10h 30

- Infections bactériennes systémiques pour le dermatologue
- Cellulites (dermohypodermes) graves et fasciites nécrosantes

P. DEL GIUDICE  
T. URBINA

▶ 10 h 30-11 h 00 : Pause ◀

### Mises au point interactives

11 h 00  
–  
12 h 00

- Le Lyell en 2022
- DRESS : avancées diagnostiques, physiopathologiques et thérapeutiques

S. ORO  
B. BEN SAÏD

### 12 h 00-12 h 30 – Discussion générale

▶ 12 h 30-14 h 00 : Pause déjeuner ◀

### Questions flash

14 h 00  
–  
15 h 45

- La réanimation au cabinet : le b.a.-ba
- Le choc anaphylactique : l'essentiel vital
- Purpura *fulminans*, ce qui doit vous marquer
- Des tumeurs plus urgentes qu'on ne le croit
- Les bulles coriaces
- Les urgences vasculaires

L. ZAFRANI  
L. ZAFRANI  
N. DE PROST  
E. FUNCK-BRENTANO  
M. ALEXANDRE  
P. SENET

▶ 15 h 45-16 h 15 : Pause ◀

16h 15  
–  
17h 45

- Les grandes urgences du dermatologue interniste
  - 1<sup>re</sup> partie : les vascularites
  - 2<sup>e</sup> partie : les connectivites urgentes
- Quelques cas d'érythrodermie qui doivent inquiéter
- Les quelques hémopathies urgentes en un coup d'œil
- Envenimations et urgences ressenties
- Quelques urgences psychiatriques pour le dermatologue

M. JACHET  
F. CHASSET  
V. DESCAMPS  
A. DE MASSON  
P. DELAUNAY  
D. GRILLAULT-LAROCHE

### 17 h 45-18 h 30 – Discussion générale

VENDREDI 21 OCTOBRE 2022

## DERMATOLOGIE PÉDIATRIQUE

Concepteurs : Pr Didier Bessis, Dr Michel Rybojad

<b>Allocution d'ouverture</b> Pr Didier Bessis, Dr Michel Rybojad		
<b>Mises au point interactives</b>		
9h00 – 10h15	→ Taches café au lait de l'enfant : beaucoup de clinique et un peu de génétique → Mélanome de l'enfant	D. BESSIS S. FRAITAG
▶ 10 h 15-10 h 45 : Pause ◀		
<b>Lecture</b>		
10h45 – 11h15	→ Sommes-nous en train de perdre la magie de la clinique en dermatologie ? L'exemple de l'érythème fessier du nourrisson !	D. TENNSTEDT
<b>Mises au point interactives</b>		
11h15 – 12h15	→ Dermatologie pédiatrique et SARS-CoV-2 → Tumeurs cutanées du jeune enfant : quand faut-il (ou pas) s'inquiéter ?	T. HUBICHE E. BOURRAT
<b>12 h 15-12 h 30 : Discussion générale</b>		
▶ 12 h 30-14 h 00 : Pause déjeuner ◀		
<b>Questions flash</b>		
14h00 – 15h45	→ Nouveaux traitements du vitiligo de l'enfant → Diagnostics différentiels des hyperpigmentations de l'enfant → Lentiginose de l'enfant : signes cliniques distinctifs → Cheveux gris ou blancs de l'enfant → Mosaïcisme pigmentaire : quelle prise en charge en 2022 ? → Quand hospitaliser un exanthème fébrile de l'enfant ?	K. EZZEDINE K. EZZEDINE D. BESSIS D. BESSIS H. AUBERT H. AUBERT
▶ 15 h 45 -16 h 15 : Pause ◀		
16h15 – 17h45	→ La vaccination HPV de l'enfant : le point en 2022 → Nævus congénitaux de l'appareil unguéal → Connaissez-vous le syndrome BAP-1 ? → Teignes : nouvel algorithme décisionnel → Pustulose infectieuse néonatale : ne pas méconnaître l'urgence → Syndrome inflammatoire multisystémique lié au COVID → Troubles pigmentaires révélateurs d'une maladie interne	M.-A. DOMMERMUES L. THOMAS L. THOMAS J.-P. GANGNEUX A. CALUGAREANU M. RYBOJAD M. RYBOJAD
<b>17 h 45-18 h 30 – Discussion générale</b>		

# EFFIZINC®

GLUCONATE DE ZINC - 15 MG DE ZINC PAR GELULE

Acné inflammatoire de sévérité mineure et moyenne<sup>(1)</sup>

Le gluconate de zinc peut être prescrit dans une acné inflammatoire très légère à moyenne en cas de contre-indication ou de mauvaise tolérance des autres traitements généraux<sup>(2)</sup>

Été comme hiver, compatible avec l'exposition solaire<sup>(1)</sup>

Sans excipient à effet notoire<sup>(1)</sup>

Médicament non soumis à prescription médicale.  
Remboursé Séc. Soc. à 30%.  
Agréé Coll.



Consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit sur la base de données publique des médicaments sur le site : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>  
Ou en flashant ce QR Code :



(1) RCP Effizinc®  
(2) Recommandations de bonnes pratiques.  
Traitement de l'acné par voie locale et générale.  
SFD 2015

## L'EFFET ZINC

### EFFIdemment !

EXPANSCIENCE®  
LABORATOIRES

Innover pour préserver votre capital santé

## COMITÉ SCIENTIFIQUE

Pr S. Aractingi, Pr H. Bachelez, Dr R. Baran,  
Pr N. Basset-Seguïn, Dr P. Beaulieu,  
Pr C. Bedane, Pr P. Berbis, Pr C. Bodemer,  
Dr P. Bouhanna, Pr F. Cambazard,  
Pr E. Caumes, Pr A. Claudy, Pr B. Cribier,  
Pr Y. De Prost, Pr V. Descamps,  
Pr L. Dubertret, Pr N. Dupin, Dr S. Fraitag,  
Pr C. Francès, Pr J.J. Grob, Pr J.P. Lacour,  
Pr C. Lebbé, Pr D. Lipsker, Pr J.P. Marty,  
Pr J. Meynadier, Pr M. Mokni, Dr S. Mordon,  
Pr J.P. Ortonne, Pr P. Morel, Dr G. Rousselet,  
Dr M.D. Vignon-Pennamen

## COMITÉ DE LECTURE/RÉDACTION

Dr G. Abirached, Dr S. Barbarot,  
Dr O. Bayrou, Dr E. Bourrat, Dr S. Dahan,  
Pr O. Dereure, Dr A. Dupuy, Dr D. Kerob,  
Dr I. Lazareth, Dr J.M. Mazer, Dr I. Morailon,  
Dr N. Schartz

## RÉDACTEUR EN CHEF

Dr J.-B. Monfort

## CONSEILLER À LA RÉDACTION

Dr M. Rybojad

## DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

## SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

M. Meissel, M. Anglade

## RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

## MAQUETTE, PAO

D. Plaisance

## PUBLICITÉ

D. Chargy  
C. Poussin (assistante)

## RÉALITÉS THÉRAPEUTIQUES EN DERMATO-VÉNÉROLOGIE

est édité par Performances Médicales  
91, avenue de la République  
75540 Paris Cedex 11  
Tél. : 01 47 00 67 14  
Fax : 01 47 00 69 99  
E-mail : info@performances-medicales.com

## IMPRIMERIE

espaceGraphic  
Mutilva Baja – Espagne  
Commission Paritaire : 0127 T 81119  
ISSN : 1155-2492  
Dépôt légal : 2<sup>e</sup> trimestre 2022

## Sommaire

Juin 2022

n° 312

## LE DOSSIER

### Maladie de Verneuil

**9** **Éditorial**  
Z. Reguiaï

**10** **Phénotypes de la maladie  
de Verneuil**  
A.-C. Fougerousse

**15** **Antibiotiques dans la maladie  
de Verneuil**  
A.-P. Villani

**21** **Biothérapies et maladie de Verneuil**  
Z. Reguiaï

**27** **La chirurgie : quand ? pour qui ?**  
P. Guillem

**33** **Autres traitements dans la maladie  
de Verneuil : laser, injections de  
corticoïdes, spironolactone...**  
C. Fite

**37** **En pratique, on retiendra**

## REVUES GÉNÉRALES

**39** **Comment initier un traitement  
par le méthotrexate en ville ?**  
M. Perrussel

## PEAU ET MÉDECINE LÉGALE

**43** **Attention à ne pas être M. Jourdain  
et prescrire hors AMM sans le savoir !**  
S. Kornfeld-Lecanu



## MICRONUTRITION ET MÉDECINE FONCTIONNELLE

**46** **Déficit en sérotonine :  
avez-vous des pulsions sucrées en fin  
de journée ?**  
S. Béchaux

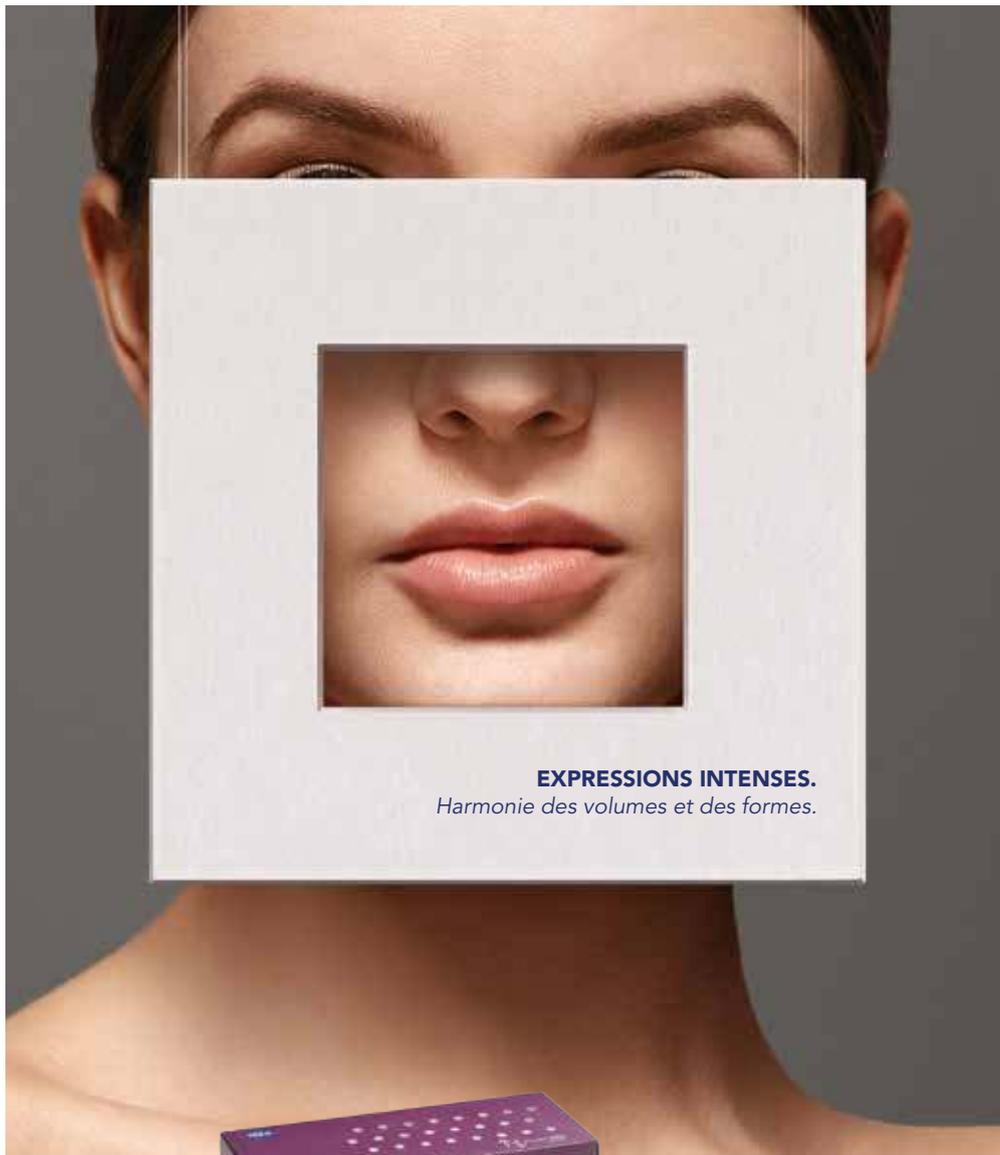
## IMMUNOLOGIE POUR LE PRATICIEN

**52** **Les peptides antimicrobiens naturels  
cutanés**  
O. Dereure

Un bulletin d'abonnement est en page 38.

Image de couverture :  
©Lil Maria@shutterstock.com

# Aliaxin® EgoLips



**EXPRESSIONS INTENSES.**

*Harmonie des volumes et des formes.*

## **VOS LÈVRES EXPRIMENT VOTRE SINGULARITÉ.**

Vos lèvres sont les interprètes de votre vie. Elles apportent toute l'intensité de vos émotions dans chacune des scènes de votre quotidien.

Aliaxin® EgoLips :  
Trois protocoles conçus pour mettre en valeur la singularité de vos lèvres. Les deux gels Aliaxin® FL et Aliaxin® LV contribuent à la volumisation harmonieuse des lèvres, tout en respectant leurs caractéristiques et en améliorant leur forme.

**IBSA Derma,**  
19 rue Marbeuf 75008 Paris  
Tél : 0801 908 038 (appel gratuit)  
🌐 [ibsaderma.fr](http://ibsaderma.fr)  
@ [ibsaderma.fr@ibsagroup.com](mailto:ibsaderma.fr@ibsagroup.com)  
📱 [ibsaderma\\_france](https://www.instagram.com/ibsaderma_france)

**Aliaxin®FL**



**Aliaxin®LV**



Aliaxin® FL et LV sont indiqués pour la restauration des volumes physiologiques du visage et notamment des lèvres. Lire attentivement les notices avant utilisation. Dispositifs médicaux de classe III. Marquage CE 0373. Fabricant : Rose Pharma SA. Pas de prise en charge LPPR. Date d'édition du document : Juin 2022. Numéro de référencement interne: 22-03-IBSA-PM-005.

**CHAQUE PERSONNE EST UNE ŒUVRE D'ART.**



**Caring Innovation**

## Le dossier – Maladie de Verneuil

### Éditorial



**Z. REGUIÃ**

Service de Dermatologie,  
Polyclinique Courlancy-Bezannes, REIMS.

La maladie de Verneuil est une maladie inflammatoire à expression principalement cutanée fréquente dans la population générale. Sa prévalence est évaluée à 1 % et on estime que 500 000 patients sont affectés par cette pathologie en France. Son diagnostic est purement clinique et repose sur des critères simples : des lésions typiques (abcès, nodules et fistules drainantes) survenant à des topographies typiques (zones des plis et du périnée) et évoluant de façon chronique (plus de 6 mois) ou en poussées récurrentes. Ces poussées inflammatoires (quasi continues pour les patients souffrant de formes sévères) vont fortement altérer le quotidien des patients et avoir un impact personnel, social et sanitaire qui va se cumuler tout au long de leur vie. Le caractère douloureux et chronique des poussées peut aussi finir par entraîner un isolement social et des addictions (notamment au cannabis et aux antalgiques opiacés).

Malheureusement, malgré sa grande fréquence, la sévérité de son impact sur le quotidien des patients et la simplicité de son diagnostic, trop de patients vont souffrir d'une longue errance diagnostique et être privés de conseils adaptés, d'un parcours de soins satisfaisant et des solutions thérapeutiques que l'on peut aujourd'hui leur apporter. En effet, des progrès considérables ont été réalisés dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques impliqués dans l'apparition et la pérennisation des lésions cutanées. Des recommandations des différentes sociétés savantes ont permis de mieux codifier la prise en charge médico-chirurgicale. Si la chirurgie demeure le seul traitement potentiellement curatif, notre arsenal thérapeutique s'étoffe progressivement et de très nombreux essais thérapeutiques sont en cours pour apporter de nouvelles perspectives. Une prise en charge adaptée précoce pourrait également éviter l'apparition de lésions irréversibles. Laisser l'inertie thérapeutique fermer cette fenêtre d'opportunité peut avoir des conséquences catastrophiques pour un certain nombre de nos patients.

Diagnostiquer rapidement la maladie et ses comorbidités, adapter rapidement notre stratégie aux différents phénotypes et à l'évolution au cours du temps représentent un enjeu thérapeutique majeur. Au travers de ce dossier spécial, nous espérons vous dresser un panorama actualisé de la maladie de Verneuil et de sa prise en charge. Bonne lecture !

## Le dossier – Maladie de Verneuil

# Phénotypes de la maladie de Verneuil

**RÉSUMÉ :** La maladie de Verneuil est une dermatose inflammatoire dont le diagnostic est purement clinique, avec de grandes variations phénotypiques. Différentes classifications ont été proposées mais leur reproductibilité est faible et ne permet pas de prédire la réponse aux traitements. Des formes cliniques particulières (atteinte cervico-faciale, en plaques...) ont été identifiées. La maladie de Verneuil peut s'associer à d'autres pathologies inflammatoires (rhumatismes inflammatoires chroniques, maladies inflammatoires chroniques intestinales, syndrome PAPA...) ou génétiques (maladie de Dowling-Degos, trisomie 21) qui doivent être recherchées par les praticiens.



**A.-C. FOUGEROUSSE**

Service de Dermatologie, Hôpital Bégin,  
SAINT-MANDÉ.

La maladie de Verneuil ou hidrosadénite suppurée est une dermatose inflammatoire chronique. Sa prévalence est évaluée entre 0,7 et 1,2 % ; elle est plus fréquente chez la femme (*sex ratio* 3:1) [1]. Son diagnostic est purement clinique, il repose sur :

- L'existence de lésions caractéristiques (nodules inflammatoires, abcès, fistules, cicatrices hypertrophiques, pseudo-comédons).
- L'atteinte de localisations particulières (zones axillaires, inguinales, sous-mammaires et périanale).
- Le caractère chronique (évolution depuis plus de 3 mois ou au moins 2 poussées sur une période de 6 mois).

Le délai diagnostique reste important, jusqu'à plusieurs années (7 à 10 ans), et cette dermatose est responsable d'un impact majeur sur la qualité de vie des patients.

La variabilité des présentations cliniques est importante, en lien avec une physiopathologie incomplètement élucidée, rendant la classification de la maladie de Verneuil difficile.

### Différentes classifications de la maladie de Verneuil

Les différentes classifications de la maladie de Verneuil sont basées sur la distribution des lésions, leur type et prennent en compte les caractéristiques démographiques (âge, sexe, comorbidités). Deux classifications reposent sur des analyses de classes latentes.

En 2013, l'équipe de dermatologie de l'Hôpital Mondor a proposé une classification en 3 sous-groupes par analyse de classes latentes à partir des données de 618 patients [2] :

- un type "axillaire-mammaire" avec des cicatrices hypertrophiques (48 % des patients), touchant préférentiellement les femmes (LC1) ;
- un type "folliculaire" touchant les zones axillaires, mammaires, les oreilles, la poitrine, le dos ou les jambes avec des kystes épidermiques, des comédons, une acné sévère, un sinus pilonidal et concernant préférentiellement les hommes, fumeurs, avec un début précoce, une durée d'évolution longue et une sévérité importante (26 % des patients) (LC2) ;
- un type "glutéal" avec des lésions folliculaires, touchant des fumeurs, avec un indice de masse corporelle plus bas, une

sévérité moins importante et une longue durée d'évolution (26 % des patients) (LC3).

Van der Zee et Jemec ont proposé une classification en 6 catégories cliniques, indépendantes de la gravité de la maladie [3]:

- un type "classique" avec les caractéristiques habituelles de la maladie;
- un type "furoncle frictionnel": chez des patients obèses qui présentent en plus des caractéristiques habituelles de la maladie, des nodules et des abcès dans des sites de friction (abdomen, fesses, cuisses);
- un type "folliculite cicatricielle": chez des patients obèses et fumeurs présentant en plus des caractéristiques habituelles de la maladie, des pustules, des kystes, des nodules superficiels, des cicatrices cribriformes, des comédons multipores localisés au niveau des fesses et de la région inguino-pubienne;
- un type "conglobata" chez des hommes de poids normal avec des lésions kystiques et de type acné conglobata du dos et du visage, souvent des antécédents familiaux. Cette forme correspond aux cas chinois familiaux pour lesquels les premières mutations de la gamma-sécrétase ont été identifiées;
- un type "syndromique" avec association à un pyoderma gangrenosum, un rhumatisme inflammatoire;
- un type "ectopique" avec atteinte de la face.

Plus récemment, ces mêmes auteurs ont suggéré que les formes ectopiques et syndromiques n'avaient pas de spécificités cliniques et pouvaient être classées dans l'un des 4 autres phénotypes [4].

Martorell *et al.* avaient proposé une classification en 2 groupes [5]:

- "folliculaire": lésions folliculaires sur fond de comédons avec occasionnellement nodules et abcès; plus fréquent chez les femmes;
- "inflammatoire": nodules et abcès prédominants, absence de comédons; plus fréquent chez les hommes, maladie plus

sévère et plus évolutive, davantage de fistules et de cicatrices.

Naasan et Affleck avaient également proposé une classification en 2 groupes [6]:

- "typique": atteinte des zones axillaires, inguinales, périnée, fesses, plis sous-mammaires;
- "atypique": atteinte du visage, des zones rétro-auriculaires, du cou, des zones distales des membres.

La reproductibilité inter-opérateur a été évaluée comme faible pour la classification de Canoui-Poirtine, et correcte pour celles de van der Zee et Jemec, Naasan et Affleck. Frew *et al.* [7] ont proposé une classification simplifiée (**tableau I**). Le phénotype syndromique est encore classiquement limité aux syndromes PASH et PAPASH, mais pourrait également inclure d'autres syndromes auto-inflammatoires, auto-immuns ou génétiques.

En 2021, une analyse de classes latentes menée à partir du registre italien de la maladie de Verneuil (IRHIS) (965 patients) a identifié 3 sous-groupes [8]:

- "atteinte antérieure" (20,1 %): principalement chez les femmes, obèses, la plus sévère (variété typique), prévalence élevée de lésions axillaires-inguinales (0,85), lésions mammaires (0,59), début précoce de la maladie, durée d'évolution longue;
- "atteinte postérieure" (29,6 %): principalement chez les hommes, non obèses, fumeurs, modérée à sévère (variété atypique), probabilité élevée d'atteinte des fesses (0,5), de la zone génitale (0,17), en plus de lésions axillaires (0,63)-inguinales (0,69), lésions folliculaires (acné, kyste pilonidal), début relativement précoce de la maladie, durée d'évolution longue;

- "atteinte axillaire-inguinale" (50 %): principalement chez les femmes non obèses, sévérité la plus légère (variété typique), presque exclusivement limitée aux aisselles (0,52) et/ou à la zone inguinale (0,66).

Cette classification a été évaluée auprès de dermatologues italiens à partir de l'examen de 127 nouveaux patients atteints de maladie de Verneuil: 17,3 % des patients étaient classés type 1, 18,1 % type 2, 22,8 % type 3; 41,7 % ne pouvaient être inclus dans aucune des 3 classes.

À ce jour, aucune classification ne permet d'identifier un phénotype de maladie de Verneuil répondant particulièrement bien à un traitement donné.

## ■ Formes cliniques particulières

### 1. Maladie de Verneuil faciale

Elle atteint plus fréquemment les hommes, se manifeste par des nodules et des comédons ouverts et des cicatrices en ponts (contrairement à l'acné vulgaire qui se manifeste par des comédons fermés et une séborrhée) (**fig. 1**). Elle répond en règle mal à l'isotrétinoïne [9].



Fig. 1: Maladie de Verneuil faciale.

	Phénotypes correspondants
<b>Typique</b>	LC1, classique, typique
<b>Atypique</b>	"Folliculite cicatricielle" (LC2/LC3/folliculaire/folliculite cicatricielle)
	"Conglobata" (LC2/LC3/conglobata/nodulaire)
<b>Syndromique</b>	

Tableau I: Classification simplifiée d'après Frew *et al.* [7].

# Le dossier – Maladie de Verneuil

## 2. Maladie de Verneuil du cou

Une atteinte du cou est également possible, elle s'intègre le plus souvent dans un phénotype "conglobata" avec une atteinte fréquente du cuir chevelu de type cellulite disséquante et une prédominance masculine [10].

## 3. Maladie de Verneuil en plaques

Elle se manifeste par des plaques violacées inflammatoires suppuratives avec de multiples fistules superficielles, avec un *pattern* cribriforme pouvant toucher différentes zones du corps (fig. 2). Leurs caractéristiques peuvent ressembler à un *pyoderma gangrenosum* mais les lésions ne sont en règle pas ulcérées. Au niveau histologique, ces lésions sont proches du *pyoderma gangrenosum* (inflammation neutrophilique) mais ne présentent pas d'ulcération, de nécrose ou de vascularite [11].

## 4. Formes ectopiques

Différentes localisations ectopiques de maladie de Verneuil ont été décrites :



Fig. 2 : Maladie de Verneuil en plaques.

abdomen, dos du pied, genoux, paupières...

## 5. Forme fulminante

Cette forme a été décrite chez des hommes d'origine afro-caribéenne, avec une atteinte explosive multifocale et un lymphœdème génital associés à une atteinte systémique (fièvre, syndrome inflammatoire biologique, arthrites inflammatoires). Elle est proche de l'acné fulminante mais sans atteinte ostéolytique ni hyperleucocytose [12].

## Formes associées à d'autres pathologies ou syndromiques

### 1. Association aux MICI et aux spondylarthrites

Le risque de survenue d'une maladie de Verneuil dans des cohortes de MICI (maladies inflammatoires chroniques intestinales) est estimé comme étant 9 fois plus important qu'en population générale [1]. Les données issues de cohortes de patients atteints de maladie de Verneuil sont plus limitées, avec une prévalence des MICI estimée à 3,3 %, soit 4,8 fois plus importante qu'en population générale en Europe du Nord.

