

Nouveautés thérapeutiques pour la prise en charge de la maladie de Verneuil

New therapeutic approaches for hidradenitis suppurativa

M. Suppa, F. Benhadou, M. Daxhelet et V. del Marmol

Service de Dermatologie, Hôpital Erasme, ULB

RESUME

La maladie de Verneuil (hidradénite suppurée) est une affection dermatologique chronique affectant entre 0,05 % et 4 % de la population. La maladie se caractérise par la formation de nodules douloureux et inflammatoires en regard des zones cutanées riches en glandes apocrines. Ces nodules évoluent vers la formation de masses abcédées extrêmement douloureuses qui finissent par fistuliser à la peau et laisser place à des cicatrices hypertrophiques indélébiles. La maladie devient alors très vite un véritable handicap dans la vie quotidienne des patients qui en souffrent. Encore à l'heure actuelle, la maladie reste mal connue par le corps médical. Le diagnostic est posé souvent tardivement et l'éventail thérapeutique se retrouve ainsi restreint. Au travers de cet article, nous reverrons la prise en charge médicale et chirurgicale que nous pouvons proposer en tant que soignants à ces patients, avec un focus particulier sur les récentes nouveautés thérapeutiques.

Rev Med Brux 2018 ; 39 : 367-71

ABSTRACT

Hidradenitis suppurativa (HS) is a chronic cutaneous disease with a prevalence ranging between 0.05 % and 4 % in the general population. The clinical presentation features painful, inflammatory nodules on the apocrine gland-bearing body regions, evolving later on in fluctuant abscesses, fistulas and hypertrophic scars. HS represents a significant burden for the patients, severely limiting their quality of life. The disease is still relatively unknown by physicians, the time-to-diagnose can be extremely long and the therapeutic measures available are currently limited. In this paper we review the medical and surgical options for HS with a particular focus on recent, new therapeutic approaches.

Rev Med Brux 2018 ; 39 : 367-71

Key words : hidradenitis suppurativa, treatment, new approaches

INTRODUCTION

Nommée par le chirurgien français Aristide Verneuil, la maladie de Verneuil est une maladie auto-inflammatoire chronique-récidivante du follicule pileux qui se caractérise par la présence de nodules inflammatoires, d'abcès et de fistules drainantes sur les régions corporelles riches en glandes apocrines¹.

La physiopathologie de la maladie de Verneuil n'est pas encore complètement comprise, mais il semble de plus en plus évident que la maladie est provoquée par l'interaction entre un terrain génétique prédisposant et l'effet de facteurs favorisants, notamment l'obésité et le tabac². Ce scénario complexe est vraisemblablement à la base de l'hétérogénéité de

phénotypes présentés par les patients et de la différente réponse aux traitements. Considérée comme maladie rare, la maladie de Verneuil est en réalité bien plus fréquente que ce qu'on pensait, avec une prévalence qui peut varier entre 0,05 % et 4,10 %³.

La maladie de Verneuil reste encore mal connue par le corps médical et paramédical : le diagnostic est posé tardivement dans la plupart des cas, avec un délai moyen au diagnostic de 7,2 ans par rapport au début des premiers symptômes⁴. Le diagnostic est clinique car il n'y a pas de marqueurs biologiques spécifiques pour cette affection. Globalement, le diagnostic est basé sur trois critères cliniques : (1) lésions typiques (nodules douloureux profondément situés, qui évoluent en abcès, fistules drainantes, cicatrices

hypertrophiques, et comédons " en pierre tombale ") ; (2) topographies typiques (zones riches en glandes apocrines : aisselles, régions inguinales, régions périnéale/péri-anale, fesses et régions sous/inter-mammaires) ; (3) chronicité et récurrences (≥ 2 épisodes inflammatoire dans les 6 mois qui précèdent le diagnostic)¹.

La sévérité de la maladie est traditionnellement classée selon le système de Hurley, qui définit un stade I (lésions inflammatoires transitoires non cicatrisantes), un stade II (lésions inflammatoires récurrentes qui forment des fistules et des séquelles cicatricielles permanentes, séparées par de la peau saine) et un stade III (lésions inflammatoires fistulisantes et cicatricielles confluentes sur l'ensemble d'une région anatomique définie, sans interposition de peau saine)³. Toutefois, ce système de classification n'est pas idéal pour une évaluation dynamique de la maladie et d'autres nombreux systèmes de *scoring* ont été proposés très récemment^{3,5}.

PRISE EN CHARGE MEDICALE

Mesures générales

Le tabac, l'obésité et la friction sont largement impliqués dans la pathogénie de la maladie de Verneuil⁶ : il est donc crucial de bien expliquer aux patients l'impact de ces facteurs avant de commencer tout traitement et de proposer un changement de style de vie (arrêt du tabac et perte de poids) ainsi qu'un soutien psychologique aux patients .

Traitement local

Le traitement local représente la base avant tout traitement systémique et/ou chirurgical et vise à gérer les écoulements chroniques et les poussées inflammatoires.

- Pour les lésions responsables d'un écoulement chronique, des **pansements à haut pouvoir absorbant** doivent être proposés, même si leur usage quotidien peut engendrer un coût économique non négligeable pour les patients, d'après notre expérience clinique ;
- Pour les stades légers de la maladie, des **injections de triamcinolone acétonide** peuvent être administrées avec une cadence mensuelle⁷ : ceci peut ralentir la fréquence et diminuer la douleur associée aux poussées inflammatoires, ainsi que limiter les écoulements chroniques ;
- L'**épilation laser** peut être proposée en fonction du rôle central du follicule pileux dans la physiopathologie de la maladie⁷ ;
- Des **antibiotiques topiques** tels que la clindamycine en lotion se sont montrés efficaces en termes de diminution du nombre de nodules inflammatoires⁸ ;
- Le **résorcinol concentré à 15 %** est un autre traitement topique qui a montré une bonne efficacité thérapeutique sur les accès inflammatoires grâce à son effet *peeling* et anti-inflammatoire⁹.

Traitement systémique

Les traitements systémiques trouvent leur place dans ce scénario thérapeutique car la maladie de Verneuil est au moins dans les stades les plus avancés, associée à une inflammation systémique. Malheureusement, il n'y a pas de guidelines précises quant à la durée de ce type de traitement et il n'y pas de *scoring* clinique idéal permettant d'évaluer leur efficacité.

Antibiotiques