La prévalence de la maladie de Verneuil est plus élevée dans des cohortes de spondylarthrites ankylosantes (9,1 %) qu'en population générale. Une étude

française a mis en évidence une prévalence élevée de spondylarthrite chez les patients atteints de maladie de Verneuil (28,2 %), en comparaison à des témoins sains (2,6 %) [13].

### 2. Syndromes PASH, PAPASH, PsAPASH, PASS...

Ces syndromes auto-inflammatoires associent un *pyoderma gangrenosum*, une maladie de Verneuil et de façon variable une acné, une arthrite pyogénique, une spondylarthrite ankylosante ou un rhumatisme psoriasique. Leur physiopathologie comprend une suractivation de l'immunité innée entraînant une surproduction d'IL1, de TNF $\alpha$  et d'IL17 ainsi qu'une inflammation cutanée riche en polynucléaires neutrophiles. Au niveau génétique, des mutations des protéines de l'inflammasome et des protéines régulant l'inflammasome ont été identifiées (tableau II) [14].

### 3. SAPHO

La maladie de Verneuil peut être associée au syndrome SAPHO (Synovite, Acné, Pustulose palmoplantaire, Hyperostose et Ostéite). Elle fait d'ailleurs partie de ses critères diagnostiques (critère mineur) dans la classification de Kahn (1994) [15].

### 4. Syndrome d'occlusion folliculaire

La triade d'occlusion folliculaire associée acné, maladie de Verneuil et cellulite dis-

Syndromes	Gènes ou altérations chromosomiques impliqués
<i>Pyoderma gangrenosum</i> , Acne, <i>Hidradenitis Suppurativa</i> (PASH)	PSTPIP1, NCSTN, MEFV, NOD2, PSMB8
<i>Pyogenic Arthritis</i> , <i>Pyoderma gangrenosum</i> , Acne, <i>Hidradenitis Suppurativa</i> (PAPASH)	PSTPIP1, IL1RN, MEFV
<i>Pyoderma gangrenosum</i> , Acne, <i>hidradenitis Suppurativa</i> , <i>ankylosing Spondylitis</i> (PASS)	Non connus
<i>Psoriatic Arthritis</i> , <i>Pyoderma gangrenosum</i> , Acne, <i>Hidradenitis Suppurativa</i> (PsAPASH)	Non connus
<i>Pustular psoriasis</i> , <i>arthritis</i> , <i>pyoderma gangrenosum</i> , <i>synovitis</i> , <i>hidradenitis suppurativa</i>	Non connus

Tableau II : PSTIP1 : proline-serine-threonine phosphatase-interacting protein 1 ; PSMB8 : proteasome (prosome, macropain) subunit beta type 8 ; MEFV : Mediterranean fever ; ILRN : IL1 receptor antagonist ; NCST : nicastrin ; NOD2 : nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2.

**Reso vous invite,**  
en partenariat avec  
**Réalités thérapeutiques**  
en **Dermato-Vénérologie**,  
à la retransmission de la  
**6<sup>e</sup> édition de SpeedOuest**  
Diffusion **EN DIRECT**

**Jeudi 15 septembre 2022**  
de 20 h 30 à 21 h 45

**SPEEDOUEST**  
6<sup>e</sup> ÉDITION

### COMITÉ SCIENTIFIQUE

Pr Laurent Misery, Dr Caroline Jacobzone, Dr Anne-Claire Fougerousse et Dr François Maccari

### Programme scientifique

- **Nouveautés dans le prurigo**  
Pr Laurent Misery, Brest
- **Dupilumab chez l'enfant atopique**  
Dr Catherine Droitcourt, Rennes
- **Eczéma des mains : de la physiopathologie au traitement**  
Dr Inès Zarea, Paris
- **Nouveaux topiques dans le psoriasis et la DA : ils arrivent ?**  
Dr Hélène Aubert, Nantes
- **Rapport bénéfice/risque des JAKi dans la DA : où en sommes-nous ?**  
Dr Anne-Claire Fougerousse, Saint-Mandé
- **Asthme et polypose nasale : pourquoi faut-il connaître ces comorbidités dans la DA ?**  
Dr Cécile Rochefort-Morel, Rennes
- **Lichen plan diffus : le point sur la prise en charge**  
Dr Caroline Jacobzone, Lorient
- **Questions/réponses**

Pendant toute la durée de la retransmission, vous pourrez poser **EN DIRECT** des questions aux experts.  
<https://speedouest.realites-dermatologiques.com>

Diffusion réservée au corps médical. Inscription obligatoire.



## Le dossier – Maladie de Verneuil

séquant du scalp. Le sinus pilonidal est ajouté dans la tétrade d'occlusion folliculaire. Une prédominance chez l'homme d'origine afro-américaine est retrouvée dans la littérature [15].

### 5. Maladie de Dowling-Degos

Elle se manifeste chez l'adulte jeune par une pigmentation réticulée, asymétrique, localisée initialement aux plis, associée à des lésions pseudo-comédoniennes et des cicatrices punctiformes. Une cinquantaine de cas, parfois dans une forme folliculaire, associés à une maladie de Verneuil, sont rapportés dans la littérature, principalement chez des femmes. Des mutations de *PSENEN*, *POFUT1* (gènes régulant la voie NOTCH) et de *NCSTN* ont été mises en évidence [16].

### 6. Trisomie 21

Différentes études ont mis en évidence une prévalence augmentée de la maladie de Verneuil dans des cohortes de patients atteints de trisomie 21 (OR : 5,24), avec un début de la maladie plus précoce. Cette association pourrait être liée à l'expression anormale de la protéine précurseur de l'amyloïde, dont le gène est situé sur le chromosome 21 et qui joue un rôle dans l'occlusion folliculaire [15].

D'autres pathologies – fièvre méditerranéenne familiale, syndrome KID (*keratitis, ichthyosis, deafness*), syndrome de Bazex-Dupré-Christol – ont également été rapportées en association à une maladie de Verneuil [15].

### BIBLIOGRAPHIE

1. NGUYEN TV, DAMIANI G, ORENSTEIN LAV *et al.* Hidradenitis suppurativa: an update on epidemiology, phenotypes, diagnosis, pathogenesis, comorbidities and quality of life. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2021;35:50-61.
2. CANOUI-POITRINE F, LE THUAUT A, REVUZ JE *et al.* Identification of three hidradenitis suppurativa phenotypes: latent class analysis of a cross-sectional study. *J Invest Dermatol*, 2013; 133:1506-1511.
3. VAN DER ZEE HH, JEMEC GB. New insights into the diagnosis of hidradenitis suppurativa: Clinical presentations and phenotypes. *J Am Acad Dermatol*, 2015;73(Suppl 1):S23-S26.
4. DUDINK K, AARTS P, ARDON CB *et al.* Prevalence and Clinical Characteristics of Hidradenitis Suppurativa Phenotypes in a Large Dutch Cohort. *Dermatology*, 2022;238:600-602.
5. MARTORELL A, JFRI A, KOSTER SBL *et al.* Defining hidradenitis suppurativa phenotypes based on the elementary lesion pattern: results of a prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020;34:1309-1318.
6. NAASAN H, AFFLECK A. Atypical hidradenitis suppurativa. *Clin Exp Dermatol*, 2015;40:891-893.
7. FREW JW, HAWKES JE, SULLIVAN-WHALEN M *et al.* Inter-rater reliability of phenotypes and exploratory genotype-phenotype analysis in inherited hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*, 2019;181:566-571.
8. CAZZANIGA S, PEZZOLO E, BETTOLI V *et al.* Characterization of Hidradenitis Suppurativa Phenotypes: A Multi-dimensional Latent Class Analysis of the National Italian Registry IRHIS. *J Invest Dermatol*, 2021;141:1236-1242.e1.
9. LITAEM N, RABOUDI A, ZEGLAOUI F. Facial hidradenitis suppurativa: A potential mimicker of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*, 2021;85:e373-e374.
10. AGUT-BUSQUET E, ROMANI J, RIBERA M *et al.* Hidradenitis suppurativa of the nape: Description of an atypical phenotype related to severe early-onset disease in men. *J Dermatol*, 2019;46:149-153.
11. VAN RAPPARD DC, STARINK MV, VAN DER WAL AC *et al.* Four cases of plaque form hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2016;30:e104-e106.
12. MORIARTY B, PINK A, CREAMER D *et al.* Hidradenitis suppurativa fulminans: a clinically distinct phenotype? *Br J Dermatol*, 2014;171:1576-1578.
13. FAUCONIER M, REGUIAI Z, BARBE C *et al.* Association between hidradenitis suppurativa and spondyloarthritis. *Joint Bone Spine*, 2018;85:593-597.
14. CUGNO M, BORGHI A, MARZANO AV. PAPA, PASH and PAPASH Syndromes: Pathophysiology, Presentation and Treatment. *Am J Clin Dermatol*, 2017; 18:555-562.
15. GASPARIC J, THEUT RIIS P, JEMEC GB. Recognizing syndromic hidradenitis suppurativa: a review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017;31: 1809-1816.
16. NOKDHES YN, RUTNUMNOI T, PATTHAMALAI P *et al.* Follicular Dowling-Degos Disease with Hidradenitis Suppurativa: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Dermatol*, 2021;13:530-536.

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

## Le dossier – Maladie de Verneuil

# Antibiotiques dans la maladie de Verneuil

**RÉSUMÉ :** Bien que l'hidradénite suppurée ne soit pas une maladie infectieuse au sens strict du terme, les protocoles d'antibiothérapie restent à ce jour le traitement de première intention. Les formes légères à modérées reposeront essentiellement sur des stratégies abortives (amoxicilline-acide clavulanique, pristinamycine) et/ou prophylactiques (cyclines). Les formes modérées à sévères nécessiteront des protocoles combinant au moins 2 molécules, avec pour objectif de cibler en priorité les staphylocoques à coagulase négative et les germes anaérobies. La combinaison historique rifampicine-clindamycine n'est plus recommandée en France et est maintenant remplacée par quinolones-clindamycine ou ceftriaxone-métronidazole dans les formes résistantes et/ou sévères.



**A.-P. VILLANI**

Hospices Civils de Lyon,  
Université Claude Bernard Lyon I,  
Service de Dermatologie,  
Hôpital Édouard Herriot, LYON ;  
Centre International de Recherche en Infectiologie,  
Inserm U1111, Équipe *Epidermal Immunity and Allergy*.

Les antibiotiques constituent le traitement classique de première intention de l'hidradénite suppurée (HS). Ils ont été proposés initialement de façon empirique ou par analogie à ce qui se faisait dans d'autres pathologies inflammatoires, comme la cellulite disséquante [1, 2]. Ces stratégies s'appuyaient essentiellement sur l'analyse de prélèvements bactériens le plus souvent superficiels, mettant en évidence une flore polymicrobienne peu informative. Les durées de traitement, la nature des molécules et des bactéries à cibler restant mal définies, de très nombreux protocoles se sont développés sans véritable consensus.

Des études récentes ayant porté sur de larges effectifs et la publication des nouvelles recommandations françaises de la Société française de dermatologie sur les traitements de l'HS [3] permettent de dégager une ligne de conduite plus consensuelle. Nous verrons dans cette revue les principales stratégies d'antibiothérapie, avec un focus sur les recommandations françaises.

### “Cibles” bactériennes et stratégies de traitement

L'HS n'est pas une maladie infectieuse au sens classique du terme : aucun germe spécifique n'est identifié et il s'agit d'une pathologie chronique qui évolue par poussées entrecoupées de rémissions. Sur le plan microbiologique, plusieurs études, notamment métagénomiques, ont confirmé l'existence d'une dysbiose cutanée, avec des variations du microbiote en fonction des stades de sévérité de la maladie [4, 5].

Mais le rôle de cette dysbiose dans le développement des lésions d'HS reste débattu : source d'inflammation à l'origine d'une réponse immunitaire inadaptée ou conséquence d'un état pathologique inflammatoire préexistant ? Les analyses microbiologiques locales sont le plus souvent polymicrobiennes et ne mettent parfois en évidence que des saprophytes cutanés. Les prélèvements bactériologiques profonds mettent essentiellement en évidence des staphylocoques à

## Le dossier – Maladie de Verneuil

coagulase négative (SCN), dont le *Staphylococcus lugdunensis* [6], et des germes anaérobies [7]. Ces derniers sont notamment associés aux patients sévères de stade III de Hurley, en regard des fistules [4].

Les principaux antibiotiques actifs sur les SCN sont l'association amoxicilline-acide clavulanique, les macrolides, la rifampicine, les cyclines, les fluoroquinolones et le cotrimoxazole. Pour les anaérobies, on préférera les nitro-imidazolés (métronidazole), les bêta-lactamines, le cotrimoxazole ou une quinolone, la moxifloxacine (la plupart des autres quinolones ont une activité anti-anaérobie très faible) [8].

La stratégie antibiotique devra également être adaptée à la fréquence des poussées et à la sévérité des patients. Pour des patients avec moins de 4 poussées par an, on préférera des traitements intermittents, à la demande. Pour des patients avec une fréquence de poussées élevée voire en continu, un traitement de fond sera nécessaire, le plus souvent après un traitement d'attaque. Pour les formes modérées, on ciblera plus volontiers les SCN et pour les formes sévères les anaérobies. Enfin, l'adaptation posologique au poids du patient est parfois négligée et est probablement une source importante de résistance au traitement.

### Quelle place pour les antibiotiques topiques ?

Les recommandations européennes ou françaises ne préconisent pas l'utilisation des antibiotiques topiques dans le traitement de l'HS [3, 9]. Seule la clindamycine topique a été évaluée dans cette indication, avec un niveau de preuve bien trop faible [10]. La mupirocine et la fucidine topique sont également souvent proposées dans cette indication, mais sans aucune donnée scientifique permettant de soutenir leur prescription.

### Traitement abortif

Devant une forme intermittente avec moins de 4 poussées par an, un traitement "abortif" à la demande peut s'envisager. Le traitement doit être auto-administré par le patient dès les premiers symptômes, voire prodromes, d'une poussée (remise d'ordonnances anticipées). On conseille le plus souvent une antibiothérapie large spectre type amoxicilline-acide clavulanique ou pristinamycine 3 g/j pendant 7 jours [3].

### Traitement prophylactique

En cas de poussées fréquentes ( $\geq 4$ /an) ou de stade II, on propose d'emblée un traitement prophylactique par cyclines (doxycycline 100 mg/j ou lymécycline 300 mg/j) ou cotrimoxazole (400/80 1 cp/jour) avec réévaluation à 6 mois [3]. La posologie des cyclines peut être adaptée au poids, notamment en cas d'obésité. En cas de traitement prolongé, une surveillance du bilan hépatique est généralement proposée. Il conviendra de prévenir les patients du risque de photosensibilité et d'œsophagite (pas de prise en position allongée).

Les traitements prophylactiques dans l'HS sont le plus souvent associés à une réduction de la fréquence et de la durée des poussées sans les faire disparaître complètement. Un traitement abortif complémentaire (cf. supra) peut donc être associé au traitement prophylactique.

### Combinaison d'antibiotiques

Les stratégies de combinaison d'antibiothérapies sont proposées dans les formes les plus sévères. Elles ciblent surtout les SCN et les germes anaérobies. Historiquement, l'association rifampicine 600 mg/clindamycine 600 mg pendant 10 semaines était proposée [11, 12]. Mais cette combinaison posait plusieurs problèmes :

- la réduction des taux plasmatiques de clindamycine en cas de co-traitement par rifampicine (jusqu'à 82 %) pouvait conduire à un équivalent de monothérapie [13];
- risque d'émergence de bactéries résistantes à la rifampicine [14];
- échec thérapeutique du fait de la réduction des taux de clindamycine;
- absence d'adaptation de la posologie au poids.

Une récente étude multicentrique a cherché à comparer un traitement par doxycyclines (100 mg/j) *versus* rifampicine/clindamycine (600/600 mg/j) sur 12 semaines [15]: 283 patients ont été inclus en ouvert et sans randomisation (les patients traités par rifampicine/clindamycine étaient statistiquement plus sévères que ceux traités par cyclines). Après 12 semaines de traitement, le score de sévérité IHS4 était diminué d'environ 50 % dans les groupes. Aucune comparaison ne peut cependant être faite entre ces deux protocoles du fait du caractère en ouvert de l'étude et de l'absence de comparabilité des 2 groupes avant la mise sous traitement. Par ailleurs, on notera l'absence d'adaptation des posologies au poids dans cette étude.

Les protocoles historiques proposaient le plus souvent 10 à 12 semaines de combinaison d'antibiotiques dans les formes sévères avant de proposer un éventuel traitement prophylactique. En France, ces protocoles sont recommandés mais pour un maximum de 2 à 3 semaines. Actuellement, 2 principales combinaisons d'antibiotiques sont recommandées : lévofloxacine/clindamycine et ceftriaxone/métronidazole [3].

La lévofloxacine est prescrite à 500 mg, 1-2 fois/j, et la clindamycine à 1 800 mg/j, pendant 15 à 21 jours. Cette association n'a jamais été testée dans une étude publiée dans le traitement de l'HS mais une étude rétrospective rapporte l'efficacité d'une combinaison similaire, ofloxacine/clindamycine.

cine, sur une durée de 12 semaines [16]. L'ofloxacine était prescrite à 400 mg/j en une prise et la clindamycine était proposée entre 1200 et 2400 mg/j selon le poids et la tolérance digestive. Dans cette série, les problèmes de tolérance étaient le plus souvent liés à des tendinopathies et des symptômes digestifs (douleurs abdominales, diarrhée). Un arrêt précoce du traitement a été nécessaire dans 15,5 % des cas.

La combinaison ceftriaxone (1 g si < 60 kg ou 2 g si ≥ 60 kg)-métronidazole (500 mg matin, midi et soir) est particulièrement intéressante pour cibler les germes anaérobies et est souvent recommandée pour les formes inguino-périnéales sévères, bien qu'elle n'ait pas fait l'objet d'une étude spécifique. Il est important de prévenir le patient du risque de neuropathie périphérique sous métronidazole et de ne pas prolonger ce traitement au long cours (15-21 j).

Il existe de nombreux autres protocoles et/ou combinaisons d'antibiotiques dans l'HS. Certains auteurs recommandent par exemple une séquence de 4 semaines de rifampicine/moxifloxacine/métronidazole, suivies de 4 semaines de rifampicine/moxifloxacine suivies d'un traitement prophylactique par cotri-

moxazole au long cours [17]. L'intérêt de l'ertapénème, une bêta-lactamine à très large spectre, a également été soulevé dans le traitement des cas réfractaires les plus sévères [18], mais son utilisation doit rester très parcimonieuse, après avis si possible d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) locale ou nationale.

### Stratégies thérapeutiques

(fig. 1) [3]

De façon très schématique, on peut définir 3 groupes de patients : les stades I de Hurley intermittents (< 4 poussées/an), les stades I sévères (≥ 4 poussées/an) et stades II, et les stades III.

Les stades I intermittents relèvent surtout d'une antibiothérapie abortive avec remise d'ordonnances anticipées. En cas de poussées plus fréquentes ou de stade II de Hurley, un traitement prophylactique (cyclines ou cotrimoxazole) est proposé sur 6 mois. En cas d'échec, ou de stade III, les combinaisons lévofloxacine/clindamycine ou ceftriaxone/métronidazole peuvent être proposées pendant 2-3 semaines avant de débiter un traitement prophylactique, toujours sur 6 mois.

### Évolution sous traitement

Il est essentiel de faire le point avec le patient sur les objectifs thérapeutiques avant la mise en route du traitement. La plupart des traitements précités conduisent en cas de bonne réponse à une diminution de la fréquence des poussées, des douleurs associées et de la durée de chaque poussée prise individuellement. Peu de patients présentent une rémission complète des poussées, ce qui peut donner lieu à un sentiment faussé d'échec thérapeutique. Il est donc important de commencer par expliquer qu'il ne s'agit pas d'une infection "classique", et que les traitements antibiotiques n'ont pas pour but de guérir mais de contrôler les poussées.

### Que faire en cas d'échec ou au terme des traitements antibiotiques ?

À tout moment, une prise en charge complémentaire par chirurgie d'exérèse élargie ou ciblée sur des éléments récidivants peut et doit être envisagée. Une biothérapie (seul l'adalimumab à l'AMM à ce jour) peut être envisagée en cas d'échec des stratégies antibiotiques chez les patients sévères et peut précéder la chirurgie. En cas de réponse partielle

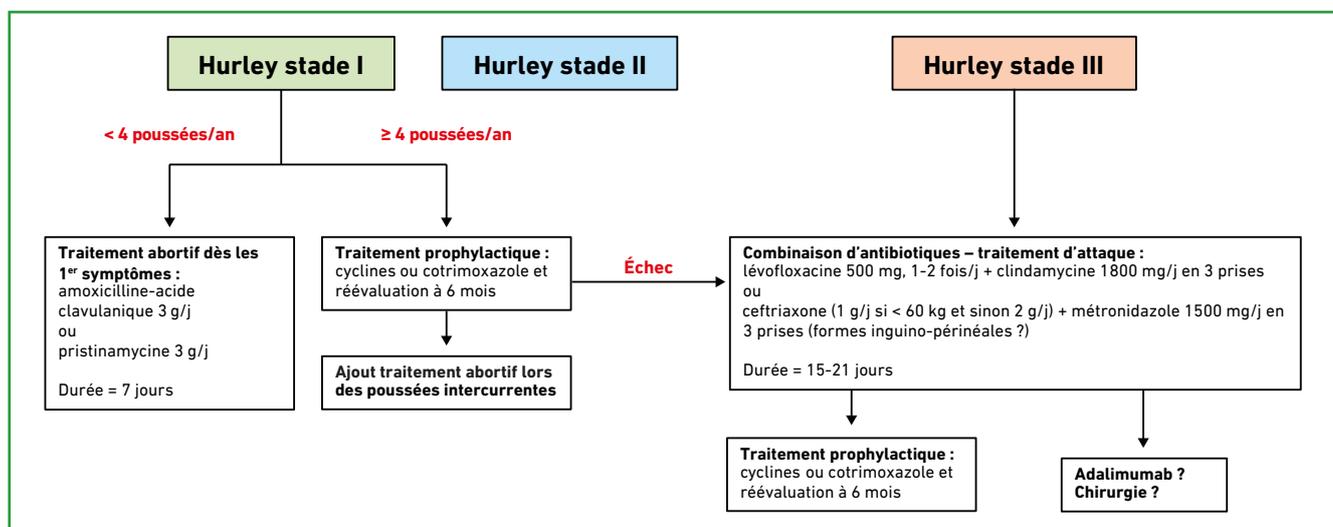
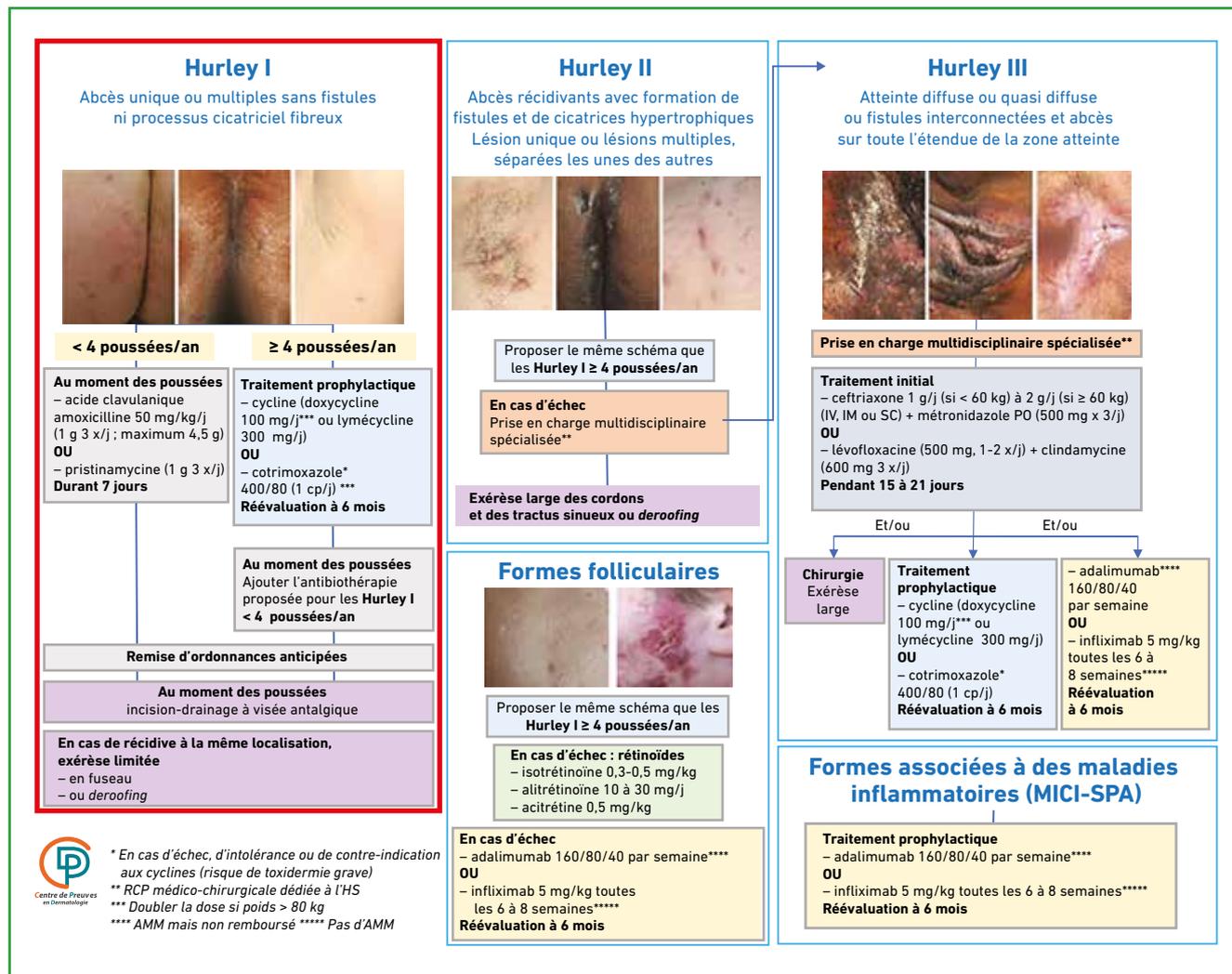


Fig. 1 : Principales stratégies antibiotiques dans l'hidradénite suppurée, d'après les recommandations de la Société française de dermatologie [3].

# Le dossier – Maladie de Verneuil



sous biothérapie, une combithérapie associant adalimumab et cyclines est proposée par certaines équipes.

## BIBLIOGRAPHIE

1. POWELL J J , DAWBER RP, GATTER K. Folliculitis decalvans including tufted folliculitis: clinical, histological and therapeutic findings. *Br J Dermatol*, 1999;140:328-333.
2. MENDONÇA CO, GRIFFITHS CEM. Clindamycin and rifampicin combination therapy for hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*, 2006;154:977-978.
3. BERTOLOTTI A, SBIDIAN E, JOIN-LAMBERT O *et al*. Guidelines for the management of hidradenitis suppurativa: recommendations supported by the Centre of Evidence of the French Society of Dermatology. *Br J Dermatol*, 2021;184:963-965.
4. GUET-REVILLET H, JAIS JP, HUNGEHEUER MN *et al*. The Microbiological Landscape of Anaerobic Infections in Hidradenitis Suppurativa: A Prospective Metagenomic Study. *Clin Infect Dis*, 2017; 65:282-291.
5. 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.
6. JEMEC GB, FABER M, GUTSCHIK E *et al*. The bacteriology of hidradenitis suppurativa. *Dermatology*, 1996;193:203-206.
7. LAPINS J, JARSTRAND C, EMTESTAM L. Coagulase-negative staphylococci are the most common bacteria found in cultures from the deep portions of hidradenitis suppurativa lesions, as obtained by carbon dioxide laser surgery. *Br J Dermatol*, 1999;140:90-95.
8. APPELBAUM PC. Quinolone activity against anaerobes. *Drugs*, 1999;58 Suppl 2: 60-64.
9. ZOUBOULIS CC, DESAI N, EMTESTAM L *et al*. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015;29:619-644.
10. JEMEC GB, WENDELBOE P. Topical clindamycin versus systemic tetracycline in the treatment of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*, 1998;39:971-974.
11. GENER G, CANOUI-POITRINE F, REVUZ JE *et al*. Combination therapy with clindamycin and rifampicin for hidradenitis suppurativa: a series of 116

À PARTIR DE 6 ANS

# Vivre sa vie d'enfant, plus sereinement

 **Cosentyx**<sup>®</sup>  
secukinumab

## OBJECTIFS

chez l'enfant et l'adolescent<sup>(1,2)</sup> :

**Blanchir**  
LES LÉSIONS  
CUTANÉES



**Améliorer**  
LA QUALITÉ  
DE VIE

**Cosentyx<sup>®</sup> est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'enfant et l'adolescent à partir de 6 ans qui nécessitent un traitement systémique.<sup>(1)</sup>**

### Place dans la stratégie thérapeutique<sup>(3)</sup> :

Traitement de deuxième intention dans le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère de l'enfant à partir de 6 ans et de l'adolescent, défini par :

- un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie ;
- et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.

Liste 1. Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription initiale annuelle et renouvellement réservés aux spécialistes en dermatologie, en rhumatologie, en pédiatrie ou en médecine interne. Cosentyx<sup>®</sup> est destiné à être utilisé sous la conduite et sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement des pathologies pour lesquelles Cosentyx<sup>®</sup> est indiqué. Médicament d'exception, remboursement Séc. Soc. à 65 % et Agréé Collect. selon la procédure des médicaments d'exception dans les indications psoriasis en plaques de l'adulte et de l'enfant et l'adolescent à partir de 6 ans, rhumatisme psoriasique, spondylarthrite ankylosante et spondyloarthrite axiale non radiographique.

Médicament d'exception : prescription dans le respect des termes de la FIT

Pour une information complète, se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit Cosentyx<sup>®</sup> qui est disponible sur la base de données publique du médicament en flashant ce QR Code ou directement sur le site internet : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>.



1. Résumé des Caractéristiques du Produit Cosentyx<sup>®</sup>. 2. Mahé E, *et al.* Le psoriasis de l'enfant. *Archives de Pédiatrie*. 2014;21:778-786. 3. HAS. Avis de la Commission de la Transparence du produit Cosentyx<sup>®</sup> du 20 janvier 2021.

## Le dossier – Maladie de Verneuil

- consecutive patients. *Dermatology*, 2009;219:148-154.
12. MENDONÇA CO, GRIFFITHS CEM. Clindamycin and rifampicin combination therapy for hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*, 2006;154:977-978.
  13. JOIN-LAMBERT O, RIBADEAU-DUMAS F, JULLIEN V *et al.* Dramatic reduction of clindamycin plasma concentration in hidradenitis suppurativa patients treated with the rifampicin-clindamycin combination. *Eur J Dermatol*, 2014;24:94-95.
  14. BETTOLI V, MANFREDINI M, MASSOLI L *et al.* Rates of antibiotic resistance/sensitivity in bacterial cultures of hidradenitis suppurativa patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019;33:930-936.
  15. VAN STRAALLEN KR, TZELLOS T, GUILLEM P *et al.* The efficacy and tolerability of tetracyclines and clindamycin plus rifampicin for the treatment of hidradenitis suppurativa: Results of a prospective European cohort study. *J Am Acad Dermatol*, 2021;85:369-378.
  16. DELAUNAY J, VILLANI AP, GUILLEM P *et al.* Oral ofloxacin and clindamycin as an alternative to the classic rifampicin-clindamycin in hidradenitis suppurativa: retrospective analysis of 65 patients. *Br J Dermatol*, 2018 ;178 :e15-e16.
  17. DELAGE M, JAIS JP, LAM T *et al.* Rifampin-moxifloxacin-metronidazole combination therapy for severe Hurley Stage 1 Hidradenitis Suppurativa: prospective short-term trial and one-year follow-up in 28 consecutive patients. *J Am Acad Dermatol*, 2020;S0190-9622(20)30049-9.
  18. JOIN-LAMBERT O, COIGNARD-BIEHLER H, JAIS JP *et al.* Efficacy of ertapenem in severe hidradenitis suppurativa: a pilot study in a cohort of 30 consecutive patients. *J Antimicrob Chemother*, 2016;71:513-520.

L'auteur a déclaré être consultant pour AbbVie, Almirall, Janssen, Novartis, MSD, UCB, Lilly.

### Vitiligo : moduler la voie Wnt pour favoriser la repigmentation des lésions

Le vitiligo touche jusqu'à 2 % de la population mondiale et plus d'un million de personnes en France. Les patients qui en souffrent ne disposent pas toujours de traitements adaptés à leur condition, en particulier pour traiter certaines localisations régulièrement touchées comme les mains, les poignets, les pieds, les coudes ou les genoux, qui restent très difficiles à repigmenter.

Le vitiligo fait aujourd'hui l'objet de travaux de recherche et d'essais thérapeutiques. Les nouvelles pistes thérapeutiques explorent en particulier de nouveaux mécanismes d'action visant non seulement à cibler l'immunité responsable de la perte des mélanocytes mais aussi à induire la différenciation et la prolifération des cellules souches mélanocytaires pour repigmenter la peau.

L'une des pistes les plus prometteuses sur laquelle travaille l'équipe Inserm du Pr Thierry Passeron de Nice consiste justement à identifier et développer une nouvelle classe de médicaments qui modulent la voie Wnt, voie de signalisation majeure dans la repigmentation de la peau puisqu'elle permet aux cellules souches de se différencier en mélanocytes capables de repigmenter la peau lésionnelle. Ces auteurs ont ainsi pu montrer que cette voie est altérée de façon significative chez les patients atteints de vitiligo et démontrer que l'utilisation de petites molécules pour la stimuler permet d'induire une différenciation rapide des cellules souches dans des modèles *ex vivo*, et cela dans des zones extrêmement difficiles.

C'est l'objet même de l'accord de licence et du partenariat de recherche qu'Inserm Transfert a récemment signé avec le laboratoire Almirall, spécialisé en dermatologie médicale. À travers cette collaboration, les équipes du Pr Passeron et Almirall mettront en commun leurs expertises respectives en matière de découverte de médicaments et de développement clinique pour identifier et tester ces agonistes de la voie de Wnt, et mettre ainsi à disposition des patients des solutions innovantes capables de repigmenter les lésions de vitiligo non seulement sur le visage mais aussi dans les zones les plus résistantes.

Des traitements qui devraient améliorer la vie des patients souffrant de vitiligo dans les années à venir.

## Le dossier – Maladie de Verneuil

# Biothérapies et maladie de Verneuil

**RÉSUMÉ :** La maladie de Verneuil est une maladie inflammatoire chronique qui va fortement impacter la vie quotidienne des patients qui en sont atteints. Des progrès considérables ont été réalisés dans la compréhension des mécanismes physiopathogéniques impliqués dans la survenue et la pérennisation de l'inflammation causant ces lésions cutanées. L'émergence des biothérapies dans cette indication constitue un véritable motif d'espoir pour ces patients qui souffrent au quotidien.



**Z. REGUIÀ**  
Service de Dermatologie,  
Polyclinique Courlancy-Bezannes, REIMS.

La maladie de Verneuil est une maladie inflammatoire chronique à expression principalement cutanée fréquente dans la population générale. Elle peut considérablement impacter la qualité de vie quotidienne des patients atteints sur le plan personnel, socio-professionnel et sanitaire. C'est une maladie complexe pour laquelle ont été identifiés un *background* génétique, des facteurs environnementaux (tabagisme, surcharge pondérale, hormonale), une modification du biofilm bactérien de surface (avec une prédominance de bactéries anaérobies dans les formes modérées à sévères de la maladie) et une dysrégulation immunitaire, responsables de l'accélération et de la pérennisation de boucles inflammatoires.

Les nodules inflammatoires typiques, les abcès et les fistules (tunnels) sont caractérisés par un afflux massif de polynucléaires neutrophiles, de macrophages, de cellules B, de plasmocytes, de cellules *T helper* (Th) 1, Th17 et une régulation à la hausse des cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL1, l'IL17, l'IL12/23 et le TNF $\alpha$ .

Au cours des dernières décennies, plusieurs essais cliniques ont évalué l'efficacité clinique de différentes biothérapies ciblant ces cytokines pro-inflammatoires. L'adalimumab, qui est un anti-TNF $\alpha$ , reste le seul médicament ayant

une AMM et un remboursement pour le traitement de la maladie de Verneuil.

### Quelles biothérapies pour le traitement de la maladie de Verneuil ?

#### 1. Les anti-TNF $\alpha$

En 2001, le premier cas d'efficacité d'un traitement par biothérapie d'une maladie de Verneuil a été publié chez un patient atteint de la maladie de Crohn associée à une maladie de Verneuil [1]. De nombreuses autres observations et séries de cas ont été rapportées par la suite pour des patients ayant une maladie de Verneuil et traités par anti-TNF $\alpha$  pour une pathologie inflammatoire articulaire ou digestive associée. Une augmentation du TNF $\alpha$  était mise en évidence au niveau sérique ainsi qu'au niveau des lésions de la maladie de Verneuil et à leur périphérie [2].

Les différents anti-TNF $\alpha$  ont été utilisés pour le traitement de la maladie de Verneuil, suggérant l'inefficacité de l'éta nercept et l'intérêt de l'infliximab et de l'adalimumab. Le programme de développement le plus abouti est celui de l'adalimumab. Les études de phase II évaluant l'adalimumab pour le traitement de la maladie de Verneuil ont mis en évidence qu'une dose hebdomadaire de 40 mg s'est avérée plus efficace que

## Le dossier – Maladie de Verneuil

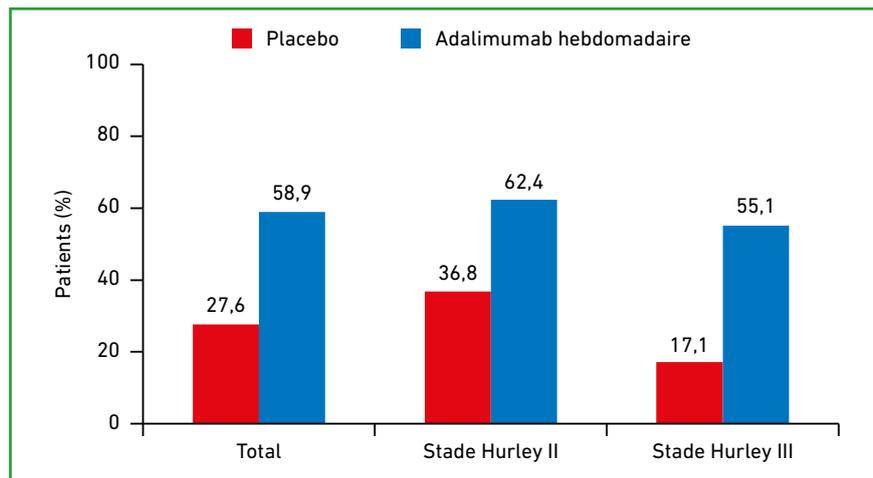


Fig. 1 : Étude PIONEER II : adalimumab vs placebo pour le traitement de la maladie de Verneuil modérée à sévère ; réponse en termes de HiSCR.

la posologie habituellement utilisée pour le traitement du psoriasis [3]. Ce qui a conduit à deux études de phase III : PIONEER I et PIONEER II [4].

Ces essais cliniques randomisés, portant sur 307 (PIONEER I) et 326 patients (PIONEER II), ont utilisé la réponse clinique en termes de HiSCR (ou *Hidradenitis Suppurativa Clinical Response*, définie par une réduction d'au moins 50 % du nombre d'abcès et nodules sans augmentation du nombre de fistules drainantes) comme critère principal. L'obtention d'un HiSCR était

significativement plus élevée dans les groupes recevant l'adalimumab chaque semaine que dans les groupes recevant le placebo à la semaine 12 : 41,8 % contre 26,0 % dans PIONEER I ( $p = 0,003$ ) et 58,9 % contre 27,6 % dans PIONEER II ( $p < 0,001$ ), respectivement (fig. 1).

Récemment, des données à long terme à 3 ans ont été publiées avec les données regroupées des deux études PIONEER et une étude d'extension ouverte qui ont confirmé que l'adalimumab maintient son efficacité et présente un profil d'innocuité acceptable pendant

168 semaines [5]. Des données d'études en vraie vie vont dans le même sens [6].

### 2. Les anti-IL17

L'IL17 joue un rôle fondamental dans de nombreuses pathologies inflammatoires. L'analyse en RT-PCR a montré que l'expression génétique de l'IL17 était 30 fois plus élevée dans la peau lésionnelle de patients ayant une maladie de Verneuil par rapport à la peau saine [7]. Une augmentation de l'expression de l'IL-17A et de l'IL-17C était également mise en évidence dans les tissus lésionnels et périlésionnels des patients ayant une maladie de Verneuil [8].

Une étude translationnelle récemment publiée mettait en évidence, pour les 10 patients inclus et traités par brodalumab, une amélioration clinique et une diminution de l'expression des cytokines inflammatoires en lésionnel et en périlésionnel [9]. De nombreuses séries de cas ont également objectivé l'efficacité et la bonne tolérance du secukinumab [10, 11] dans cette indication. Les résultats de deux études de phase III (études SUNRISE et SUNSHINE) devraient être prochainement publiés.

L'action du bimekizumab, qui cible l'IL-17A et l'IL-17F, a également été étu-

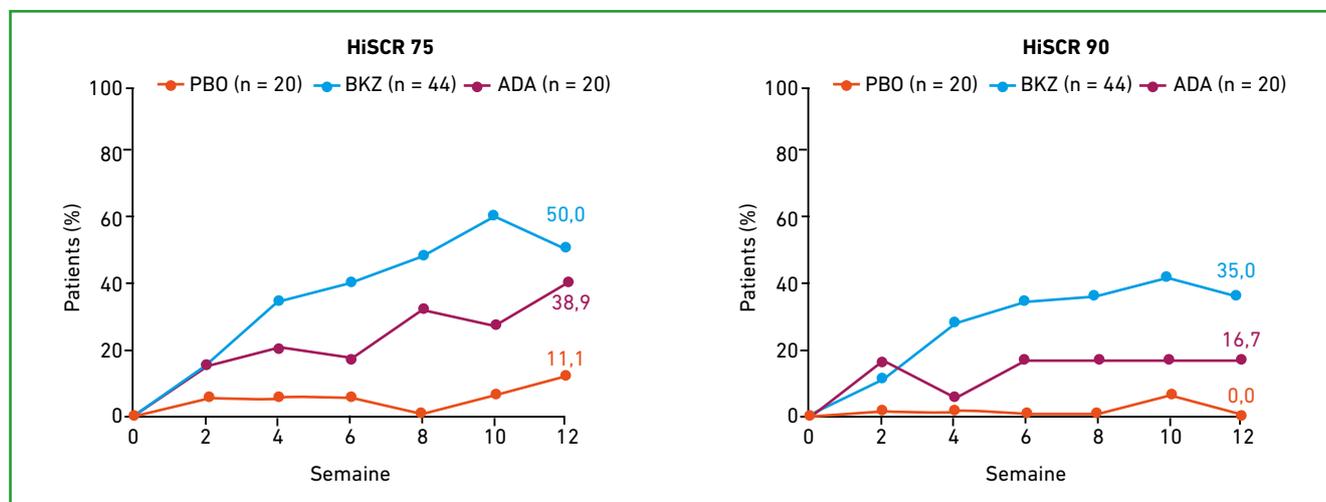


Fig. 2 : Étude HS001 : bimekizumab vs adalimumab vs placebo pour le traitement de la maladie de Verneuil modérée à sévère.

diée pour le traitement de la maladie de Verneuil. Cet essai clinique randomisé de phase II [12], en double aveugle, contrôlé par placebo, avec un bras de référence actif par l'adalimumab comprenait une période de traitement de 12 semaines et un suivi de sécurité de 20 semaines. 90 patients ont été inclus et traités par bimekizumab (640 mg à J0 puis 320 mg toutes les 2 semaines), placebo ou adalimumab (160 mg à J0 puis 80 mg à la semaine 2 puis 40 mg hebdomadaire). Dans cet essai, le bimekizumab a démontré des améliorations cliniquement significatives pour tous les critères de jugement (HiSCR, IHS4), y compris les critères les plus stricts (HiSCR75 et HiSCR90) (**fig. 2**). La tolérance du bimekizumab était conforme aux études portant sur d'autres indications. Ces données ont justifié la poursuite de l'évaluation du bimekizumab pour le traitement de la maladie de Verneuil (études BeHeard 1 et BeHeard 2 notamment).

### 3. Les anti-IL1

L'IL-1 $\alpha$  est une cytokine qui joue un rôle important dans le contrôle de l'homéostasie et de l'inflammation cutanée. Il a été démontré que l'IL-1 $\beta$  est très active dans la peau des patients atteints par la maladie de Verneuil, avec des niveaux d'ARN messenger et de protéines fortement élevés par rapport aux patients sains. De plus, la voie de l'IL-1 $\beta$  s'est avérée active de manière systématique dans le sang des patients atteints de maladie de Verneuil [2, 13].

L'anakinra est un antagoniste recombinant du récepteur de l'IL1. Une étude randomisée en double aveugle a inclus 20 patients ayant une maladie de Verneuil modérée à sévère en échec de l'adalimumab avec 12 semaines de traitement et 12 semaines de suivi [14]. L'anakinra a été administré quotidiennement par voie sous-cutanée à la dose de 100 mg. Le HiSCR a été atteint par 78 % du groupe traité *versus* 30 % du groupe placebo.

Le bermekimab est un anticorps monoclonal humain qui neutralise l'IL-1 $\alpha$  en se liant à cette cytokine avec une haute affinité et agit ainsi comme un bloqueur de l'activité de l'IL-1 $\alpha$ . Deux essais ont été menés pour évaluer l'efficacité, l'un avec une administration intraveineuse et l'autre avec des injections sous-cutanées [15, 16].

>>> L'administration intraveineuse a d'abord été évaluée dans une étude de phase II en double aveugle incluant 20 patients atteints d'une maladie de Verneuil réfractaire ou inéligibles à l'adalimumab. Le bermekimab a été administré toutes les 2 semaines à une dose de 7,5 mg/kg. Dix patients ont été traités par bermekimab, dont 60 % ont obtenu un HiSCR contre 10 % des 10 patients du groupe placebo ( $p = 0,035$ ) [15].

>>> En 2020, Gottlieb *et al.* ont mené une étude ouverte de phase II chez 24 patients en échec d'un traitement par anti-TNF $\alpha$  (groupe A) et 18 patients naïfs de traitement par anti-TNF $\alpha$  (groupe B) [16]. Initialement, 200 mg de bermekimab étaient administrés chaque semaine, mais au cours de l'étude, la posologie a été augmentée à 400 mg par semaine après avoir obtenu de nouvelles informations sur l'efficacité et la tolérance. Après 12 semaines, 63 % des patients ont atteint le HiSCR dans le groupe A, contre 61 % des patients dans le groupe B. Une étude de phase II est en cours (NCT03019041) [16].

### Quelles autres molécules en développement pour le traitement de la maladie de Verneuil ?

La maladie de Verneuil suscite un intérêt croissant, comme en témoigne le nombre exponentiel de publications et d'essais thérapeutiques évaluant des biothérapies et des petites molécules pour de nouvelles cibles dans la maladie de Verneuil, comme l'IL36, la C5a, les membres de la famille Janus kinase, le CD-40, le LTA4 et le CXCR1/2 (**tableau I**) [17].

### Comment utiliser les biothérapies pour le traitement de la maladie de Verneuil ?

Toutes les recommandations de prise en charge de la maladie de Verneuil reposent sur l'antibiothérapie, la chirurgie et les biothérapies. L'adalimumab est la seule molécule ayant une AMM et un remboursement (en France depuis août 2021). Sur la base des recommandations et de très nombreuses publications, l'infliximab est aussi fréquemment utilisé.

Les contre-indications et le bilan pré-thérapeutique sont ceux couramment appliqués dans les autres indications des anti-TNF $\alpha$ . La posologie recommandée de l'adalimumab est de 160 mg à la première injection sous-cutanée puis 80 mg 2 semaines après et ensuite 40 mg toutes les 2 semaines (ou 80 mg toutes les 2 semaines). L'adalimumab est indiqué dans le traitement des maladies de Verneuil actives, de stade modéré à sévère, chez les patients adultes en cas de réponse insuffisante au traitement systémique conventionnel.

La réponse thérapeutique peut être plus lente pour certains patients et des avis d'experts suggèrent un objectif à 3 mois d'une diminution minimum de 25 % du nombre d'abcès et de nodules inflammatoires (HiSCR 25) et à 6 mois d'une diminution minimum de 50 % (HiSCR50) sans augmentation du nombre de fistules drainantes [18].

Tous les patients atteints de maladie de Verneuil ne sont donc pas éligibles à un traitement par adalimumab. Le traitement par antibiothérapie reste la première ligne dans la grande majorité des cas et la chirurgie demeure le seul traitement curatif des lésions statiques de la maladie de Verneuil : lésion unique fixée, cordons, fistules non inflammatoires, brides, cicatrices, maladie de Verneuil mutilante et suspicion de carcinome.

En cas de forme très inflammatoire, de réponse primaire insuffisante ou en

## Le dossier – Maladie de Verneuil

Cible	Molécule	Structure	Essais cliniques
CD-40	Iscalimab	Anticorps monoclonal	Phase II NCT03827798
LTA4	LYS006	Petite molécule Inhibiteur de LTA4 hydrolase	Phase II NCT03827798
IL36	Spesolimab	Anticorps monoclonal	Phase II NCT04762277
Kinase	INCB054707	Petite molécule Inhibiteur JAK 1	Phase II NCT04476043
	Upadacitinib	Petite molécule Inhibiteur JAK 1	Phase II NCT04430855
	PF-06650833	Petite molécule Inhibiteur IRAK-4	Phase IIA NCT04092452
	Brepocitinib	Petite molécule Inhibiteur TYK2/JAK1	
	Ropsacitinib	Petite molécule Inhibiteur TYK2	
Complément C5a	Vilobelimab (IFX-1)	Anticorps monoclonal	Phase II NCT03487276
	Avacopan (CCX168)	Petite molécule Inhibiteur C5aR	Phase II NCT03852472
CXCR1/2	LY3041658	Anticorps monoclonal	Phase II NCT0449350

**Tableau 1 :** Autres molécules en développement pour le traitement de la maladie de Verneuil.

cas de perte progressive de réponse, une optimisation du traitement est parfois envisagée en combinant à du méthotrexate [19] ou en augmentant la posologie (hors AMM). Des séries de cas ont ainsi objectivé une récupération de réponse significative en termes de score IHS4 (*International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System*), EVA (échelle visuelle analogique) douleur, HS-PGA (*Hidradenitis Suppurativa Physician Global Assessment*) et DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) en augmentant la posologie d'adalimumab à 80 mg/semaine [20, 21]. L'augmentation de la posologie de l'infliximab peut permettre l'obtention d'un HiSCR pour 79 % de patients à 7,5 mg/kg et 84 % pour 10 mg/kg respectivement [22].

Enfin, deux éléments d'importance doivent être pris en compte pour l'intégration des biothérapies pour le traitement de la maladie de Verneuil modérée à sévère :

>>> La prise en charge de la maladie de Verneuil doit être globale et peut être amenée à être réévaluée au cours du temps pour un même patient en fonction

de l'évolution de sa maladie. La base du traitement consiste en un dépistage et en la prise en charge des comorbidités et des complications, la gestion de la douleur et la lutte contre les facteurs environnementaux (tabagisme, surcharge pondérale notamment). L'association des

biothérapies à d'autres traitements systémiques (notamment antibiotiques) ou interventionnels (corticothérapie intralésionnelle, laser, chirurgie) est possible (**fig. 3**). L'étude SHARPS (n = 200) s'est ainsi intéressée aux résultats de la chirurgie chez les patients sous adalimumab



**Fig. 3 :** Intérêt de la combinaison des biothérapies à d'autres traitements pour la prise en charge de la maladie de Verneuil.

**RESO**, en partenariat avec  
Réalités thérapeutiques en Dermato-Vénérologie,  
vous invite à la retransmission  
**EN DIRECT** de la réunion scientifique  
de la **7<sup>e</sup> édition** de

## Soirée d'automne

**Judi 6 octobre 2022**

De 20h 30 à 22h 00



7<sup>e</sup> édition

### Le programme

**Comité scientifique:** Dr Édouard Begon, Dr Inès Zaraa, Dr François Maccari

- Introduction  
Dr Édouard Begon
- Verneuil: les dix articles les plus importants à retenir en 2022  
Dr Anne-Claire Fougerousse
- L'œil et la dermatologie: point sur les conjonctives atopiques  
et celles induites par le dupilumab  
Dr Serge Doan
- DA, prurigo nodulaire, pemphigoïde bulleuse et urticaire chronique spontanée:  
ce qui les relie sur la physiopathologie et les médicaments les ciblant  
Dr Édouard Begon et Dr Parna Djalali Moghadam



Pendant toute la durée de la retransmission,  
vous pourrez poser **EN DIRECT** des questions aux experts.

<https://soireeautomne.realites-dermatologiques.com>

Cette diffusion est strictement réservée au corps médical. Inscription obligatoire.

## Le dossier – Maladie de Verneuil

versus placebo et a conclu à l'absence d'augmentation du risque infectieux, de complications opératoires ou de retard à la cicatrisation de cette combinaison médico-chirurgicale [23].

>>> Au cours de la maladie de Verneuil, l'inflammation périfolliculaire entraîne une occlusion puis une rupture du follicule pileux, et potentiellement l'apparition de tunnels et de fistules cutanées. Ces fistules peuvent, à leur tour, être source d'une inflammation récurrente impactant fortement la qualité de vie des patients. Ces lésions profondes relèvent le plus souvent d'un traitement chirurgical. Un contrôle précoce de la cascade inflammatoire pourrait permettre d'éviter l'apparition de ces lésions profondes.

Le meilleur moment pour initier les anti-TNF $\alpha$  pourrait ainsi être aux stades très inflammatoires, avant survenue de ces lésions creusantes définitives [6]. Cette action au moment du stade inflammatoire suggèrerait l'existence d'une "fenêtre d'opportunité". Les résultats d'une étude italienne de 389 patients traités par adalimumab en vraie vie vont dans ce sens [24]. Ainsi à 1 an, près de 50 % des patients ont atteint le score HiSCR, mais les bons réponders étaient nettement plus nombreux en cas d'évolution inférieure à 10 ans.

### Conclusion

Les besoins non couverts au cours de la maladie de Verneuil demeurent conséquents : retard diagnostique, parcours de soins chaotique et algorithmes de traitement à affiner. L'émergence des biothérapies qui vont permettre un élargissement de notre arsenal constitue une source d'espoir conséquente pour un certain nombre de nos patients. Le bon usage, l'intégration de ces traitements dans notre stratégie thérapeutique et la définition du profil idéal de patients à traiter par biothérapie représentent un enjeu majeur de la prise en charge de cette maladie complexe et invalidante.

### BIBLIOGRAPHIE

- MARTÍNEZ F *et al.* Hidradenitis suppurativa and Crohn's disease: response to treatment with infliximab. *Inflamm Bowel Dis*, 2001;7:323-326.
- VAN DER ZEE HH *et al.* Elevated levels of tumour necrosis factor (TNF)- $\alpha$  interleukin (IL)-1 $\beta$  and IL-10 in hidradenitis suppurativa skin. *Br J Dermatol*, 2011;164:1292-1298.
- MILLER I *et al.* A double-blind placebo-controlled randomized trial of adalimumab in the treatment of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*, 2011; 165:391-398.
- KIMBALL AB *et al.* Two phase 3 trials of adalimumab for hidradenitis suppurativa. *N Engl J Med*, 2016;375:422-434.
- ZOUBOULIS CC *et al.* Long-term adalimumab efficacy in patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa/acne inversa. *J Am Acad Dermatol*, 2019;80:60-69.e2.
- GULLIVER W *et al.* Real-world effectiveness of adalimumab in patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2021;35: 2431-2439.
- SCHLAPBACH C *et al.* Expression of the IL-23/Th17 pathway in lesions of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*, 2011;65:790-798.
- NAVRAZHINA K *et al.* High inflammation in hidradenitis suppurativa extends to perilesional skin and can be subdivided by lipocalin-2 expression. *J Allergy Clin Immunol*, 2022;149:135-144.e12.
- NAVRAZHINA K *et al.* IL-17RA blockade by brodalumab decreases inflammatory pathways in hidradenitis suppurativa skin and serum. *Br J Dermatol*, 2022 Feb 22. doi: 10.1111/bjd.21060. Epub ahead of print.
- REGUIAÏ Z *et al.* Effectiveness of secukinumab in hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020;34: e750-e751.
- CASSERES RG *et al.* Secukinumab in the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa: Results of an open-label trial. *J Am Acad Dermatol*, 2020; 82:1524-1526.
- GLATT S *et al.* Efficacy and Safety of Bimekizumab in Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa. *JAMA Dermatol*, 2021;157: 1279-1288.
- WITTE-HÄNDEL E *et al.* The IL-1 pathway is hyperactive in hidradenitis suppurativa and contributes to skin infiltration and destruction. *J Invest Dermatol*, 2019;13:1294-1305.
- TZANETAKOU V *et al.* Safety and efficacy of anakinra in severe hidradenitis suppurativa. *JAMA Dermatol*, 2016;152:52-59.
- KANNI T *et al.* MABp1 targeting IL-1a for moderate to severe hidradenitis suppurativa not eligible for adalimumab. *J Invest Dermatol*, 2018;138:795-801.
- GOTTLIEB A *et al.* A phase II open-label study of bermekimab in patients with hidradenitis suppurativa shows resolution of inflammatory lesions and pain. *J Invest Dermatol*, 2020;140:1538-1545.e2.
- <https://www.clinicaltrials.gov>
- ZOUBOULIS CC *et al.* Hidradenitis suppurativa/acne inversa: a practical framework for treatment optimization. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019;33:19-31.
- WANG LL *et al.* Low-dose methotrexate as rescue therapy in patients with hidradenitis suppurativa and pyoderma gangrenosum developing human antichimeric antibodies to infliximab. *J Am Acad Dermatol*, 2020; 82:507-510.
- ZOUBOULIS CC *et al.* Adalimumab Dose Intensification in Recalcitrant HidradenitisSuppurativa/AcneInversa. *Dermatology*, 2020;236:25-30.
- SÁNCHEZ MARTÍNEZ EM *et al.* Adalimumab dose intensification in hidradenitis suppurativa: effectiveness and safety results of a multicentre study. *Br J Dermatol*, 2021;185:863-865.
- GHIAS MH *et al.* High-dose, high-frequency infliximab: A novel treatment paradigm for hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*, 2020;82:1094-1101.
- BECHARA FG *et al.* Efficacy and safety of adalimumab in conjunction with surgery in moderate to severe hidradenitis suppurativa: the SHARPS randomized clinical trial. *JAMA Surg*, 2021;156:1001-1009.
- MARZANO AV *et al.* Evidence for a 'window of opportunity' in hidradenitis suppurativa treated with adalimumab. *Br J Dermatol*, 2021;184:133-140.

L'auteur a déclaré des liens d'intérêts avec AbbVie, Amgen, Celltrion, Janssen-Cilag, Boehringer Ingelheim, LEO Pharma, Lilly, MSD, Pfizer, Novartis, Sanofi, UCB.

## Le dossier – Maladie de Verneuil

# La chirurgie : quand ? pour qui ?

**RÉSUMÉ :** La chirurgie est une des composantes fondamentales de la prise en charge de l'hidradénite suppurée. Elle peut être l'occasion de porter un diagnostic jusque-là ignoré.

En dehors de l'incision-drainage en urgence d'un abcès hyperalgique, la technique de référence reste l'excision limitée ou large, mais toujours complète, de la lésion.

Le *deroofting* est une alternative intéressante pour les fistules simples superficielles.

Toute lésion chronique active peut faire l'objet d'une chirurgie, quelle que soit sa taille ou sa nature (nodule ou fistule), dès lors qu'elle est gênante au quotidien. L'indication dépend d'une évaluation globale et pluridisciplinaire prenant en compte la gravité et le nombre des lésions cibles. Les nodules multiples et étendus (stade IC) ne sont pas une bonne indication. Les lésions fistuleuses simples ou coalescentes (stades II ou III) peuvent être la cible de la chirurgie seule ou en association avec les traitements médicamenteux.



### P. GUILLEM

Service de Chirurgie, Clinique du Val d'Ouest, ÉCULLY ;

ResoVerneuil ;

Société Nationale Française de Coloproctologie ;  
European Hidradenitis Suppurativa Foundation.

La maladie de Verneuil (hidradénite suppurée, HS) est définie comme une maladie de prise en charge dermato-chirurgicale. Le chirurgien apparaît ainsi d'emblée comme un acteur du traitement de la maladie. Mais qu'il soit chirurgien ou dermatologue de formation (dans le reste de l'article, le terme de chirurgien sera à comprendre avec le sens d'opérateur ; il ne préjuge pas de la nature de cette formation), le chirurgien peut aussi faire le choix de ne pas être seulement un opérateur. Son rôle peut (doit ?) en effet s'étendre à l'établissement d'un diagnostic (diagnostic positif et de gravité), à la fourniture au patient d'informations sur la physiopathologie de la maladie et les règles hygiéno-diététiques à mettre en place en conséquence, au dépistage des comorbidités (comme les maladies inflammatoires intestinales ou rhumatologiques ou toutes les composantes – diabète, hypertension artérielle, dyslipidémie – du syndrome métabolique) [1, 2] et au choix multidisciplinaire de la meilleure stratégie thérapeutique en prenant en compte la place de la chirurgie parmi les alternatives médicamenteuses.

L'HS souffre encore d'un retard diagnostique évalué, en France comme ailleurs, à 7-8 ans [3, 4]. Le chirurgien doit jouer un rôle dans la réduction de ce délai particulièrement délétère pour le patient. Confronté à des lésions évocatrices par leur évolution chronique et récidivante, leur aspect (abcès cutané ou nodule inflammatoire sous-cutané profond, surtout récidivants, lésion suppurative chronique, cicatrices hypertrophiques) et leur topographie (de haut en bas puis d'avant en arrière : les plis rétro-auriculaires, cervical, axillaires, intermamillaires, sous-mammaires, sus-pubien, inguinaux, périnéal, sous-fessiers voire interfessiers ; mais aussi des zones non concaves comme la région présternale chez l'homme, l'abdomen, le pubis, la face interne des cuisses ou les fesses), le chirurgien doit être capable de détecter une maladie débutante comme de rattraper un diagnostic qui n'a été évoqué ni par ses prédécesseurs, ni par le généraliste, ni même parfois par le dermatologue adressant [5].

Chez un patient qui cache parfois une histoire ou des lésions qu'il estime hon-

## I Le dossier – Maladie de Verneuil

teuses, la démarche diagnostique doit être active par un interrogatoire spécifique. Deux questions particulièrement simples doivent en effet être intégrées à la démarche anamnétique de tout patient dirigé vers la chirurgie pour une lésion précise : “Avez-vous actuellement ou avez-vous déjà eu des lésions similaires à d’autres endroits du corps ?” et “Y a-t-il dans votre famille d’autres personnes qui ont ce type de lésion ?”. Ce questionnaire basique doit être systématique pour toute lésion suppurative chronique de localisation compatible, mais aussi dans le cadre de la consultation d’urgence pour abcès même si celui-ci focalise, par l’importance de la douleur, toute l’attention du chirurgien et du patient.

Une autre situation chirurgicale potentielle de diagnostic d’HS est la consultation pour sinus pilonidal : jusqu’à 20 % des patients atteints d’HS en ont un et, parmi ceux-ci, le sinus pilonidal peut être la première manifestation cutanée inflammatoire de la maladie [6].

### La chirurgie d’urgence : l’abcès hyperalgique

L’HS n’est pas une maladie infectieuse. L’hypothèse physiopathologique actuellement prégnante est celle d’une dysbiose, d’une interaction inadéquate entre le microbiote commensal cutané (et plus précisément les bactéries qui colonisent les follicules pilosébacés) et le système immunitaire de la peau : les bactéries seraient détectées comme des intruses par un système immunitaire qui déclencherait alors une réaction inflammatoire inadéquate [7]. La fistulisation à la peau des lésions inflammatoires (spontanée ou induite par le patient ou le soignant) peut permettre l’entrée dans la lésion de bactéries non commensales qui perturberaient encore plus l’équilibre avec le système immunitaire.

Sur ces lésions inflammatoires, douloureuses mais le plus souvent non chirurgicales, une véritable surinfection peut

survenir, aboutissant à un abcès. Lorsque l’abcès n’est pas collecté, on peut tenter la mise en place d’une antibiothérapie orale et locale probabiliste : l’association amoxicilline-acide clavulanique fait l’objet d’un consensus d’experts mais une alternative fréquente pour l’antibiothérapie orale est le recours à la pristinamycine. En topique local, les grands classiques sont l’acide fusidique ou la mupirocine. Pour améliorer le vécu, la prescription conjointe d’antalgiques (comprenant un niveau 2) et de pansements (idéalement siliconés avec compresse incluse) est la bienvenue. On peut remarquer que, lorsque le diagnostic d’HS est établi, et pour justement éviter le développement vers un abcès de traitement chirurgical par une prise en charge précoce, cette prescription peut être anticipée sous la forme d’une ordonnance renouvelable remise en période intercritique au patient.

Une autre alternative à la chirurgie, probablement plus pour les abcès non bactériens (inflammation neutrophilique avec pus aseptique), est l’injection intralésionnelle de corticoïdes (le plus souvent la triamcinolone) [8], dont la pratique demande cependant encore à être standardisée (moment idéal, nécessité d’une ponction aspirative première, concentration de l’injectat...).

Un abcès collecté doit faire l’objet d’une incision-drainage et il en constitue en fait la seule indication. Il faut insister ici sur l’importance de la douleur de la lésion d’HS, souvent majorée (en comparaison avec un abcès de cause plus classique) par les expériences précédemment vécues par le patient. Il faut proscrire les incisions à vif et se méfier de l’insuffisance fréquente d’efficacité de l’anesthésie locale au froid ou à la xylocaïne (ou ses dérivés) ou du mélange inhalé d’oxygène et de protoxyde d’azote. Le recours à l’anesthésie générale ou à la sédation doit donc être facilité. Le but de cette chirurgie est le soulagement de la douleur et l’incision est *a priori* le moyen le plus rapidement efficace pour remplir cet objectif.

En pratique, on recommanderait plutôt l’excision (au moins partielle, en barquette) du toit de l’abcès qu’une simple incision linéaire, pour éviter le risque de fermeture précoce et la récurrence de l’abcès. Si une anesthésie locale est pratiquée, il faut impérativement éviter d’injecter dans l’abcès (majoration immédiate de la douleur) et ne pas forcément chercher à endormir les plans profonds : puisque l’objectif est l’ouverture du toit de l’abcès, c’est cette partie qui doit faire l’objet de l’injection (en conséquence superficielle et tangentielle à l’aiguille fine). L’ouverture doit être suffisamment large pour permettre l’évacuation du matériel purulent qui ne doit pas forcément être immédiatement complète : on évite la douleur d’une expression trop appuyée sur l’abcès en recommandant au patient de la faire lui-même quelques heures plus tard sous la douche quand la levée de la pression a soulagé la majeure partie de la douleur.

Une fois l’incision faite, il ne faut pas oublier la prescription d’antalgiques et de soins infirmiers. Tout comme il faut impérativement prévenir le patient que la lésion “seulement” incisée est toujours en place et que la récurrence est considérée comme inéluctable. On le voit, l’enjeu n’est pas seulement de soulager le patient, c’est aussi de limiter ce que l’on voit trop souvent avec des procédures d’urgence sans optimisation de la prise en charge antalgique et sans explication sur la maladie et son potentiel évolutif : l’éloignement du patient du parcours de soins et le repli sur soi. Quand l’abcès a été le moyen d’évoquer le diagnostic d’HS, la prise en charge doit aussi inclure l’orientation du patient vers une prise en charge spécialisée.

### La chirurgie programmée de l’hidradénite suppurée

#### 1. Techniques chirurgicales

La technique de référence est l’excision, c’est-à-dire l’ablation de la lésion dans sa



**Fig. 1** : Les différents types d'excision pour des lésions de maladie de Verneuil. **A** : excision limitée pour une petite lésion (A1) ou une lésion moyenne (A2). Le principal critère de qualité est en fait que l'excision soit complète, emportant la totalité de la lésion et une marge de sécurité d'au moins 5 mm (indiquée par la **double flèche**). La zone d'excision est ici déterminée *a priori*; elle pourra être élargie en cas de découverte peropératoire d'une extension lésionnelle infraclinique. **B** : excision large pour une lésion étendue (B1) ou pour une atteinte plurilésionnelle (B2). Là encore, l'excision doit être complète, en respectant une marge de sécurité. Elle peut, par nécessité, concerner finalement toute la zone pileuse et se rapprocher ainsi d'une excision radicale. **C** : excision radicale, emportant toute la zone pileuse, y compris la peau saine, non concernée par la lésion. Cette excision est qualifiée de préventive, elle ne fait alors pas l'objet d'un consensus quant à son utilité en pratique clinique.

totalité. Elle doit tenir compte du fait que la lésion cible est isolée (nodule inflammatoire récidivant ou lésion suppurative chronique) ou connectée avec d'autres (stade III de Hurley). L'excision d'une lésion isolée est habituellement qualifiée de limitée alors que l'excision d'une zone plurilésionnelle est considérée comme large (**fig. 1**). L'important, en fait, est que l'excision soit complète, quelle que soit son étendue : ablation complète, en surface et en profondeur, avec une marge de résection de peau saine périlésionnelle d'au moins 5 mm. Elle doit être élargie à la demande en fonction de la découverte peropératoire d'éventuels trajets fistuleux non identifiés avant la procédure. Cette découverte est favorisée par l'expérience du chirurgien et/ou l'injection d'un colorant par le ou les trajets fistuleux [9]. Elle doit *a priori* rester

sus-fasciale. L'exérèse radicale consiste en l'excision de toute la peau pileuse d'une région (et donc pas seulement de la peau pathologique) (**fig. 1**) ; elle vise la prévention de la survenue d'une nouvelle lésion dans la même région anatomique. Recommandée par certains, elle expose cependant à une morbidité fonctionnelle non négligeable qui contrebalance sa généralisation.

La plaie opératoire générée par l'excision peut être gérée de plusieurs façons [9]. La technique de référence est la cicatrisation dirigée qui donne probablement le plus de chances de remplir l'objectif d'absence de récurrence sur la zone opérée. Cette cicatrisation secondaire peut être accélérée par une thérapie par pression négative [10] ou de l'oxygénothérapie hyperbare. Elle expose le patient à une

reprise plus tardive des activités antérieures et à des complications fonctionnelles. La suture directe n'est possible que pour les excisions limitées. Les techniques de reconstruction (lambeaux et greffes) peuvent être utilisées de façon immédiate ou retardée après un temps de cicatrisation dirigée. Le fait de fermer une plaie d'excision d'HS expose *a priori* à un risque d'inclusion bactérienne et donc de complications précoces (infection et désunion de la cicatrice) ou tardives (récidives).

Aucune donnée n'est disponible dans la littérature quant à l'intérêt d'entourer le geste chirurgical d'une antibioprophylaxie. Il n'en existe que très peu ayant une qualité méthodologique suffisante pour pouvoir établir des recommandations sur le choix de la technique, en

## I Le dossier – Maladie de Verneuil

particulier quant à la décision de fermer ou non une plaie chirurgicale d'excision [11-15].

Une technique alternative à l'excision est la *deroofting* (marsupialisation) qui consiste à enlever le toit d'une lésion fistuleuse [15-17]. Un stylet métallique est introduit par un orifice fistuleux externe spontané ou provoqué et le toit de la fistule est excisé complètement tout en préservant idéalement le plancher épithélialisé de la fistule, ce qui favorisera la cicatrisation secondaire (pas de fermeture dans cette technique).

Quelle que soit la technique, le geste chirurgical doit aussi être pensé en termes d'organisation des soins post-opératoires, en particulier infirmiers. Des consignes claires doivent être données sur la façon de gérer et surveiller la plaie (ouverte ou fermée). La délégation de ce temps aux cabinets infirmiers libéraux n'est efficace que si le chirurgien assure le patient et les autres soignants de sa disponibilité. La prise en charge doit être globale, assurant notamment le contrôle de la douleur postopératoire, la prévention ou le traitement des éventuelles complications fonctionnelles (kinésithérapie, en particulier en cas de limitation des mouvements de l'épaule après chirurgie axillaire) et les consignes hygiéno-diététiques. À ce titre, s'il est indispensable d'informer le patient sur les effets néfastes du tabac, du surpoids ou des anomalies métaboliques (tant sur la maladie que sur l'espérance de vie du patient), il n'est pas pertinent de conditionner la réalisation d'un geste chirurgical à un arrêt du tabac ou à une perte pondérale.

### 2. Indications chirurgicales

Une remarque initiale, de bon sens, est qu'on doit discuter de la chirurgie pour les lésions qui gênent le patient de façon chronique. Il n'y a donc pas d'indication chirurgicale pour une lésion qui survient pour la première fois et qui n'est pas un abcès hyperalgique (cf. supra). La chirur-

gie doit être discutée dès lors que le patient n'arrive plus à gérer au quotidien une lésion chronique active. Il n'est en revanche pas nécessaire d'attendre que le dermatologue n'arrive plus non plus à gérer cette lésion pour référer le patient au chirurgien : la chirurgie ne doit pas être seulement considérée comme une solution à envisager en cas d'échec des traitements médicamenteux, elle peut être proposée d'emblée pour certaines lésions. À l'inverse, le tout-chirurgical (courir derrière la maladie avec des chirurgies itératives rapprochées) n'est assurément pas recommandé. Les décisions thérapeutiques doivent donc être concertées au sein d'une équipe dermatochirurgicale.

Une autre erreur commune à éviter est une lecture simpliste de la classification de Hurley ; définie initialement comme un guide pour décider la chirurgie, elle sous-entend que les nodules (stade I) ne sont jamais opérés, les fistules étendues et coalescentes (stade III) sont toujours opérées tandis que la chirurgie doit être discutée pour les fistules localisées (stade II). Dans la pratique, il ne semble pas pertinent de limiter les indications chirurgicales aux seules lésions étendues ou aux seules lésions fistuleuses : ce n'est pas la taille (quel seuil ?) ou la nature (nodule ou fistule) de la lésion qui détermine si elle doit être enlevée chirurgicalement mais bien le fait que le quotidien du patient se trouve altéré par la lésion.

La question des indications de la chirurgie dans l'HS doit en fait être décomposée. Il s'agit en effet de déterminer si une chirurgie doit être réalisée, la technique qu'il convient d'appliquer et le moment auquel elle doit être réalisée (en particulier en articulation ou non avec les traitements médicamenteux, voire avec les mesures hygiéno-diététiques). Ces décisions relèvent du chirurgien (son expérience et son environnement multidisciplinaire) mais aussi, pour une maladie chronique que le patient a été obligé d'apprendre à gérer (notion de patient expert de sa maladie), de l'histoire

thérapeutique du patient (expériences chirurgicales précédentes, efficacité des thérapies médicamenteuses antérieures) et de ses souhaits (peur de la chirurgie et de ses conséquences fonctionnelles, esthétiques, familiales ou professionnelles). En dehors de ces considérations générales, la décision opératoire dépend aussi, et bien évidemment, des caractéristiques à la fois de la maladie dans son évolution globale (potentiel évolutif de la maladie en termes de fréquence des poussées et de multiplicité des lésions) et de la lésion (ou de la région anatomique) ciblée (nodule ou fistule, dimensions, zone visible ou cachée, proximité d'éléments fonctionnellement nobles...).

Plus simplement, les critères de choix doivent être basés sur les avantages et inconvénients de la chirurgie en comparaison avec ceux des traitements médicamenteux (**tableau I**). De façon (très) schématique, les avantages des traitements médicamenteux sont le contrôle de l'inflammation et le caractère systémique de leur action ; l'inconvénient majeur est l'absence de contrôle définitif de la maladie ou au moins de certaines lésions. L'avantage essentiel de la chirurgie est, *a priori*, le contrôle parfait de la lésion opérée (c'est la seule solution actuelle permettant la cure définitive d'une lésion chronique active). Ses inconvénients sont sa lourdeur (en particulier dès que des soins infirmiers postopératoires sont nécessaires), ses possibles conséquences fonctionnelles et esthétiques et son caractère local (elle ne gère pas la globalité de la maladie).

C'est dire si chirurgie et traitements médicamenteux sont plus complémentaires qu'opposés. C'est aussi souligner que les indications de la chirurgie résultent d'une balance entre la gravité des lésions cibles et le nombre de régions atteintes par la maladie (**fig. 2**) : une lésion unique relève *a priori* de la chirurgie (pas d'intérêt à un traitement systémique pour une lésion qui sera définitivement traitée par la chirurgie) tan-

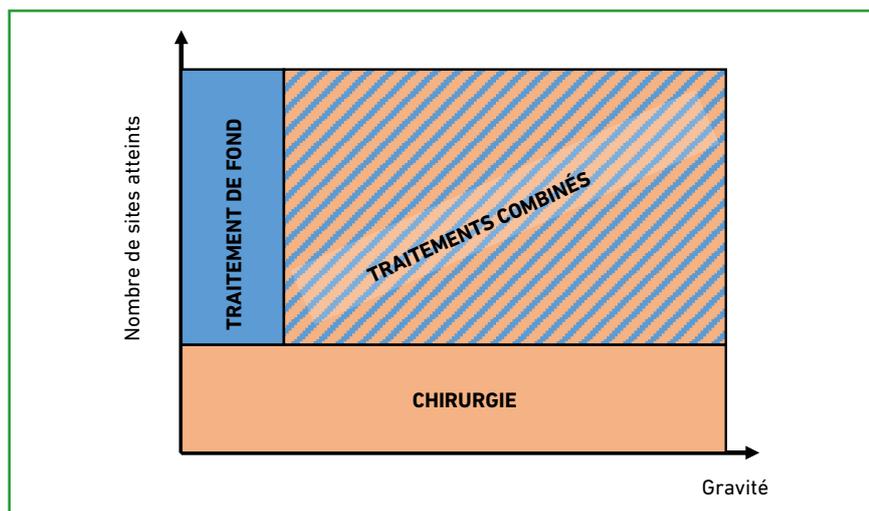
	Traitement médical de fond	Excision chirurgicale complète
Avantages*	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Traitement systémique (efficacité plurilésionnelle)</li> <li>● Contrôle de la composante inflammatoire de la maladie (douleur, écoulements)</li> <li>● Faible invasivité</li> <li>● Accès théoriquement facile aux prescripteurs (au moins la communauté dermatologique; toute communauté médicale pour les antibiotiques)</li> <li>● Faible coût (antibiotiques)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Contrôle définitif de la lésion (pas de récurrence locale)</li> <li>● Rapidité de la procédure (quelques semaines à quelques mois)</li> <li>● Haute satisfaction des patients</li> <li>● Faible coût global</li> <li>● Techniques éprouvées et immédiatement disponibles</li> </ul>
Inconvénients	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Inconstance de l'efficacité (critères de sélection à définir)</li> <li>● Traitement chronique (potentiellement plusieurs années)</li> <li>● Dépendance au traitement (risque de récurrence à l'arrêt)</li> <li>● Effets indésirables pouvant imposer l'arrêt</li> <li>● Risque d'échappement (résistance bactérienne, anticorps, antibiothérapie)</li> <li>● Exclusion pour les patients à risque infectieux ou oncologique (biothérapies)</li> <li>● Cherté (biothérapies)</li> <li>● Activité de recherche</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Invasivité</li> <li>● Potentielle lourdeur de la procédure (conditions de réalisation, cicatrisation)</li> <li>● Traitement local (poursuite évolutive synchrone ou métachrone des autres sites atteints)</li> <li>● Opérateur-dépendante (formation, expérience)</li> <li>● Accès limité aux chirurgiens spécialistes</li> <li>● Zone-dépendante (radicalité impossible pour certaines zones fonctionnellement importantes)</li> <li>● Possibles conséquences esthétiques et fonctionnelles</li> <li>● Déficit de standardisation des procédures et des activités de recherche</li> </ul>

**Tableau I :** Avantages et inconvénients respectifs du traitement médical de fond (antibiothérapie ou biothérapie) et de l'excision chirurgicale complète. \*: les avantages sont imaginés pour des procédures (médicales ou chirurgicales) réalisées de façon optimisée, selon les recommandations des sociétés savantes et par des praticiens expérimentés.

dis qu'une HS multilésionnelle ne peut pas bénéficier de la seule chirurgie (la chirurgie pouvant éventuellement être utile pour une ou des lésions sélectionnées parmi toutes celles présentes).

Le choix entre excision et *deroofting* est essentiellement dicté par la restriction des indications du *deroofting* aux lésions fistuleuses (un nodule n'a pas de toit) et de dimensions "raisonnables". Dans

ces dimensions, plus que la longueur ou la largeur de la fistule (dont le caractère raisonnable dépend uniquement de l'opérateur), c'est la complexité du trajet fistuleux (incluant ses éventuelles ramifications et sa profondeur) qui va déterminer le risque de geste incomplet et conséquemment de récurrence locale.



**Fig. 2 :** Les indications de la chirurgie dépendent essentiellement de 2 paramètres cliniques : la gravité des lésions (basée sur la classification de Hurley mais aussi sur le ressenti des patients) et le nombre de sites atteints. La chirurgie peut être réalisée pour tous les stades de la maladie dès lors que la gêne est ressentie comme suffisante par le patient. Le caractère focal de la chirurgie rend cependant illusoire sa capacité à contrôler seule une maladie affectant plusieurs sites, un traitement de fond est alors nécessaire (antibiothérapie ou biothérapie), seul (exemple typique d'une maladie de stade IC de Hurley) ou en association avec la chirurgie (pour une ou des lésions ciblées par leur gravité, leur évolutivité et/ou leur résistance au traitement de fond). Le traitement de fond n'a pas sa place pour une lésion unique ; la chirurgie doit plutôt être envisagée, sous réserve que la lésion soit gênante pour le patient.

Reste la question, pour l'instant non résolue, des modalités de l'articulation entre la chirurgie et les traitements médicaux (antibiotiques ou biothérapies). L'association est d'emblée évidente quand la maladie est sévère et étendue (plusieurs lésions au moins de stade II de Hurley) : peu de chances de contrôler définitivement la maladie par le seul traitement médicamenteux et peu de pertinence à opérer simultanément ou séquentiellement toutes les zones atteintes sans tenter de limiter d'abord ou en même temps l'inflammation systémique.

À l'inverse, l'association est *a priori* inutile pour les stades I étendus (classification IC de Hurley) : hors abcès hyperalgique, seul le traitement médicamenteux a du sens. Elle l'est tout autant

## Le dossier – Maladie de Verneuil

quand une seule lésion de stade II ou III gêne le patient : la chirurgie est alors indiquée de première intention et un traitement médicamenteux ne se conçoit probablement qu'en solution d'attente si la chirurgie ne peut être réalisée d'emblée. Sauf à démontrer qu'une préparation médicamenteuse de la chirurgie permettrait de modifier l'indication chirurgicale (finalement ne pas opérer), la technique chirurgicale (*deroofting* plutôt qu'une excision), l'étendue de la chirurgie (moindre excision) ou ses résultats (diminution du taux de récurrence locale). Cette démonstration tarde à venir.

L'étude SHARPS, récemment publiée, a confirmé la sécurité d'une biothérapie (adalimumab) en préalable à une excision, on peut donc recommander sans grande difficulté de ne pas arrêter une biothérapie parce qu'un geste chirurgical a été ou va être réalisé [18]. Elle n'a en revanche pas montré que la biothérapie réduisait la proportion de patients opérés ou la taille de l'excision. Des imperfections méthodologiques expliquent probablement cet échec relatif [19] et on ne peut exclure pour autant l'hypothèse qu'une préparation médicamenteuse préopératoire pourrait influencer le geste chirurgical. Il est probable que, même si elle ne la réduit pas, elle rend de toute façon l'excision plus confortable (pour le chirurgien et/ou le patient) par la réduction de l'inflammation et pourrait aussi, par le même biais, faciliter l'identification d'éventuels trajets fistuleux accessoires.

### Conclusion

Dans le cas d'un abcès hyperalgique, l'incision-drainage de la lésion reste probablement le moyen le plus rapidement efficace de soulager la douleur. Pour ne pas éloigner les patients d'une prise en charge spécialisée et optimisée, sa réalisation ne doit pas être bâclée et sa limite principale (poursuite évolutive de la lésion) doit être expliquée au patient. En l'absence de traitement médicamenteux permettant un contrôle définitif des

lésions chroniques d'HS, la chirurgie garde une place de choix dans la stratégie thérapeutique. Elle ne doit pas être considérée seulement comme une solution lors de l'échec des traitements médicamenteux mais comme une véritable facette de la prise en charge, au même titre qu'eux. Une prise en charge spécialisée, multidisciplinaire est ainsi l'idéal à viser. Elle implique que le diagnostic de maladie d'HS soit réalisé et donc facilité par des démarches constantes de formation primaire et secondaire et de recommandations de bonne pratique [20].

### BIBLIOGRAPHIE

- GARG A, MALVIYA N, STRUNK A *et al.* Comorbidity screening in hidradenitis suppurativa: Evidence-based recommendations from the US and Canadian Hidradenitis Suppurativa Foundations. *J Am Acad Dermatol*, 2022;86:1092-1101.
- DAUDEN E, LAZARO P, AGUILAR MD *et al.* Recommendations for the management of comorbidity in hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018;32:129-144.
- LOGET J, SAINT-MARTIN C, GUILLEM P *et al.* Errance médicale des patients atteints d'hydradénite suppurée : un problème majeur et persistant. Etude "R-ENS Verneuil". *Ann Dermatol Venereol*, 2018;145:331-338.
- SAUNTE DM, BOER J, STRATIGOS A *et al.* Diagnostic delay in hidradenitis suppurativa is a global problem. *Br J Dermatol*, 2015;173:1546-1549.
- ZOUBOULIS CC, DEL MARMOL V, MROWIETZ U *et al.* Hidradenitis Suppurativa/ Acne Inversa: Criteria for Diagnosis, Severity Assessment, Classification and Disease Evaluation. *Dermatology*, 2015;231:184-190.
- BENHADOU F, VAN DER ZEE HH, PASCUAL JC *et al.* Pilonidal sinus disease: an intergluteal localization of hidradenitis suppurativa/acne inversa: a cross-sectional study among 2465 patients. *Br J Dermatol*, 2019;181:1198-1206.
- ZOUBOULIS CC, BENHADOU F, BYRD AS *et al.* What causes hidradenitis suppurativa ?-15 years after. *Exp Dermatol*, 2020;29:1154-1170.
- CUENCA-BARRALES C, MONTERO-VÍLCHEZ T, SÁNCHEZ-DÍAZ M *et al.* Intralesional Treatments in Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review. *Dermatology*, 2022:1-8.
- GUILLEM P. La prise en charge chirurgicale de la maladie de Verneuil. *Skin*, 2014;17:17-21.
- EZANNO AC, FOUGEROUSSE AC, GUILLEM P *et al.* The role of negative-pressure wound therapy in the management of axillary hidradenitis suppurativa. *Int Wound J*, 2022;19:802-810.
- INGRAM JR, WOO PN, CHUA SL *et al.* Interventions for hidradenitis suppurativa: a Cochrane systematic review incorporating GRADE assessment of evidence quality. *Br J Dermatol*, 2016;174:970-978.
- CHAWLA S, TOALE C, MORRIS M *et al.* Surgical Management of Hidradenitis Suppurativa: A Narrative Review. *J Clin Aesthet Dermatol*, 2022;15:35-41.
- MANFREDINI M, GARBARINO F, BIGI L *et al.* Hidradenitis Suppurativa: Surgical and Postsurgical Management. *Skin Appendage Disord*, 2020;6:195-201.
- MEHDIZADEH A, HAZEN PG, BECHARA FG *et al.* Recurrence of hidradenitis suppurativa after surgical management: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*, 2015;73:S70-S77.
- SAYLOR DK, BROWNSTONE ND, NAIK HB. Office-Based Surgical Intervention for Hidradenitis Suppurativa (HS): A Focused Review for Dermatologists. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 2020;10: 529-549.
- VAN DER ZEE HH, PRENS EP, BOER J. Deroofing: a tissue-saving surgical technique for the treatment of mild to moderate hidradenitis suppurativa lesions. *J Am Acad Dermatol*, 2010;63:475-480.
- VAN HATTEM S, SPOO JR, HORVATH B *et al.* Surgical treatment of sinuses by deroofing in hidradenitis suppurativa. *Dermatol Surg*, 2012;38:494-497.
- BECHARA FG, PODDA M, PRENS EP *et al.* Efficacy and Safety of Adalimumab in Conjunction With Surgery in Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa: The SHARPS Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg*, 2021;156:1001-1009.
- GUILLEM P, PERAT C, VLAEMINCK-GUILLEM V. Can Adalimumab Reduce the Extent of Hidradenitis Suppurativa Surgery? *JAMA Surg*, 2022.
- BERTOLOTI A, SBIDIAN E, JOIN-LAMBERT O *et al.* Guidelines for the management of hidradenitis suppurativa: recommendations supported by the Centre of Evidence of the French Society of Dermatology. *Br J Dermatol*, 2021; 184:963-965.

L'auteur a déclaré être consultant pour AbbVie, Novartis et UCB Pharma.

## Le dossier – Maladie de Verneuil

# Autres traitements dans la maladie de Verneuil : laser, injections de corticoïdes, spironolactone...

**RÉSUMÉ :** Le niveau de preuve de l'efficacité des lasers est faible, car les études sont peu comparables et les paramètres varient. Le laser CO<sub>2</sub> offre une alternative intéressante à la chirurgie pour la destruction des lésions, les lasers Nd:YAG et Alexandrite pour cibler les follicules pileux. Le laser Nd:YAG en mode épilatoire peut être proposé à visée préventive.

Le niveau de preuve de l'efficacité des injections intralésionnelles de corticoïdes est très faible et un récent essai contrôlé randomisé s'est avéré négatif.

Enfin, le niveau de preuve de l'efficacité de la spironolactone reste également très faible, limité à des séries rétrospectives. Son faible coût et son profil de tolérance en font une option thérapeutique intéressante dans les formes modérées à sévères de maladie de Verneuil, associée à une contraception efficace. Sa prescription peut s'envisager pour les lésions de stade Hurley I, en particulier en cas d'association à une comorbidité avec hyperandrogénie (acné, SOPK, hirsutisme) ou d'échec/efficacité partielle/intolérance des traitements plus conventionnels.



**C. FITE**  
Service de Dermatologie,  
Hôpital Saint-Joseph, PARIS.

L'hétérogénéité clinique de la maladie de Verneuil (MV) nécessite d'avoir recours à des approches variées pour personnaliser au mieux la prise en charge de chaque patient.

### Lasers

L'usage des lasers se développe dans la MV depuis plus de 30 ans. Bien que la revue *Cochrane* [1] confirme leur très faible niveau de preuve, les recommandations américaines et du Centre de preuves en dermatologie de la Société française de dermatologie datant de 2019 positionnent le laser Nd:YAG.

Les différents potentiels offerts par la diversité de lasers disponibles apportent une option thérapeutique supplémentaire. D'autres techniques comme la pho-

tothérapie dynamique, la lumière pulsée et la radiofréquence sont testées.

Nous avons fait le choix de nous concentrer sur les trois techniques laser les plus documentées : le laser CO<sub>2</sub>, le Nd:YAG et l'Alexandrite.

Les lasers utilisés dans la MV visent à diminuer la fréquence des poussées douloureuses par deux moyens distincts :

- réduire le nombre de follicules pileux, glandes sébacées ainsi que la charge bactérienne;
- détruire les lésions fibreuses chroniques.

#### 1. Laser CO<sub>2</sub>

Son indication dans la MV est étudiée depuis 1987 et rapportée dans plusieurs cas et séries rétrospectives.

## I Le dossier – Maladie de Verneuil

Le laser CO<sub>2</sub> représente une alternative à la chirurgie froide, bien qu'il n'existe pas d'étude comparant directement ces deux techniques. En effet, le laser CO<sub>2</sub> offre une bonne épargne tissulaire grâce à la précision d'une exérèse limitée dans de bonnes conditions hémostatiques. Au décours, la cicatrisation dirigée est réputée moins douloureuse et plus satisfaisante que la chirurgie classique.

En fonction de la présentation clinique des lésions (extension, tunnelisation, épaisseur, profondeur), le laser CO<sub>2</sub> s'utilise en mode pulsé ou continu pour le *deroofting*, la vaporisation et/ou la destruction de celles-ci. Ce laser trouve donc davantage d'intérêt dans les lésions de stades Hurley II et III.

Dans l'étude de Dalrymple *et al.* [2], les lésions de 6 patients étaient vaporisées par laser CO<sub>2</sub> sur une profondeur de 3 à 8 mm. Une cicatrisation complète fut obtenue en 3 à 7 semaines. Il n'a pas été observé d'infection, de récurrence sur les sites traités sur une période de suivi de 9 mois à 3 ans. Sherman [3] rapportait

son expérience chez 11 patientes traitées au niveau vulvaire et soulignait son intérêt dans l'épargne tissulaire de cette topographie. Depuis, plusieurs séries ont été rapportées [4-8] avec des taux de récurrence variant entre 1,1 et 29,3 %.

Mikkelsen [8] avait interrogé ses patients à distance du geste: 75,9 % (44/58) déclaraient une nette amélioration et 91 % (53/58) affirmaient qu'ils recommanderaient le laser CO<sub>2</sub> dans cette indication.

Enfin, le laser CO<sub>2</sub> a également été associé à du Nd:YAG. Jain *et al.* [9] ont d'abord détruit les follicules pileux avec le laser Nd:YAG et, 2 semaines plus tard, ont pratiqué un *deroofting* au laser CO<sub>2</sub> chez 9 patients (4 MV et 5 sinus pilonidaux), avec une rémission clinique prolongée de 3 ans.

Dans l'étude randomisée, contrôlée (intra-individuelle) d'Azim [10], le laser Nd:YAG fut utilisé chez 20 patientes stades I ou II bien délimités, en péri-lésionnel et jusqu'à 10 cm autour à visée préventive, associé à un passage de laser

CO<sub>2</sub> fractionné, 4 séances/2 semaines avec moins de récurrence à 3 mois.

Parmi les complications rapportées, on retrouvait peu de risque infectieux, des soins de cicatrisation de plusieurs semaines et des brides (site axillaire [4]).

### 2. Laser Nd:YAG

Le rationnel d'usage de l'épilation laser est étayé par l'hypothèse que la destruction pilaire préviendrait de nouvelles lésions et réduirait l'inflammation des lésions existantes de MV. L'efficacité et la tolérance de ce laser sont étudiées depuis 2009 dans cette indication.

Nous résumons les principales études dans le **tableau I**. L'intervention laser était de 2 passages sur les lésions inflammatoires et 1 passage sur la peau non inflammatoire, toutes les 4-6 semaines. Les paramètres de réglage les plus courants sont présentés dans le **tableau II**.

Les études portant sur l'efficacité du laser Nd:YAG sont globalement posi-

Étude	Méthode	Nb de patients	Efficacité	Tolérance	Biais
Tierney <i>et al.</i> [11], 2009	YAG Long Pulse Prospective Randomisée Contrôlée 3 séances 1/mois Hurley II et III	22	Amélioration score Sartorius 65,3 % (p < 0,01)	Poussées initiales	Antibiothérapie locale Pas de suivi après traitement
Mahmoud <i>et al.</i> [12], 2010	YAG Long Pulse Prospective Randomisée Contrôlée 4 séances Hurley II	22	Amélioration score Sartorius 72,7 % (p < 0,01)	Douleur	Pas de suivi après 6 mois Peroxyde et clindamycine topique
Xu <i>et al.</i> [13], 2011	YAG Long Pulse Prospective Contrôlée Hurley II	19	Amélioration 31,6 % (p < 0,01)		Pas de suivi après 2 mois
Naouri <i>et al.</i> [14], 2021	YAG Long Pulse Prospective Contrôlée Simple aveugle 4 séances 1/6 semaines Hurley I et II	36	Différence significative à 1 mois Pas de différence significative à 3 mois		Multicentrique donc plus grande variété de paramètres du laser ?

**Tableau I:** Études laser Nd:YAG et maladie de Verneuil (adapté des recommandations du Centre de preuves en dermatologie de la Société française de dermatologie).

Phototype	Fluence (J/cm <sup>2</sup> )	Durée de pulse (ms)	Taille du spot (mm)
I-III	40-50	(10 à) 20	10 (-15)
IV-VI	(30) 35-50*	(20 à) 35	10 (-15)

**Tableau II :** Paramètres pour le laser Nd:YAG dans le traitement de la MV, adapté de [15]. \*des fluences trop faibles ne permettent pas d'atteindre l'objectif de destruction pilaire selon Hamzavi *et al.*

tives, mais sur de faibles effectifs et sans évaluation sur le long terme.

L'utilisation du laser épilatoire Nd:YAG à visée épilatoire est recommandée chez les patients Hurley stades II et III [16] et peut être proposée à visée préventive selon le Centre de preuves en dermatologie de la Société française de dermatologie.

### 3. Laser Alexandrite

Depuis 2012, quelques cas cliniques rapportaient l'efficacité du laser Alexandrite. Caractérisé par une longueur d'onde de 755 nm, le laser Alexandrite a un bon coefficient d'absorption par la mélanine du poil. Il produit un faisceau rouge tout en délivrant de la chaleur pour cibler la mélanine et détruire le bulbe des poils.

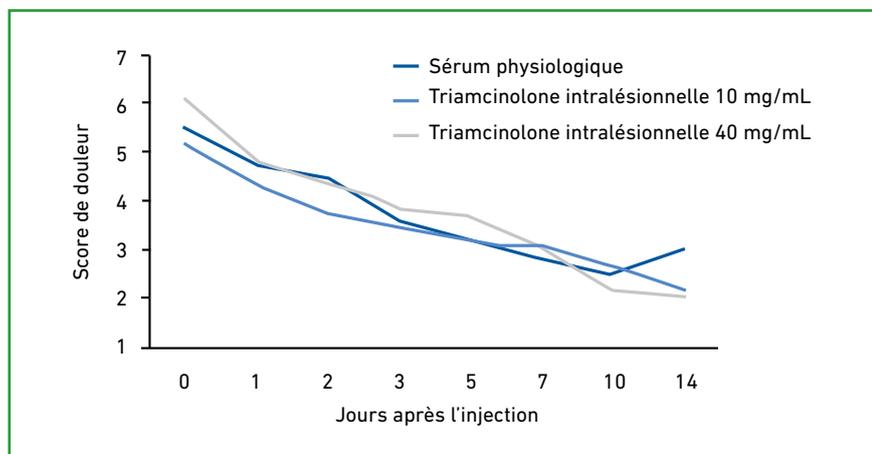
En 2021, l'équipe de Molinelli [17] a conduit la première étude contrôlée, non randomisée, incluant 40 patientes : 20 patientes traitées par 5 séances/6 semaines de laser Alexandrite (spot 20 mm, 5 Hz, 7 J/cm<sup>2</sup>, énergie 10 × 14 surface entre

4500 et 4800 J) et 20 patientes contrôles. L'évaluation aux semaines 15 et 30 trouvait une différence significative en faveur du groupe traité : moins de douleur, un meilleur index de qualité de vie ainsi qu'une diminution du nombre et de la fréquence des poussées.

### Injections intralésionnelles de corticoïdes

Même si les injections intralésionnelles de corticoïdes sont largement répandues en pratique clinique dans certaines équipes afin de soulager les poussées aiguës douloureuses de MV [18], ce rationnel n'est pas soutenu par le seul essai contrôlé randomisé publié en 2019, incluant 67 patients traités par triamcinolone 10 mg/mL ou 40 mg/mL, ou sérum physiologique [19]. Les résultats présentés dans la **figure 1** montrent des évolutions tout à fait superposables quel que soit le bras de traitement.

Le niveau de preuve est insuffisant pour recommander l'injection de corticoïdes



**Fig. 1 :** Évolution de la douleur chez les patientes traitées par triamcinolone 10 mg/mL, 40 mg/mL ou sérum physiologique.

dans les nodules ou abcès de l'HS selon le Centre de preuves en dermatologie de la Société française de dermatologie. Le risque d'atrophie cutanée et d'hypochromie définitive sur phototype foncé est également à considérer.

### ■ Spironolactone

Le statut hormonal participe à la physiopathologie de la maladie de Verneuil. En effet, la maladie de Verneuil s'exprime classiquement après la puberté, associe des poussées prémenstruelles chez la femme [20], s'améliore durant la grossesse puis se dégrade en post-partum. Tous ces éléments concourent à l'hypothèse d'une action hormonale, notamment des androgènes, dans l'évolution de la maladie.

Les glandes apocrines sont riches en récepteurs aux androgènes [21]. Ces derniers jouent un rôle dans la prolifération des kératinocytes folliculaires. L'hypothèse de l'efficacité d'un traitement antiandrogène est donc évoquée très tôt dans la prise en charge de la MV.

Nous nous sommes concentrés sur l'usage de la spironolactone dont la prescription est en augmentation ces dernières années [22]. Prescrite dans diverses affections dermatologiques telles que l'acné, l'hirsutisme ou la chute de cheveux, sa place dans le traitement de la MV reste à préciser.

Il n'existe pas de dose standard recommandée : en pratique, la dose quotidienne varie entre 50 et 150 mg.

En 2019, les recommandations du Centre de preuves de la Société française de dermatologie mentionnent l'étude de Lee [21] publiée en 2015 et concluent que le niveau de preuve de la spironolactone est insuffisant pour la recommander. Cette étude incluait 20 patientes MV traitées par spironolactone 100 mg/jour durant 3 mois. Une réponse était observée chez 88 % des patientes à 3 mois,

## Le dossier – Maladie de Verneuil

mais le traitement n'était en monothérapie que chez 7 patientes (d'autres recevaient minocycline, acétate de cyprotérone, pilules estroprogestatives). Mais peut-être qu'envisager la spironolactone pour les stades I ayant une réponse partielle aux cyclines est une option intéressante ?

Depuis, nous disposons de deux autres séries de cas monocentriques :

>>> En 2019, Golbari *et al.* [23] ont étudié les dossiers des patientes MV traitées par spironolactone entre 2000 et 2017. Sur les 46 dossiers exploitables, la dose moyenne de spironolactone était de 75 mg. Dans des proportions modestes et dans la limite des biais (traitements concomitants), l'amélioration clinique était significative sur la douleur, le nombre de lésions et le HS-PGA (*Physician global assessment for hidradenitis suppurativa*). En revanche, le stade de Hurley et le nombre de tunnels restaient stables.

>>> Une autre étude rétrospective monocentrique analysant les données de 26 patientes était en faveur d'un maximum d'efficacité atteint après 6 à 12 mois de traitement, avec près de 35 % des patientes ayant un DLQI (*Dermatology life quality index*) diminué de > 5 points. 77 % des patientes étaient stade II de Hurley, 15 % (n = 4) étaient stade I et 8 % (n = 2) stade III [24].

Enfin, une étude de très faible effectif identifiait l'intérêt de la combinaison rétinoïdes-spironolactone.

Les principaux effets secondaires de la spironolactone sont l'hypotension, l'hyperkaliémie et la gynécomastie. En cas de prescription à un très jeune âge, on ne connaît pas ses effets sur le développement pubertaire des jeunes adolescentes. Les données de faible risque d'hyperkaliémie chez les femmes jeunes sont en revanche très robustes, issues d'une étude rétrospective menée sur plus de 100 000 patientes. Une surveillance biologique n'est donc pas indispensable [22].

Une contraception efficace devra être associée en raison d'un risque de féminisation du fœtus en cas de grossesse. On ne la prescrit pas chez l'homme.

### BIBLIOGRAPHIE

1. INGRAM JR, WOO PN, CHUA SL *et al.* Interventions for hidradenitis suppurativa. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015;2015:CD010081.
2. DALRYMPLE JC, MONAGHAN JM. Treatment of hidradenitis suppurativa with the carbon dioxide laser. *Br J Surg*, 1987;74:420.
3. SHERMAN AI, REID R. CO<sub>2</sub> laser for suppurative hidradenitis of the vulva. *J Reprod Med*, 1991;36:113-117.
4. MADAN V, HINDLE E, HUSSAIN W *et al.* Outcomes of treatment of nine cases of recalcitrant severe hidradenitis suppurativa with carbon dioxide laser. *Br J Dermatol*, 2008;159:1309-1314.
5. LAPINS J, MARCUSON JA, EMTSTAM L. Surgical treatment of chronic hidradenitis suppurativa: CO<sub>2</sub> laser stripping-secondary intention technique. *Br J Dermatol*, 1994;131:551-556.
6. LAPINS J, SARTORIUS K, EMTSTAM L. Scanner-assisted carbon dioxide laser surgery. *J Am Acad Dermatol*, 2002;47:280-285.
7. HAZEN PG, HAZEN BP. Hidradenitis suppurativa: successful treatment using carbon dioxide laser excision and marsupialization. *Dermatol Surg*, 2010;36:208-213.
8. MIKKELSEN PR, DUFOUR DN, ZARCHI K *et al.* Recurrence rate and patient satisfaction of CO<sub>2</sub> laser evaporation of lesions in patients with hidradenitis suppurativa. *Dermatol Surg*, 2015;41:255-260.
9. JAIN V, JAIN A. Use of lasers for the management of refractory cases of hidradenitis suppurativa and pilonidal sinus. *J Cutan Aesthet Surg*, 2012;5:190-192.
10. ABDEL AZIM AA, SALEM RT, ABDELGHANI R. Combined fractional carbon dioxide laser and long-pulsed neodymium: yttrium-aluminum-garnet (1064 nm) laser in treatment of hidradenitis suppurativa. *Int J Dermatol*, 2018;57:1135-1144.
11. TIERNEY E, MAHMOUD BH, HEXSEL C *et al.* Randomized control trial for the treatment of hidradenitis suppurativa with a neodymium-doped yttrium aluminum garnet laser. *Dermatol Surg*, 2009;35:1188-1198.
12. MAHMOUD BH, TIERNEY E, HEXSEL CL *et al.* Prospective controlled clinical and histopathologic study of hidradenitis suppurativa treated with the long-pulsed neodymium:yttrium-aluminum-garnet laser. *J Am Acad Dermatol*, 2010;62:637-645.
13. XU LY, WRIGHT DR, MAHMOUD BH *et al.* Histopathologic study of hidradenitis suppurativa following long-pulsed 1064-nm Nd:YAG laser treatment. *Arch Dermatol*, 2011;147:21-28.
14. NAOURI M, MARUANI A, LAGRANGE S *et al.* Treatment of hidradenitis suppurativa using a long-pulsed hair removal neodymium:yttrium-aluminum-garnet laser. *J Am Acad Dermatol*, 2021;84:203-205.
15. HAMZAVI IH, GRIFFITH JL, RIYAZ F *et al.* Laser and light-based treatment options for hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*, 2015;73(5 Suppl 1):S78-81.
16. ALIKHAN A, SAYED C, ALAVI A *et al.* North American clinical management guidelines for hidradenitis suppurativa. Part I. *J Am Acad Dermatol*, 2019;81:76-90.
17. MOLINELLI E, SAPIGNI C, SIMONETTI O *et al.* Alexandrite laser as an adjuvant therapy in the management of mild to moderate hidradenitis suppurativa: a controlled prospective clinical study. *J Am Acad Dermatol*, 2021;S0190-9622(21)02801-2.
18. RUS PT, BOER J, PRENS EP *et al.* Intralesional triamcinolone for flares of hidradenitis suppurativa: a case series. *J Am Acad Dermatol*, 2016;75:1151-1155.
19. FAJENBAUM K, CROUSE L, DONG L *et al.* Intralesional Triamcinolone May Not Be Beneficial for Treating Acute Hidradenitis Suppurativa Lesions. *Dermatol Surg*, 2020;46:685-689.
20. COLLIER EK, PRICE KN, GROGAN TR *et al.* Characterizing perimenstrual flares of hidradenitis suppurativa. *Int J Womens Dermatol*, 2020;6:372-376.
21. LEE A, FISCHER G. A case series of 20 women with hidradenitis suppurativa treated with spironolactone. *Australas J Dermatol*, 2015;56:192-196.
22. HORISSIAN M, MACZUGA S, BARBIERI JS *et al.* Trends in the prescribing pattern of spironolactone for acne and hidradenitis suppurativa in adolescents. *J Am Acad Dermatol*, 2021;S0190-9622(21)02961-3.
23. GOLBARI NM, PORTER ML, KIMBALL AB. Antiandrogen therapy with spironolactone for the treatment of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*, 2019;80:114-119.
24. QUINLAN C, KIRBY B, HUGHES R. Spironolactone therapy for hidradenitis suppurativa. *Clin Exp Dermatol*, 2020;45:464-465.

L'auteur a déclaré des liens d'intérêts avec AbbVie, Novartis, UCB (missions de conseil).

## I Le dossier – Maladie de Verneuil

### EN PRATIQUE, ON RETIENDRA

#### Phénotypes de la maladie de Verneuil

- La maladie de Verneuil comporte de grandes variabilités phénotypiques.
- La reproductibilité des différentes classifications est faible.
- Les différents phénotypes décrits ne permettent pas de prédire la réponse aux traitements.
- Elle peut s'associer à un rhumatisme inflammatoire chronique, une maladie inflammatoire chronique de l'intestin, un *pyoderma gangrenosum* syndromique ou à des maladies génétiques.

#### Antibiotiques dans la maladie de Verneuil

- Les traitements antibiotiques constituent le traitement de première intention de l'hidradénite suppurée.
- En cas de forme intermittente (< 4 poussées/an), un traitement abortif (amoxicilline-acide clavulanique ou pristinamycine) est recommandé.
- En cas de poussées  $\geq 4$ /an, un traitement prophylactique (cotrimoxazole ou cyclines) est recommandé.
- En cas de formes réfractaires ou de stade III de Hurley, un traitement par lévofloxacine-clindamycine ou ceftriaxone-métronidazole est proposé sur 3 semaines avant un traitement prophylactique sur 6 mois.

#### Biothérapies et maladie de Verneuil

- L'adalimumab est le seul traitement ayant une AMM et un remboursement pour le traitement de la maladie de Verneuil.
- Plusieurs nouvelles biothérapies (anti-IL17 et anti-IL1 notamment) et petites molécules sont actuellement à l'étude pour le traitement de la maladie de Verneuil.
- La prise en charge de la maladie de Verneuil doit être globale et peut combiner des biothérapies à d'autres traitements systémiques ou à la chirurgie.
- Il existe probablement une fenêtre d'opportunité de traitement pour réduire le risque d'évolution vers des lésions sévères qui ne pourront, elles, être traitées que chirurgicalement.

#### La chirurgie: quand? pour qui?

- L'incision-drainage est le moyen le plus rapidement efficace pour soulager la douleur d'un abcès hyperalgique. Sa réalisation pratique doit être réfléchiée et standardisée et le caractère inéluctable de la récurrence expliqué.
- La technique de référence est l'excision complète latéralement et en profondeur de la peau atteinte. Elle peut être limitée (une lésion unique) ou large (lésions coalescentes), comprenant une marge de sécurité périlésionnelle.
- Le *deroofting* (ablation du toit d'une fistule) est une alternative intéressante pour les petites lésions.



## Revue générale

# Comment initier un traitement par le méthotrexate en ville ?

**RÉSUMÉ :** Le méthotrexate (MTX) est une molécule indispensable en dermatologie pour la prise en charge des pathologies inflammatoires cutanées. Sa tolérance est bonne après un bilan adapté et une surveillance clinico-biologique régulière. Son efficacité est également correcte en comparaison avec d'autres molécules. Enfin, son faible impact économique n'est pas à négliger. En d'autres termes, n'ayons plus peur du méthotrexate !



**M. PERRUSSET**  
Service de Dermatologie, CHU de RENNES.

Initialement utilisé comme antiprolifératif dans le traitement de la leucémie en 1948, le méthotrexate (MTX) a permis la première guérison d'un choriocarcinome en 1963 mais garde cependant une mauvaise réputation liée à son efficacité en chimiothérapie. Dès 1951, Gubner confirme l'activité anti-inflammatoire du méthotrexate lorsqu'il est utilisé à faibles doses pour la polyarthrite rhumatoïde et le psoriasis. En 2001, il est préconisé dans de nombreuses autres indications, du lupus à la dermatite atopique en passant par la sarcoïdose.

Bien que son efficacité soit connue, les cliniciens ont toujours eu une certaine appréhension concernant sa tolérance, tant sur le plan hématologique qu'hépatique ou pulmonaire.

L'administration se fait *per os*, par voie intraveineuse (IV) ou intramusculaire (IM). L'absorption digestive est incomplète pour des doses à partir de 15 mg. Le méthotrexate se lie à 50 % aux protéines plasmatiques (il faut se méfier chez les dénutris). Certains médicaments comme les sulfonamides présentent des interactions importantes et néfastes pour l'individu en augmentant la fraction libre de la molécule. La caféine bloque l'effet anti-inflammatoire du méthotrexate car il s'agit d'un antagoniste non sélectif du récepteur à l'adénosine.

Le métabolisme du méthotrexate se fait au niveau hépatique en 7-hydroxyméthotrexate puis il est éliminé par le rein au niveau du tube proximal.

Le mode d'action du méthotrexate provient d'une similitude de structure avec l'acide folique. Le méthotrexate a une affinité enzymatique plus élevée pour les récepteurs que l'acide folique. C'est un antifolate par compétition. Ce mécanisme d'action cible plusieurs niveaux : oncologique, antiprolifératif et immunosuppresseur lié au métabolisme de l'acide folique et anti-inflammatoire par son action sur l'adénosine.

Le méthotrexate reste le pilier du traitement du psoriasis modéré à sévère depuis sa première utilisation, il y a plus d'un demi-siècle. Au fil des ans, son efficacité, son faible coût et sa relative facilité d'administration ont contribué à en faire un médicament de choix dans la gestion du psoriasis modéré à sévère. La Haute Autorité de santé (HAS) a confirmé son état lors d'une dernière mise au point avant d'utiliser les biothérapies.

### Les craintes des prescripteurs

#### 1. Risque hépatique

On peut distinguer la toxicité aiguë, très rare mais rapidement dépistée par le

## Revue générale

contrôle des transaminases, de la toxicité chronique fibrosante. Le recul est aujourd'hui néanmoins suffisant et la plupart des études actuelles excluent le rôle direct du méthotrexate dans sa genèse. Le risque dépend davantage du terrain : maladie métabolique associant excès pondéral, hypertension artérielle (HTA), diabète et dyslipidémie responsable de la stéatose hépatique non alcoolique (NASH).

Les notions de dose cumulée ne sont plus des critères conduisant à demander des examens invasifs tels que la ponction biopsie hépatique (PBH).

Dans les articles anciens qui incriminaient la responsabilité du méthotrexate dans le développement de la fibrose-cirrhose, la consommation d'alcool, le syndrome métabolique et les hépatites virales n'étaient pas prises en compte. Par ailleurs, histologiquement, les lésions sont non spécifiques pour la stéatose hépatique. Enfin, il existe une grande variabilité selon les maladies, le risque variant de 7,5 % pour le psoriasis à 2,5 % pour la polyarthrite rhumatoïde.

En 2014, une méta-analyse montre que le risque global de développer une fibrose est de 0,09 (avec un intervalle de confiance [IC] de 95 %) et de 0,04 pour une cirrhose, et ce risque n'est pas corrélé à la dose cumulative. En 2017, une étude de van den Reek *et al.* [1] renforce une nouvelle fois l'idée selon laquelle les mesures non invasives de la fibrose hépatique au méthotrexate, notamment la mesure du PIIINP (procollagène de type III), doivent se substituer aux biopsies dont les indications sont exceptionnelles.

La stéatopathie alcoolique ou non alcoolique reste le principal facteur de risque de fibrose sous MTX, ce qui explique le risque augmenté en cas de comorbidité présentant une association préférentielle avec la stéatose, comme un IMC élevé et la présence d'un syndrome métabolique. Cela confirme les données d'études précédentes déjà publiées sur le sujet,

notamment celles d'équipes d'hépatologues français qui ont joué un rôle pionnier sur ce sujet [2].

### 2. Risque pulmonaire

Le risque pulmonaire est rare. La pneumopathie interstitielle aiguë est grave, mais exceptionnelle, et se voit en priorité chez les patients suivis pour une polyarthrite rhumatoïde.

La pneumopathie interstitielle chronique peut être aggravée ou induite par différents traitements tels que le MTX, le léflunomide, l'azathioprine, le tocilizumab, le rituximab et les anti-TNF $\alpha$ .

### 3. Risque rénal

Le risque rénal existe pour les fortes doses, supérieures à 500 mg/m<sup>2</sup>. Il est lié à la cristallisation du méthotrexate dans la lumière tubulaire. Chez les patients âgés ou ayant une pathologie cardiovasculaire, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), le méthotrexate et le tofacitinib doivent être ajustés ou évités.

### 4. Risque infectieux

En ce qui concerne le risque infectieux, notamment lié au SARS-CoV-2, différentes études ont démontré qu'il n'y a pas d'incidence accrue de COVID-19 sévère chez les patients atteints de psoriasis recevant des traitements systémiques

ou biologiques pendant la période d'initiation ou en période d'entretien.

### Méthotrexate et procréation

La procréation est un sujet très important pour nos patients souffrant de psoriasis. Le traitement permet d'améliorer leur relationnel et contribue au retour à la vie normale. Cependant, le méthotrexate peut induire des malformations s'il est pris entre la 5<sup>e</sup> et la 8<sup>e</sup> semaine, conduisant à un avortement durant le premier trimestre.

Les patientes doivent arrêter le méthotrexate 1 mois avant d'envisager une grossesse. Chez l'homme, il est préférable d'attendre un cycle de spermatogenèse (72 j), soit 3 mois, par sécurité.

Le risque de développer un cancer dépend davantage du terrain et des habitudes de vie (alcool, tabac) et des antécédents thérapeutiques (PUVA, ciclosporine et azathioprine qui augmentent le risque).

### Quel bilan avant un traitement par méthotrexate ?

Avant d'initier un traitement par méthotrexate, il convient de réaliser le bilan suivant :

- évaluation de la consommation d'alcool ;
- poids, taille et calcul de l'IMC ;

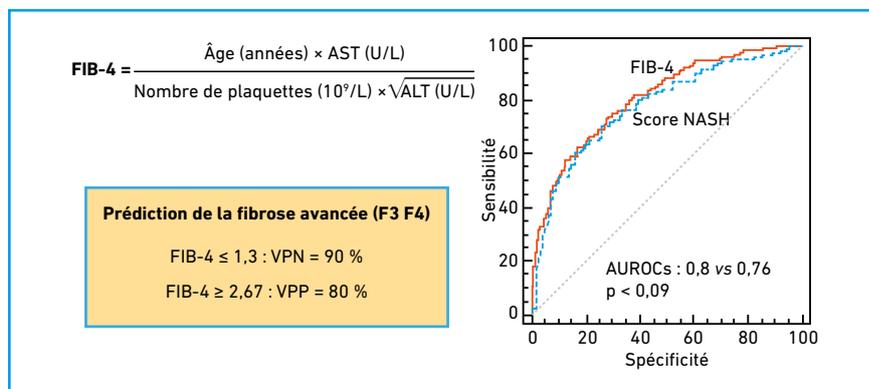


Fig. 1 : FIB-4 : une technique non invasive simple pour détecter la fibrose avancée.

- bilan biologique : NFS plaquettes, CRP, électrophorèse des protéides ;
- sérologies virales : hépatite A, B, C et HIV ;
- créatininémie et clearance ;
- bilan hépatique ;
- procollagène III ;
- calcul du FIB-4 (**fig. 1**) ;
- TPHA (test de dépistage de la syphilis) ;
- ferritinémie ;
- radio pulmonaire
- QuantiFERON ;
- bêta-HCG.

### ■ Contre-indications

Les contre-indications à l'emploi du méthotrexate sont les suivantes :

- insuffisance rénale sévère (DFG < 20 mL/min, hémodialyse) ;
- hépatites virales non contrôlées ;
- insuffisance hépatique ;
- alcoolisme ;
- anomalies hématologiques sévères ;
- infections non contrôlées ;
- grossesse et allaitement ;
- vaccination récente par un vaccin vivant.

### ■ Suivi du patient

Pour le suivi du patient, on détermine deux sous-groupes dermatologiques : groupe à risque de toxicité hépatique (**tableau I**) et groupe non à risque :

#### ● Suivi biologique régulier :

- calcul du FIB-4 ;

- Groupe à toxicité hépatique
- Alcool
- Anomalies persistantes du bilan hépatique
- VHB, VHC
- ATCD familiaux de maladie hépatique
- DNID, obésité, hyperlipémie
- Carence en folates
- Médicaments hépatotoxiques

**Tableau I :** Groupe à toxicité hépatique. DNID : diabète non insulino-dépendant ; VHB : virus de l'hépatite B ; VHC : virus de l'hépatite C ; ATCD : antécédents.

- en cas de dose cumulée > 1,5 g de MTX ;
- soit mesure PIIINP tous les 12 mois ;
- si élévation sur 2 prélèvements consé-

- cutifs à 3 mois : avis hépatologique ;
- FibroScan (**tableau II**) et/ou FibroTest 1 fois par an si disponible (**fig. 2** et **tableau III**).

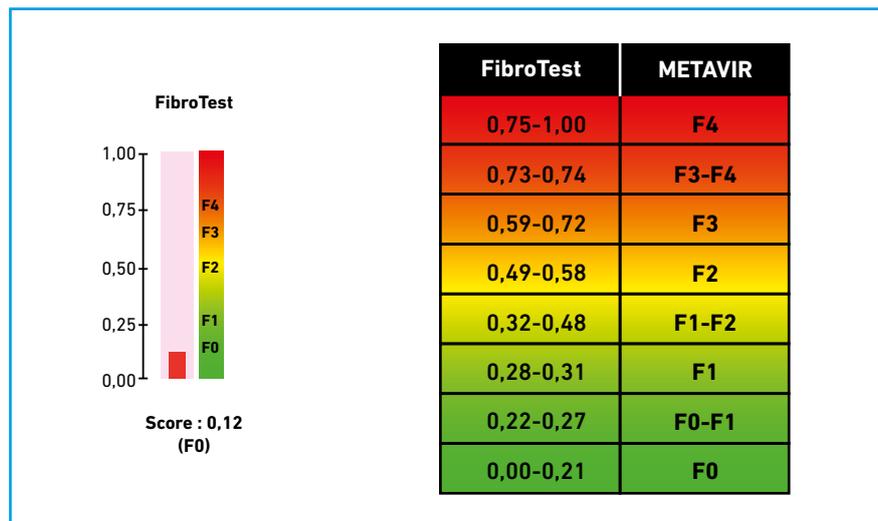
#### Élastographie impulsionnelle ultrasonore

- Application cutanée d'une sonde à ultrasons en regard du foie dans un espace intercostal (patient en décubitus dorsal)
- Mesure par ultrasons de la vitesse de propagation dans le foie d'une onde mécanique qui permet d'estimer un coefficient d'élasticité (liée à la dureté de l'organe)

#### Pour quels patients ?

- Score validé dans la fibrose/cirrhose liée à l'hépatite C
- Acte à ne pas réaliser chez les patients :
  - avec un espace intercostal étroit
  - avec une épaisseur pariétale excessive en regard du foie
- Résultats non utilisables en cas d'obésité

**Tableau II :** FibroScan (ANAES, méthode d'évaluation non invasive de la fibrose/cirrhose hépatique, décembre 2006).



**Fig. 2 :** Le FibroTest.

#### Index de fibrose qui combine le dosage dans le sang de 5 marqueurs indirects de fibrose, avec un ajustement selon l'âge et le sexe

- Alpha2-macroglobuline
- Haptoglobine
- Apolipoprotéine A1
- Bilirubine totale
- Gamma-glutamyl transpeptidase (algorithme permettant l'obtention du résultat, non disponible, protégé par un brevet)

#### Pour quels patients ?

- Score validé dans la fibrose/cirrhose liée à l'hépatite virale chronique C
- Ne pas réaliser en cas de pathologie intercurrente : syndrome inflammatoire, hémolyse, syndrome de Gilbert, prise de médicaments susceptibles d'entraîner une hyperbilirubinémie

**Tableau III :** FibroTest (ANAES, méthode d'évaluation non invasive de la fibrose/cirrhose hépatique, décembre 2006).

## Revue générale

### POINTS FORTS

- Rôle anti-inflammatoire.
- Bonne tolérance biologique, en particulier hépatique.
- De suivi simple.
- AMM pour le psoriasis et le lymphome épidermotrope.

#### ● Si patients à haut risque de fibrose :

- suivi biologique régulier ;
- calcul du FIB-4 ;
- dosage PIIINP tous les 6 mois ;
- FibroScan et/ou FibroTest tous les ans ;
- consultation hépatologique annuelle.

tenir des résultats valables tant du point de vue de l'efficacité que de la tolérance, comme le démontre une méta-analyse du Dr Émilie Sbidian [3].

### Conclusion

Déterminer le terrain permet de prescrire en toute sécurité le méthotrexate et d'ob-

with psoriasis: daily practice use and clinical implications. *Br J Dermatol*, 2017;177:1454-1457.

2. LAHARIE D, SENESCHAL J, SCHAEVERBEKE T *et al.* Assessment of liver fibrosis with transient elastography and FibroTest in patients treated with methotrexate for chronic inflammatory diseases: a case-control study. *J Hepatol*, 2010;53:1035-1040.
3. SBIDIAN E, CHAIMANI A, AFACH S *et al.* Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020;1:CD011535.

### BIBLIOGRAPHIE

1. VANDENREEKJMPA, MENTING SP, JANSSEN WWL *et al.* Procollagen-3 N-terminal peptide measurements for the detection of liver fibrosis in methotrexate-treated patients

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants : AbbVie, Pfizer, LEO Pharma, Lilly, Janssen, Medac, UCB, Sanofi, Novartis, Pierre Fabre (orateur, investigateur, congrès).

### Poteligeo (mogamulizumab) : un SMR important et une ASMR IV

Le laboratoire Kyowa Kirin Pharma annonce l'inscription sur la liste en sus (publiée au *Journal officiel* le 17 mars 2022) de Poteligeo, première thérapie ciblée indiquée dans le traitement des patients adultes ayant un mycosis fongoïde (MF) ou un syndrome de Sézary (SS), après échec d'au moins un traitement systémique.

Au sein des établissements de santé, la liste en sus est un nouveau dispositif de financement dérogatoire qui permet la prise en charge par l'Assurance Maladie de spécialités pharmaceutiques hospitalières innovantes telles que Poteligeo, en sus des tarifs d'hospitalisation, sous certaines conditions d'éligibilité.

Avec une parution de l'inscription de Poteligeo sur la liste en sus au *Journal officiel* le 17/03/2022, celui-ci fait partie des premiers médicaments d'ASMR IV à bénéficier de cette nouvelle réforme. Poteligeo est désormais pris en charge en totalité par l'Assurance Maladie.

J.N.

D'après un communiqué du laboratoire Kyowa Kirin Pharma

## ■ Peau et médecine légale

# Attention à ne pas être M. Jourdain et prescrire hors AMM sans le savoir !

→ **S. KORNFELD-LECANU**

Service de Dermatologie,  
Institut Arthur Vernes, PARIS.

### ■ Cas clinique

Une patiente antillaise était suivie par un dermatologue depuis des années pour de l'acné et une alopécie du cuir chevelu.

Concernant l'acné de la patiente, le dermatologue, après échec des traitements habituels, a prescrit du Curacné. Ce médicament était prescrit à plusieurs reprises avec un suivi chaotique.

L'alopécie était initialement diffuse, située plutôt en lisière de cuir chevelu, traitée par le dermatologue avec du Minoxidil 2 %, du fer et des vitamines B. Une poussée inflammatoire est ensuite survenue au niveau du cuir chevelu et a été traitée avec succès avec Clarelux et amoxicilline *per os* (pas de diagnostic établi pour cette poussée par le dermatologue à l'époque).

Au fil des années, le dermatologue notait un cuir chevelu clairsemé et prescrivait à nouveau un dermocorticoïde puissant en local.

Enfin, le dermatologue notait dans son observation des plaques dégarnies aux tempes persistantes malgré le traitement local (Minoxidil puis Neoptide lotion, puis Clarelux crème).

La patiente était très demandeuse d'un traitement plus efficace car très gênée, le dermatologue lui a proposé du Kenacort injectable dans l'hypothèse d'une pelade. 48 heures après la décision du Kenacort, la patiente est revenue et

l'injection intralésionnelle de Kenacort 40 mg au niveau des deux plaques temporales a été effectuée. À la suite de l'injection la patiente n'a plus revu le dermatologue.

La patiente s'est plainte de douleurs insomniantes survenues dans la nuit post-injection. Elle a signalé une chute secondaire des cheveux dans les zones injectées environ 1 mois après l'injection mais une repousse secondaire avec normalisation est survenue 6 mois après l'unique injection de Kenacort.

### ■ Griets et doléances de la patiente

#### 1. Griets

La patiente avait beaucoup de griets à l'égard du dermatologue. En plus d'une action judiciaire, elle a déposé une plainte ordinale à l'encontre du dermatologue. Elle lui reprochait son manque d'empathie, sa non-disponibilité et surtout un défaut d'information de l'utilisation hors AMM du Kenacort. Le dermatologue ignorait en fait que le Kenacort n'avait pas l'AMM pour les pelades rebelles car en pratique courante il est utilisé par la plupart des experts du cuir chevelu. Il n'était donc pas en mesure de lui délivrer la bonne information, ne l'ayant pas lui-même.

#### 2. Doléances

La patiente se plaignait de céphalées post-injection, d'hypertonie oculaire (pour laquelle l'expert était dubitatif) et de dépression.

### ■ Discussion médico-légale

Il existe une difficulté du diagnostic des alopécies chez les patients antillais.

Le diagnostic posé par le dermatologue au moment de l'injection de Kenacort était celui de pelade (difficile à vérifier sans photos de l'époque et avec régression des lésions du cuir chevelu). Le diagnostic de pelade en regard de l'évolution réversible était compatible, il ne s'agissait pas d'une alopécie cicatricielle. Il est probable que l'alopécie chronique de la patiente soit une alopécie marginale compte tenu de la topographie et de l'évolution.

L'expert ne critique pas la prise en charge du dermatologue qui, selon lui, est conforme aux pratiques actuelles. En revanche, il y a défaut d'information manifeste car le dermatologue n'a pas prévenu de l'indication hors AMM du Kenacort pour la pelade.

Le dermatologue est donc fautif au niveau médico-légal. Toutefois, les postes de préjudices seront faibles car il n'y a aucun dommage définitif imputable.

### ■ Commentaire

Ce cas clinique doit nous inciter à être vigilants quant à nos éventuelles prescriptions hors AMM. Le dermatologue bénéficie d'une liberté de prescription (article L162-2 du code de la Sécurité sociale). La prescription hors AMM est possible en l'absence d'alternative thérapeutique et afin d'améliorer l'état de santé du patient.

## I Peau et médecine légale

Nos obligations sont renforcées si la prescription s'effectue hors AMM. Il existe une obligation d'information renforcée auprès du patient : non-conformité par rapport à l'AMM, risques/bénéfices du médicament et non-remboursement par l'Assurance Maladie.

Nous devons :

- noter la mention hors AMM sur l'ordonnance du patient ;
- tracer dans le dossier médical que le patient est informé de la prescription hors AMM et noter les raisons qui ont motivé ce choix (souvent pas d'alternative thérapeutique).

### POUR EN SAVOIR PLUS :

- Fiche pratique : La prescription et délivrance de médicaments hors AMM. Conseil national de l'Ordre des médecins-Conseil national de l'Ordre des pharmaciens. Septembre 2020.
- DEBARRE JM. Prescription de médicaments hors autorisation de mise sur le marché (AMM) : fondements, limites, nécessités et responsabilités. Thèse de droit soutenue par le Dr Debarre (dermatologue) le 30 mars 2016 à la Faculté de droit de Rennes 1 sous la direction du Professeur Cristina Corgas-Bernard. LEH Editions, 2017.
- BOUVENOT G, JUILLET Y, SAINT-PIERRE A *et al.* Les prescriptions hors AMM en France. Une clarification est indispensable. *Bull Acad Nat Med*, 2018;202:1749-1782.

- PICARD D, CARVALHO P, BONNAVIA C *et al.* Évaluation des prescriptions hors AMM en dermatologie. *Ann Dermatol Venereol*, 2003;130:507-510.
- MAHÉ E, CORGIBET F, MACCARI F *et al.* Prescriptions hors AMM dans le psoriasis de l'enfant. *Ann Dermatol Venereol*, 2020;147:429-438.
- Revuz J. Éditorial. Les prescriptions hors AMM. De la créativité à la rigueur. *Ann Dermatol Venereol*, 2004;131:761-763.

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

### Anifrolumab dans le LES

AstraZeneca annonce l'obtention d'une AMM européenne pour Saphnelo (anifrolumab), en traitement additionnel chez les patients adultes atteints d'un lupus érythémateux systémique (LES) modéré à sévère, actif, avec présence d'auto-anticorps malgré un traitement standard.

Il s'agit du premier traitement de sa catégorie (antagoniste du récepteur de l'interféron de type I) qui bloque l'activité de l'interféron de type I, un médiateur central de la physiopathologie du LES.

L'approbation de la Commission européenne est basée sur les données d'efficacité et de tolérance du programme de développement clinique de Saphnelo, y compris deux essais de phase III TULIP et l'essai de phase II MUSE.

J.N.

D'après un communiqué du laboratoire AstraZeneca

# LA CONFIANCE QUI SE VOIT



DP 21 08 - 20/10/66151519/PM/002

**meto**  
**/ject**® STYLO  
méthotrexate 50 mg/ml

**1<sup>er</sup> stylo\* injecteur en sous-cutané avec  
une gamme exclusive de 10 dosages<sup>1</sup>**

METOJECT® solution injectable en stylo prérempli à une concentration de 50 mg/ml (7,5 mg/0,15 ml ; 10 mg/0,20 ml ; 12,5mg/0,25 ml ; 15 mg/0,30 ml ; 17,5 mg/0,35 ml ; 20 mg/0,40 ml ; 22,5 mg/0,45 ml ; 25 mg/0,50 ml ; 27,5 mg/0,55 ml ; 30 mg/0,60 ml) est indiqué dans le traitement des formes modérées à sévères du psoriasis chez les patients adultes candidats à un traitement systémique.

Liste I. Remb. Séc.Soc. à 65 %. Agréé coll.

**medac**



\* Ayant obtenu l'AMM en 2015<sup>1</sup>

1. Résumé des caractéristiques du produit METOJECT® solution injectable en stylo prérempli  
Avant de prescrire, consultez la place dans la stratégie thérapeutique sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

Pour une information complète, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit sur la base de données publique du médicament en flashant ce QR Code ou directement sur le site Internet : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

Information médicale/Pharmacovigilance/  
Réclamations qualité : [infomed@medac.fr](mailto:infomed@medac.fr)

SAS au capital de 40 000 euros - RCS LYON 530 641 042  
23 rue Pierre Gilles de Gennes 69007 LYON + 33 (0)4 37 66 14 70 - [www.medac.fr](http://www.medac.fr)

## I Micronutrition et médecine fonctionnelle

# Déficit en sérotonine : avez-vous des pulsions sucrées en fin de journée ?



**S. BÉCHAUX**  
Dermatologue, THONON-LES-BAINS.

La sérotonine est un neurotransmetteur considéré comme une neurohormone. C'est l'hormone du bonheur qui procure détente et sérénité, avec une régulation positive de l'humeur. Elle permet l'apprentissage de la mémoire et la gestion de la douleur. Mais c'est aussi "un frein" avec une inhibition de l'action par rapport à la dopamine, qui est "le démarreur" avec l'initiation de l'action [1].

De nombreuses dermatoses sont aggravées par le stress (acné, dermite séborrhéique, psoriasis, rosacée, urticaire, prurigo nodulaire, chute de cheveux...), pendant que la dermatose elle-même majore le stress. C'est un cercle vicieux pour lequel la médecine nutritionnelle et fonctionnelle apporte des solutions efficaces, à condition de comprendre à la fois les mécanismes qui détournent le tryptophane (Trp), précurseur de la sérotonine, vers d'autres voies métaboliques et les multiples carences fonction-

nelles qui sont à l'origine de ce déficit en sérotonine, si fréquent de nos jours. Une prise en charge existe pour aider nos patients en *burn out* ou en dépression.

### ■ Sérotonine : biochimie et rôles

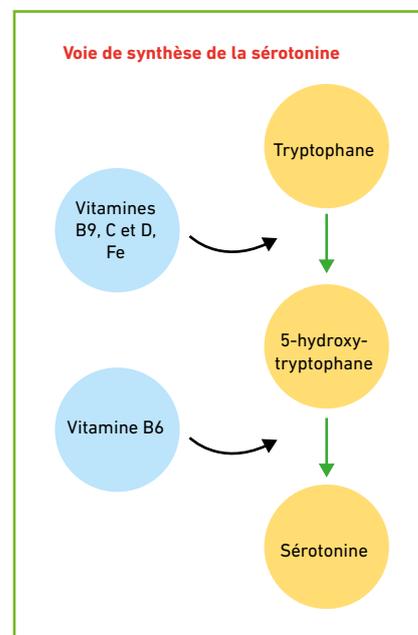
#### 1. Rappels biochimiques

##### >>> Biosynthèse

La sérotonine ou 5-hydroxytryptamine (5-HT) est un neurotransmetteur (NT) inhibiteur qui fait partie des indolamines. Elle est elle-même le précurseur de la mélatonine.

Elle est synthétisée à 95 % par les cellules entérochromaffines de l'intestin et les neurones sérotoninergiques à partir du Trp, acide aminé (AA) essentiel apporté par les protéines de l'alimentation. Le Trp représente 1 % des AA, il est rare et fragile. Une fois dans le sang, la sérotonine peut être stockée dans les plaquettes, dans lesquelles se trouvent des niveaux élevés de transporteur de la sérotonine (SERT). Le SERT absorbe la 5-HT dans les cellules, où elle peut être stockée ou dégradée. La fonction SERT est la clé pour réguler la disponibilité de la 5-HT et par conséquent sa signalisation. Seul le Trp passe la barrière hématoencéphalique (BHE) pour fabriquer 5 % de la sérotonine dans le cerveau [2-4].

Le Trp se transforme, sous l'action de la tryptophane hydroxylase, en 5-hydroxytryptophane (5-HTP). Cette enzyme est inductible : sa production est liée, de façon proportionnelle, à l'apport de Trp. Elle nécessite comme cofacteurs



**Fig. 1 :** Synthèse de la sérotonine.

de l'oxygène, du fer, du cuivre et les vitamines B3, B9, C et D (**fig. 1**). Ensuite, le 5-HTP se transforme en sérotonine sous l'action d'une décarboxylase des AA aromatiques, qui nécessite des vitamines B6, B2, du magnésium et du zinc. Elle active des neurones postsynaptiques sérotoninergiques, inhibiteurs. La famille des récepteurs au 5-HT sont au nombre de 7 avec des sous-types (5-HT1-7). Puis une réaction de méthylation intervient (transfert d'un groupement méthyl CH3) pour la synthèse de la mélatonine dans la glande pinéale, en présence de méthionine et de vitamines B6, B9 et B12.

##### >>> Dégradation

Sous l'action d'une monoamine oxydase de type A (MAO-A), la sérotonine se transforme en acide 5-hydroxyindo-

lacétique (5-HIAA) dont 90 % seront recapturés par le neurone présynaptique, les 10 % restants étant éliminés dans les urines.

## 2. Rôles de la sérotonine

C'est l'hormone du bonheur, impliquée dans l'humeur et la mémoire, dans la régulation du comportement, dans l'équilibre émotionnel et les pulsions. Elle participe à l'interruption de l'action, aux circuits d'évitement (punition, douleur, souffrance), à la thermorégulation, à la faim/satiété, à la régulation du cycle veille/sommeil ; elle induit le sommeil en tant que précurseur de la mélatonine. Ainsi, lors d'un déficit en sérotonine, des troubles de l'endormissement et du sommeil seront présents car la mélatonine ne pourra pas être synthétisée en quantité suffisante au moment de l'interruption de la lumière [3].

Par ailleurs, la sérotonine intervient dans les fonctions respiratoire, vasculaire et immunitaire comme médiateur. Sur le plan digestif, c'est un modulateur de la sécrétion gastro-intestinale et de l'absorption [4].

## 3. Dépression

La dépression, la démence et l'anxiété sont liées à des anomalies fonctionnelles des neurones sérotoninergiques. La dépression est actuellement reconnue comme une neuro-inflammation médiée par des cytokines pro-inflammatoires (IL1, IL6, TNF alpha) de la microglie qui altèrent l'activité des NT [5]. La sérotonine aurait un rôle important dans le maintien de la microglie dans un état de repos, de surveillance et anti-inflammatoire.

À noter : pour que les antidépresseurs de la classe des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine fonctionnent, il faut avoir un taux de vitamine B9 optimal, de la sérotonine dans les vésicules présynaptiques et des membranes cellulaires fluides (grâce à une teneur en oméga-3 optimale).

## Signes cliniques évocateurs de déficit

Des questionnaires de symptômes à remplir par le patient permettent d'évaluer ce qu'il ressent de manière subjective : êtes-vous irritable, impatient, agressif, dépressif, susceptible, d'humeur changeante ? Êtes-vous attiré par le sucré ou le chocolat en fin de journée ? Avez-vous des comportements addictifs (tabac, alcool, grignotage, sport intensif, achats compulsifs) ? Avez-vous des difficultés d'endormissement ? Êtes-vous vulnérable au stress ? Autant de questions qui vous mettront sur la voie d'un déficit clinique en sérotonine [6].

### 1. Déficit en sérotonine

Le déficit est associé à la tristesse, voire à la dépression et au mal-être avec tendance à l'irritabilité en fin de journée, à des troubles de l'humeur jusqu'à la colère et à l'agressivité, à de l'impatience, à des difficultés à prendre du recul, à une intolérance à la frustration, à des

tendances addictives avec des compulsions sucrées en fin d'après-midi et à une baisse des compétences cognitives. Des taux très bas en 5-HT sont associés aux formes violentes de suicide [2].

Ce déficit impacte la synthèse de la mélatonine. Sont souvent associées des difficultés à l'endormissement et les insomnies de début de nuit (2-3 h du matin).

### 2. Excès de sérotonine

En cas d'excès, on constate une perte de joie de vivre, de l'initiative, un frein à l'action, une tendance au surcontrôle en cas de *burn out*, la peur de mal faire, de l'échec, de l'anxiété, une confusion, une inquiétude avec des troubles phobiques et de panique, des pulsions alimentaires, de la boulimie, des idées obsessionnelles et compulsives, une asthénie et enfin des céphalées. De plus, il existe une interdépendance entre les NT (dopamine, noradrénaline et sérotonine) : tout déficit d'un des NT aura des répercussions sur l'humeur (**fig. 2**).

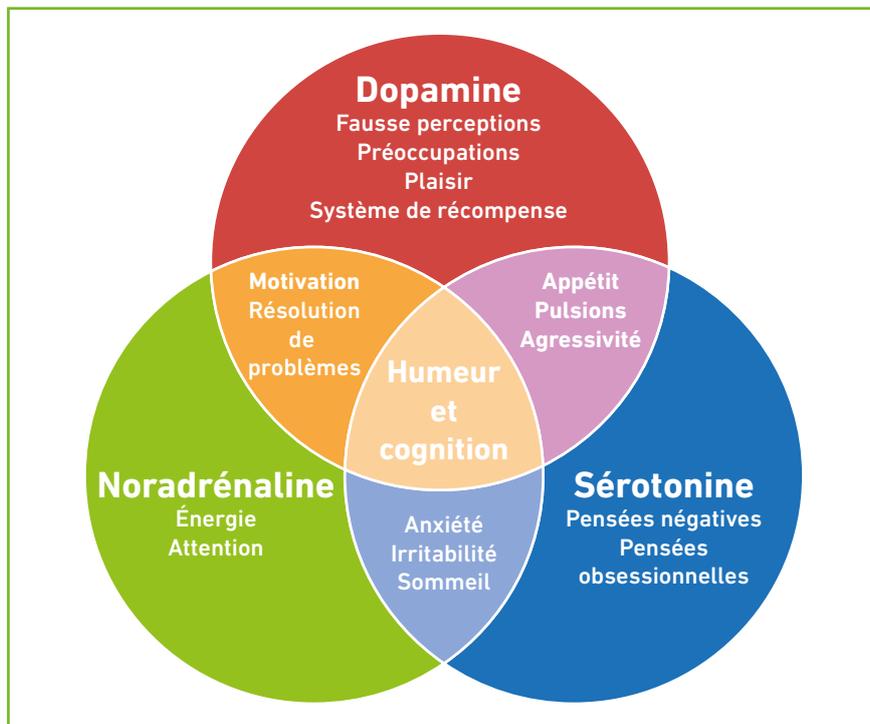


Fig. 2 : Interdépendance des neuromédiateurs.

# Micronutrition et médecine fonctionnelle

## Origines d'un déficit en sérotonine

### 1. Déficit en précurseurs métaboliques

#### >>> Lié à une carence d'apport en Trp

Par une alimentation déséquilibrée, un régime végétalien ou végan (voir plus loin les sources alimentaires).

#### >>> Pour le passage de la barrière intestinale

L'assimilation est diminuée s'il y a une carence en Trp, fer, magnésium et acides gras polyinsaturés oméga-3.

#### >>> Pour le passage de la barrière hématoencéphalique

La sérotonine ne passe pas la BHE : sa synthèse dans le cerveau dépend de la quantité de Trp qui y pénètre. Pour augmenter la biodisponibilité du Trp dans le cerveau, il faut accompagner les protéines du matin de glucides à indice glycémique (IG) bas. En effet, l'insuline sécrétée à très faible dose va permettre l'entrée des 19 autres AA dans les mus-

cles, laissant le Trp dans le sang qui pourra alors pénétrer seul dans le cerveau pour être transformé en sérotonine à forte concentration [3]. Par ailleurs, des acides aminés neutres (AAN : phénylalanine, tyrosine, leucine, valine et isoleucine) sont aussi en compétition au niveau de la BHE car ils ont le même transporteur. L'idéal est d'avoir un bon rapport Trp/AAN (ce que l'on trouve dans la lactoglobuline ou petit-lait *Pro Whey*).

### 2. Déficit de synthèse

#### >>> Par carence en cofacteurs

De nombreux cofacteurs sont nécessaires aux réactions enzymatiques pour la synthèse de la sérotonine à partir du Trp : les vitamines B, le magnésium, le fer, le zinc...

#### >>> Par excès de cortisol cérébral

En cas de stress chronique, l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien fait intervenir en parallèle les NT et les hormones. Lors de la phase de résistance, la sérotonine augmente pour faire face et appuyer "sur le frein" mais, lorsque le stress perdure et se chronicise, on rentre

dans la phase d'épuisement. Après une forte augmentation du cortisol pendant le *burn in*, survient le *burn out* avec les glandes surrénales épuisées, ayant pour conséquences une baisse du cortisol, du magnésium, de la dopamine et de la sérotonine (**fig. 3**).

### 3. Autres situations de détournement du Trp

#### >>> En cas d'hypochlorhydrie

L'acide chlorhydrique de l'estomac permet d'activer la pepsine en pepsinogène. En cas d'hypochlorhydrie, la source de Trp est diminuée car les polypeptides ne pourront pas être hydrolysés en AA par le pepsinogène.

#### >>> En cas d'inflammation systémique de bas grade

Les cytokines inflammatoires dévient le Trp par l'activation d'une enzyme, l'indoléamine 2,3-dioxygénase (IDO), qui convertit le Trp en kynurénine puis en acide quinolinique, un antagoniste du récepteur NMDA (**fig. 4**). Cela réduit la biodisponibilité du Trp pour la synthèse

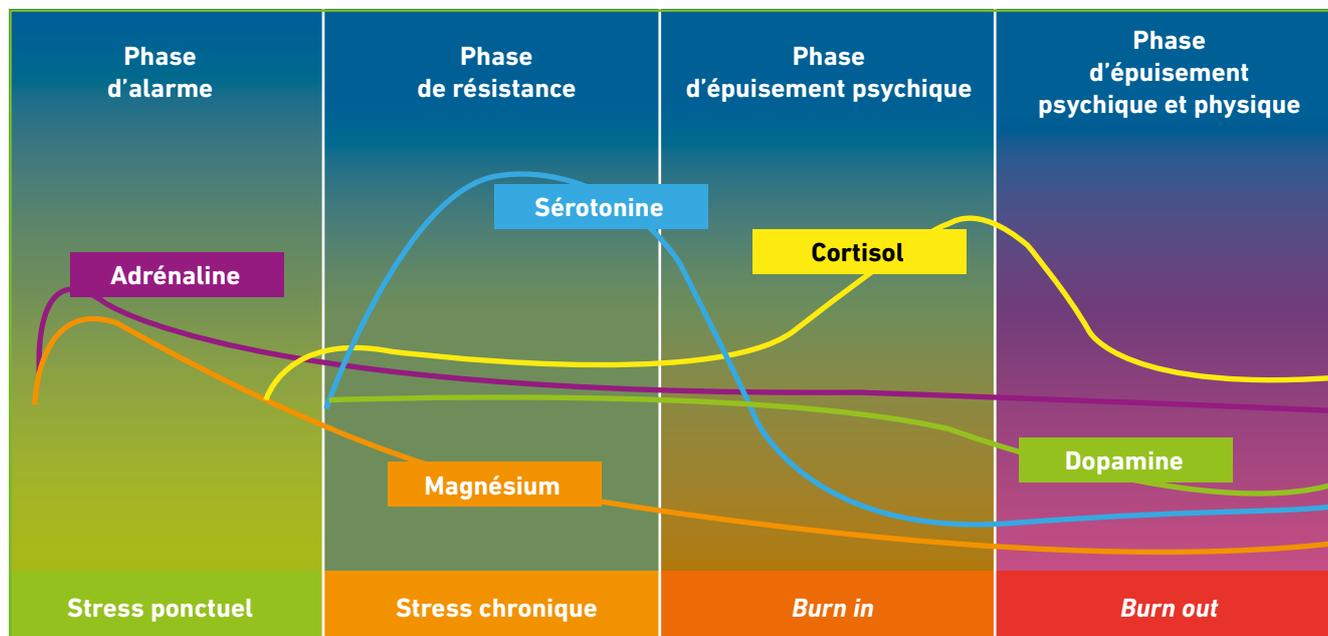


Fig. 3 : Les différentes phases du stress (source : pileje.fr).

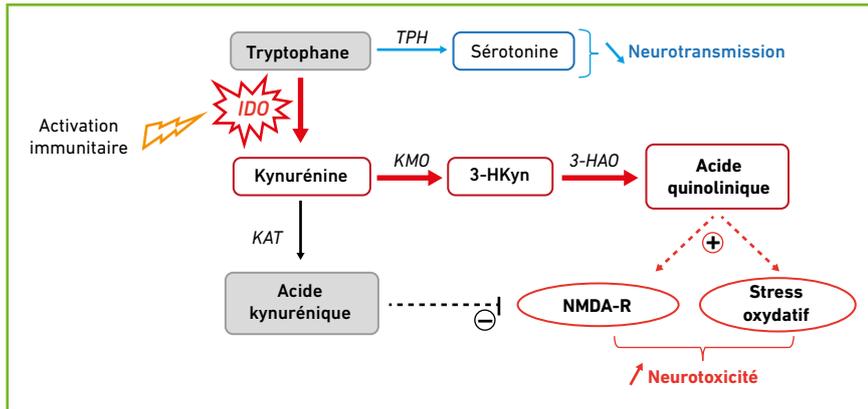


Fig. 4: Action de l'enzyme IDO en présence d'une inflammation [8].

de la sérotonine et la neurotransmission. Les conséquences sont les troubles cognitifs, la dépression, la démotivation, mais aussi les douleurs articulaires, voire la fibromyalgie. L'apport de vitamine B3 permet d'éviter cette voie des kynurénines au profit de la synthèse de la 5-HT cérébrale [5, 7, 8].

>>> Pour la synthèse de vitamine B3

La vitamine B3 ou niacine est nécessaire à la détoxification hépatique. En cas de déficit de celle-ci, le Trp sera dévié pour sa synthèse devenue prioritaire et sa biodisponibilité sera donc moindre pour la synthèse de sérotonine.

**Biologie nutritionnelle et fonctionnelle du cerveau**

De nouveaux bilans de biologie fonctionnelle sont apparus : ils mettent en évidence les déficits en NT ainsi que les carences en nutriments nécessaires à leur synthèse [9-10].

**1. Bilan du système nerveux central**

Il comporte :

- un profil des acides gras érythrocytaires (importance des acides gras oméga-3 dans la composition de la bicouche phospholipidique des membranes neuronales) ;
- une ferritine qui évalue la réserve en fer nécessaire à la synthèse du 5-HTP ;

- l'homocystéine, la vitamine B9 érythrocytaire et la B12 active nécessaires à une méthylation optimale ;
- le zinc et le magnésium érythrocytaire qui sont des cofacteurs indispensables ;
- les métabolites urinaires des NT seront le reflet des axes dopaminergique et sérotoninergique du cerveau (nous l'avons déjà détaillé dans le précédent article sur la dopamine) [1].

**2. Bilan des neuromédiateurs Neuro+ [9]**

Dans l'exemple clinique présenté dans la figure 5, le bilan Neuro + a été demandé

chez une étudiante en burn out qui présentait une perlèche bilatérale chronique, résistante aux traitements locaux dermatologiques.

Ce bilan montre d'un côté les neurotransmetteurs excitateurs (en rouge et orange), avec un axe dopaminergique conservé mais un effondrement de la noradrénaline et de l'adrénaline lié à un burn out, et de l'autre côté les neurotransmetteurs inhibiteurs (en bleu), avec un taux de GABA effondré par carence en vitamine B6. En effet, la vitamine B6 est le cofacteur de la glutamate décarboxylase qui transforme le glutamate en GABA. Les taux de Trp et 5-HT sont dans des valeurs hautes. Le taux des kynurénines est anormalement élevé à cause d'une inflammation intestinale (candidose digestive) entraînant des troubles de l'humeur, de la fatigue, de l'irritabilité et des troubles du cycle veille/sommeil. Le rapport kynurénine/tryptophane est par conséquent élevé. Pour mémoire, les kynurénines sont neurotoxiques.

Le taux de 5-HIAA (acide 5-hydroxyindolacétique), produit de dégradation de la sérotonine, est aussi élevé à cause d'une production intestinale augmentée

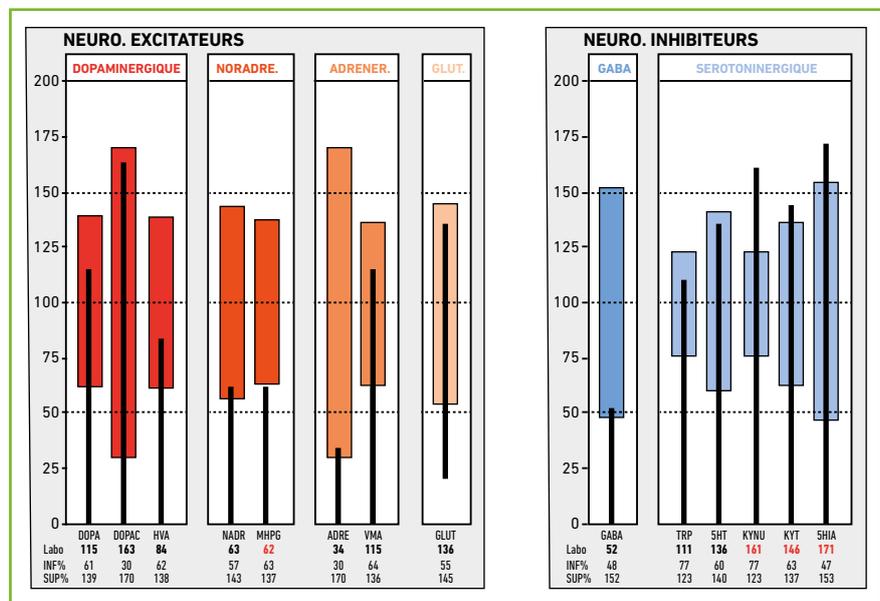


Fig. 5: Bilan d'investigation préventive Neuro+ [9].

## Micronutrition et médecine fonctionnelle

suite à l'état inflammatoire intestinal. Le traitement de la candidose digestive *per os* (nystatine), la prise en charge des carences fonctionnelles, un changement d'alimentation (anti-inflammatoire, hypotoxique), de mode de vie et une supplémentation adéquate sont venus à bout de cette perlèche résistante.

### 3. Les métabolites organiques urinaires (MOU)

Les MOU, dosés dans les urines, sont des métabolites issus du microbiote, des champignons et des levures intestinales, et sont donc un reflet indirect de leur présence en quantité anormale. Ils permettent de dépister une candidose, une flore de fermentation et/ou une flore de putréfaction, voire les 3 associées. S'il existe une dysbiose de fermentation avec une prolifération de bactéries Gram -, elle va transformer le Trp en indican, que l'on retrouve dans ce dosage. La synthèse de la sérotonine sera détournée au profit de cette flore protéolytique tryptophane-dépendante.

### En pratique : comment augmenter la sérotonine ?

#### >>> Augmenter les apports en précurseurs

##### ● Sources alimentaires de Trp

La viande, le poisson, la volaille, le lait cru, les œufs, les bananes, le cacao, les noix, les graines et l'avoine sont de bonnes sources. Les nutriments issus de ces aliments seront biodisponibles à condition d'avoir une mastication correcte (20 mastications par bouchée), un taux d'acide chlorhydrique dans l'estomac suffisant (absent en cas de stress), des enzymes pancréatiques en quantité suffisante et une absorption intestinale optimale grâce à un microbiote sain.

##### ● Chronobiologie alimentaire

La chronobiologie alimentaire est essentielle pour favoriser la synthèse de la

sérotonine tout au long de la journée, ce qui nous prépare à un sommeil en qualité et en quantité suffisante [3].

**Pour le petit-déjeuner (PDJ)**, il est important d'éviter les sucres à IG élevé avant 13 h. Il faut un PDJ protéiné riche en AA divers (œufs de la filière Bleu-Blanc-Cœur enrichis en oméga-3, oléagineux, volaille, jambon maigre cru nature, fromage de brebis, parmesan...). C'est l'insuline à faible dose, sécrétée par le pancréas au réveil, qui va permettre de faire pénétrer 19 des 20 AA vers les muscles pour la synthèse d'énergie. Le Trp, qui est le 20<sup>e</sup> AA, sera dirigé vers le cerveau pour être transformé très rapidement en sérotonine à très forte doses. Le PDJ à la française avec sa baguette (qui génère des corps de Maillard) et la confiture (sucre à IG élevé) n'est pas du tout adapté à la physiologie de nos neurotransmetteurs !

**Au déjeuner**, le repas devrait comporter des protéines, un peu de glucides lents et beaucoup de légumes avec un dessert sucré.

**Au goûter**, il faut encore apporter du Trp pour favoriser la synthèse de la sérotonine à 17 h. À nouveau, pour favoriser la pénétration du Trp dans le cerveau, il faut associer du gras au sucre (par exemple fruit + chocolat noir ou oléagineux...).

**Au dîner**, le repas doit être léger, composé de légumes cuits et riches en glucides à index glycémique bas (éviter les protéines qui augmentent la vigilance). Les légumes et les fruits crus ne sont pas recommandés après 20 h, car il existe un ralentissement du péristaltisme intestinal selon les rythmes chronobiologiques : ils favoriseront une flore de fermentation [3]... Ainsi, cette chrono-alimentation favorise, en début de soirée, la production d'une grande quantité de sérotonine dans le cerveau et proportionnellement sa transformation en mélatonine dès que l'on aura éteint la lumière pour s'endormir (idéalement à 22 h 30 !).

Supplémentation avec :

- des extraits de graines de griffonia : une plante riche en 5-HTP qui aidera l'organisme à fabriquer la sérotonine ;
- du safran, dont le safranal favorise la recapture de la sérotonine.

##### ● Attention !

Ne jamais prescrire du tryptophane seul car, en l'absence de compétition avec les autres AA, il se retrouvera en forte concentration et, en présence de l'enzyme IDO, l'organisme sera incapable de le transformer en sérotonine mais le transformera en kynurénines, neurotoxiques [3].

>>> **L'apport en magnésium**, sous forme de bisglycinate ou de glycérophosphate, est indispensable pour le stockage vésiculaire des NT dans les neurones et comme cofacteur, en cas de fatigue et de *burn out*. Il doit être associé à la vitamine B6.

>>> **Obtenir un microbiote intestinal sain** : traiter la dysbiose intestinale, l'hyperperméabilité intestinale, l'inflammation chronique et la constipation [2].

>>> **Optimiser la méthylation** par un apport alimentaire en S-adenosylméthionine et vitamines B méthylées.

>>> **Augmenter l'apport en oméga-3** (petits poissons gras, huile de lin, de colza, de noix, de cameline), garder l'huile d'olive (oméga-9). La supplémentation en oméga-3 marins à forte dose a un effet antidépresseur en diminuant l'expression de l'enzyme IDO et en augmentant le taux de 5-HT dans l'hippocampe [7].

>>> **Soutenir les mitochondries** et limiter le stress oxydatif (micronutriments mitochondriaux et antioxydants).

>>> **Apporter les cofacteurs** par une alimentation brute, variée, riche en végétaux, de type flexitarien avec des légumes, des fruits frais colorés et de saison, des légumineuses, des céréales complètes, des fruits de mer, des crustacés.

>>> **Limiter les aliments ultratransformés**, les graisses saturées, les matières grasses laitières, le gluten.

>>> **Réduire la charge glycémique** en limitant les aliments à IG élevé, les sucres cachés, le pain blanc, les céréales raffinées ou sucrées, les sodas, les bonbons... Veiller à avoir une glycémie stable car le glucose est le carburant du cerveau. Idéalement, l'apport de sucres doit se faire entre 13 et 19 h.

>>> **Prescription de mélatonine** : pour une bonne qualité de sommeil, on pourra prescrire de la mélatonine au début de la prise en charge, qui sera très utile pour permettre de retrouver un sommeil réparateur. Elle existe sous forme standard, surtout pour favoriser l'endormissement, et sous forme à libération prolongée qui permettra une meilleure qualité de sommeil tout au long de la nuit en cas d'insomnies. La dose délivrée sans ordonnance est de 1,9 mg. Elle peut être prescrite en préparation magistrale, ce qui permet d'augmenter la dose en fonction de chacun.

>>> **Conseils d'hygiène de vie** : gestion du stress (relaxation, massages, méditation, cohérence cardiaque, yoga...), gestion du sommeil, activité physique régulière avec une remise en mouvement

et une bonne respiration pour un apport suffisant en oxygène.

## ■ Conclusion

Vouloir corriger un déficit en sérotonine demande d'avoir une vue d'ensemble sur tous les nutriments nécessaires à la biochimie du cerveau et de connaître les mécanismes pouvant détourner le Trp de la synthèse de ce NT. Cette prise en charge nutritionnelle et fonctionnelle bien conduite permettra au patient de ne plus avoir de pulsions sucrées en fin de journée et de retrouver sa bonne humeur, sa sérénité et une bien meilleure qualité et quantité de sommeil.

## BIBLIOGRAPHIE

1. BÉCHAUX S. La dopamine, c'est "l'envie d'avoir envie"! *Réalités Thérapeutiques en Dermatologie Vénérologie*, 2022; 307:51-57.
2. GROS M, GROS B, MESONERO JE *et al.* Neurotransmitter dysfunction in irritable bowel syndrome: emerging approaches for management. *J Clin Med*, 2021;10:3429.
3. DAVID P. Les dernières solutions autour des problématiques de sommeil. Webinar février 2022. energetica.com
4. BREDON S. Effets psychopharmacologiques et physiologiques des neuro-

transmetteurs. Webinar octobre 2021. energetica.com

5. M. MAES, LEONARD BE, MYINT AM *et al.* The new 5-HT hypothesis cell mediated activation induces indoleamine-2,3- dioxygenase wich leads to lower plasma tryptophan and increased synthesis of detrimental tryptophan catabolites (TRYCATs), both of wich contribute to the onset of depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2011;35:702-721.
6. Questionnaire évaluation système nerveux central. www.bionutrics.fr
7. CARABELLI B, DELATTRE AM, WALTRICK APF *et al.* Fish-oil supplementation decreases indoleamine-2,3- dioxygenase expression and increases hippocampal serotonin levels in the LPS depression model. *Behav Brain Res*, 2020;390:112675.
8. CASTANON N, LUHESHI G, LAYÉ S. Role of neuroinflammation in the emotional and cognitive alterations displayed by animal models of obesity. *Front Neurosci*, 2015;9:229.
9. Professionnels. Bilan d'investigation préventive: BIP Neuro+. lims-mbnnext.be
10. Bilan des neurotransmetteurs. Webinar, novembre 2021. www.laboratoirebarbier.bio

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

## I Immunologie pour le praticien

# Les peptides antimicrobiens naturels cutanés



### O. DEREURE

Service de Dermatologie,  
Université de MONTPELLIER;  
Inserm U1058.

La barrière physique cutanée, basée essentiellement sur la cohésion de la couche cornée, le processus de desquamation permanente et le film hydrolipidique, constitue une protection très efficace contre la pénétration de microorganismes potentiellement pathogènes ; elle est doublée d'une barrière "chimique" de découverte plus récente et basée essentiellement sur le pH cutané épidermique et la production de peptides cutanés antimicrobiens capables de contrôler/inhiber la croissance bactérienne. Toutes ces méthodes de défense, peu spécifiques mais efficaces et de mise en œuvre rapide, d'un organe en contact direct et permanent avec un milieu extérieur riche en microorganismes, font partie intégrante de l'immunité innée cutanée dont on sait maintenant qu'elle est en équilibre constant avec le microbiome cutané physiologique sous la forme de relations dynamiques bidirectionnelles ; en effet, cette immunité innée est maintenue en état d'activité permanente sous l'influence du microbiome qu'elle contrôle, ce qui permet

une réaction rapide en cas d'invasion par des germes non commensaux, potentiellement plus pathogènes.

Les peptides antimicrobiens (PAM) cutanés connus sont pour l'instant surtout actifs sur les bactéries mais il n'est pas exclu qu'il existe également des peptides antiviraux, antimycosiques et antiparasitaires, encore à découvrir.

Les PAM en général sont des molécules de petite taille, généralement de 10 à 50 acides aminés. Ils sont classés en 5 grandes catégories dont la plus étudiée est celle des PAM cationiques riches en résidus basiques et/ou hydrophobes, avec souvent un regroupement des acides aminés hydrophobes sur une zone particulière de la molécule de par la structure tridimensionnelle du PAM, ce qui rend la molécule amphiphile (c'est-à-dire avec une région hydrophile et une région hydrophobe, lipophile).

### ■ Panorama des PAM cutanés

Sur le plan fonctionnel, on distingue deux grands types de PAM cutanés selon qu'ils sont constitutifs, présents en toute circonstance, ou au contraire essentiellement inductibles, en particulier en cas d'inflammation liée à la présence de pathogènes :

- les PAM cutanés constitutifs sont surtout représentés par le lysozyme, protéine antimicrobienne exprimée par les kératinocytes, et la psoriasine, qui tire son nom de son identification initiale dans les squames psoriasiques ;
- les PAM inductibles constituent la catégorie la plus importante et sont représentés par la RNase 7, la cathélici-

dine et son produit le peptide LL37, et les bêta-défensines 2 et 3. Ils agissent notamment quand la barrière physique a été franchie et/ou détruite, ce qui autorise la pénétration de bactéries potentiellement pathogènes déclenchant la production de cytokines pro-inflammatoires par les kératinocytes et les leucocytes, cytokines qui elles même induisent la production de ces PAM.

**La psoriasine**, qui est probablement le principal PAM cutané bactéricide constitutif, est notamment produite dans les zones où la densité bactérienne est la plus forte ainsi que dans les glandes sébacées, ce qui suggère une co-sécrétion avec les lipides. Il est possible qu'elle soit stockée dans le film lipidique de la peau saine. Ce PAM est surtout actif contre *E. coli*. Les glandes sudoripares eccrines produisent également un autre PAM constitutif, la dermcidine, sécrétée sous la forme d'un précurseur se transformant après protéolyse en peptide actif dans la sueur.

**La RNase 7** présente un large spectre d'activité antimicrobienne, notamment sur les entérocoques et d'autres entérobactéries Gram+. Il s'agit probablement du plus puissant des PAM connus aujourd'hui. Elle est exprimée par les kératinocytes et son expression peut être induite par des cytokines pro-inflammatoires ou directement par des bactéries via un mécanisme inconnu.

**La β-défensine 2 humaine (hBD-2)** a une activité antimicrobienne essentiellement dirigée contre diverses bactéries à Gram-, activité inhibée par une concentration assez faible en NaCl. Ce PAM est notamment exprimé par les kératinocytes et



La médecine collaborative au service de tous

vous invite à voir ou revoir  
**EN DIFFÉRÉ** la retransmission  
de la onzième édition de **SpeedDi**



**COMITÉ SCIENTIFIQUE:** Édouard Begon, Charlotte Fite,  
Mathilde Kemula, Marie Bastien, Bruno Halioua,  
Anne-Claire Fougerousse, François Maccari

- ◆ **Pelade: qu'attendre des JAKi?**  
Dr Pierre-André Bécherel
- ◆ **DA sévère de l'enfant et de l'adolescent:  
oser traiter**  
Dr Lilia Bekel
- ◆ **Verneuil facial: une topographie  
à savoir reconnaître**  
Dr Charlotte Fite
- ◆ **Dyshidrose palmoplantaire sévère:  
quels apports des nouveaux traitements  
de la dermatite atopique?**  
Dr Antoine Badaoui
- ◆ **Actualités thérapeutiques  
dans la pemphigoïde bulleuse**  
Dr Marina Alexandre
- ◆ **Saurez-vous reconnaître ces pustuloses?**  
Dr Édouard Begon
- ◆ **Actualités dans le psoriasis pustuleux  
généralisé**  
Dr Mathilde Kemula
- ◆ **Questions/réponses**



Cette retransmission est accessible sur le site:  
<https://speeddi.realites-dermatologiques.com>

Diffusion réservée au corps médical. Inscription obligatoire.

Avec le soutien institutionnel de

*Lilly* et

**DUCRAY**  
LABORATOIRES DERMATOLOGIQUES

## Immunologie pour le praticien

certaines cellules inflammatoires, sous l'influence des interleukines 1 $\alpha$  et 1 $\beta$  ou de *P. aeruginosa*, par un mécanisme mal élucidé qui passe peut-être par les récepteurs *Toll-like* (TLR), même si des données supplémentaires suggèrent que d'autres molécules (encore inconnues) que les ligands activateurs des TLR peuvent également induire la production d'hBD-2, probablement même en l'absence d'inflammation.

**La  $\beta$ -défensine 3 humaine** (hBD-3) possède une activité antimicrobienne puissante et à large spectre, également sensible au NaCl, contre de nombreuses bactéries Gram+ (notamment *S. aureus*) ou Gram- et certains microorganismes fongiques par un mécanisme pas toujours très bien connu. hBD-3 est produite par les épithéliums de divers organes – dont la peau – ainsi que par certains tissus non épithéliaux. Elle est assez peu induite par le TNF $\alpha$ , et plus efficacement par l'interféron  $\gamma$ , l'IGF-I (*insulin-like growth factor-1*) ou encore le TGF $\beta$ .

**Les cathélicidines** sont des molécules caractérisées par un domaine cathelin (pour *cathepsin L inhibitor*) à l'extrémité amino-terminale et par un domaine hautement cationique,  $\alpha$ -hélicoïdal, responsable de l'activité antimicrobienne à l'extrémité carboxy-terminale. Un seul gène codant pour une cathélicidine a été identifié chez l'homme codant pour la molécule hCAP-18 (*human cathelicidin antimicrobial protein*) qui est une des protéines majeures des granules secondaires des polynucléaires neutrophiles. Elle y est stockée sous forme d'un précurseur qui, sous l'effet d'une protéolyse par la protéinase 3, donne naissance à son peptide carboxy-terminal, le LL-37, qui est le véritable PAM. Cette protéine est également produite par les kératinocytes, les mastocytes et les monocytes en situation

inflammatoire. Non produite par la peau saine, la sécrétion de hCAP-18 dépend de médiateurs inflammatoires (IGF-1, TGF $\alpha$ ) et de la 1,25-dihydroxyvitamine D3. hCAP-18 est stockée dans les corps lamellaires. Elle inhibe la croissance de nombreuses bactéries à Gram+ ou Gram- et son déficit augmente de façon très significative le risque infectieux cutané.

### Mécanismes d'action

Les PAM cationiques chargés positivement sont fortement attirés par la paroi bactérienne (et jusqu'à la membrane plasmique) par des forces électrostatiques. Positionnés à la surface membranaire, les peptides exercent alors une activité lytique sur la membrane bactérienne du fait de leurs propriétés amphiphiles. Trois modes d'action ont été proposés qui peuvent d'ailleurs se succéder dans le temps :

- un effet "barillet", qui crée un pore dans la membrane ;
- un mécanisme "tapis" (où les PAM se déposent parallèlement à la surface membranaire et forment un tapis aboutissant à la création de micelles et donc d'un défaut membranaire) ;
- un effet "tore", où les PAM et notamment LL-37 s'insèrent dans la double couche phospholipidique de la membrane afin que leurs régions hydrophiles soient associées aux têtes hydrophiles des phospholipides membranaires et forment la lumière du pore.

Les modes d'action des PAM ne se limitent pas à ce mécanisme de lyse directe puisqu'ils peuvent aussi agir sur des cibles intracellulaires, notamment les acides nucléiques et certaines protéines (en particulier des enzymes), ce qui peut aboutir à une inhibition de la synthèse de la membrane plasmique

et de la paroi cellulaire ou à l'activation des autolysines. Un mécanisme de type antitoxine est également possible, en particulier pour LL37, qui peut réduire l'interaction du LPS avec ses ligands naturels (*Toll-like 4*) et moduler la transcription de certains gènes pro-inflammatoires, ce qui aboutit à freiner l'inflammation délétère causée par l'endotoxine bactérienne.

Enfin, les PAM exercent une action chimiotactique sur les cellules immunitaires qui sont alors recrutées sur le site infecté, stimulent l'activité et la maturation de ces dernières et en particulier la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires de type Th1 ; ces cytokines en retour augmentent l'expression des PAM sous la forme d'une boucle d'auto-activation ou exercent également une activité chimiotactique (telle l'IL8) et de stimulation des cellules immunitaires en une "cascade" d'inductions successives.

### Rôle des PAM cutanés dans les affections dermatologiques

Il est intéressant de noter que la surproduction de psoriasine dans le psoriasis est corrélée à la rareté des infections cutanées chez ces patients même en cas de lésions érosives.

À l'opposé, une diminution de l'expression des défensines 2 et 3 et de LL37 est observée dans les lésions aiguës et chroniques d'eczéma atopique, où la surinfection par *S. aureus* est fréquente. Il est possible que l'induction des PAM, qui devrait normalement se produire dans ces lésions inflammatoires, soit en réalité inhibée par les concentrations élevées de cytokines de type Th2, susceptibles de réduire plus ou moins fortement l'induction notamment des défensines.

BULLETIN D'INSCRIPTION À RETOURNER À :  
PERFORMANCES MÉDICALES – 91, AVENUE DE LA RÉPUBLIQUE – 75 011 PARIS

Nom : .....  
Prénom : .....  
Adresse : .....  
Ville/Code postal : .....  
Téléphone : .....  
Fax : .....  
E-mail : .....

■ Droits d'inscription

Médecins

- Totalité du congrès : 220 €  
 1 jour de congrès : 170 €  
Précisez le jour : Jeudi 20/10  Vendredi 21/10

DES/DIS/Étudiants

- Totalité du congrès : 170 €  
 1 jour de congrès : 130 €  
Précisez le jour : Jeudi 20/10  Vendredi 21/10

■ Mode de paiement

- Par chèque (à l'ordre de Performances Médicales)  
 Par carte bancaire n° \_\_\_\_\_  
(à l'exception d'American Express)  
Date d'expiration : \_\_\_\_\_ Cryptogramme : \_\_\_\_\_

■ Transport **AIRFRANCE**  **KLM** 

- Transport aérien : lors de la confirmation de votre inscription, un numéro d'agrément vous sera transmis. Il vous permettra d'obtenir des réductions sur les transports aériens.

■ Hébergement

- Je souhaite recevoir une liste des hôtels proches du Dock Pullman (liste également disponible sur le site Internet : [www.jird.info](http://www.jird.info)).

Possibilité d'inscription et de règlement en ligne sur [www.jird.info](http://www.jird.info) (paiement sécurisé)  
Les droits d'inscription offrent l'accès aux conférences et aux pauses déjeunatoires

Je souhaite me pré-inscrire au DPC des 17<sup>es</sup> JIRD

Valorisable au titre du DPC

L'inscription au DPC se fait indépendamment de celle du congrès

1 Votre session DPC

- DPC 1 : n° en cours de validation  
Urgences en dermatologie

2 Vous êtes médecin libéral  
ou de centre de santé :

- L'inscription au DPC s'effectue  
directement *via* le site [mondpc.fr](http://mondpc.fr)

3 Vous êtes médecin salarié,  
hospitalier :

- Votre programme DPC peut être  
financé par l'OPCA de votre employeur.

Un accueil DPC vous permettra  
également de vous inscrire sur place

Organisme de DPC SAS VFL n° 5249  
Contact DPC – [jessica.tanqueray@vfl-formation.com](mailto:jessica.tanqueray@vfl-formation.com) – Tél. : 04 22 45 00 23

**BIENTÔT DISPONIBLE**

**METTEZ LE PSORIASIS HORS-JEU**

GRÂCE À UNE ACTION RAPIDE ET DURABLE

**ET SI UNE DOUBLE INHIBITION DES IL-17A ET IL-17F POUVAIT AUJOURD'HUI  
APPORTER AUX PATIENTS UNE RÉPONSE RAPIDE ET DURABLE ?**

BIMZELX<sup>®</sup> 160 mg, solution injectable en seringue pré-remplie ou stylo pré-rempli, est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.<sup>(1)</sup>

**Place dans la stratégie thérapeutique** <sup>(2)</sup> : BIMZELX<sup>®</sup> est réservé aux formes chroniques sévères de psoriasis en plaques de l'adulte, définies par :  
- un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie  
- et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.

Liste I. Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en dermatologie ou en médecine interne. Non remboursable et non agréé aux collectivités à la date du 11/03/2022 (demandes d'admission à l'étude).

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.



Pour une information complète sur BIMZELX<sup>®</sup>, consultez les mentions obligatoires disponibles sur le site internet de l'Agence Européenne des Médicaments (<https://www.ema.europa.eu/en>) :

- en flashant ce QR Code
- ou directement sur le site internet ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bimzelx-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bimzelx-epar-product-information_fr.pdf)).

Ces informations sont également disponibles sur le site internet [UCB-France](https://www.ucb-france.com).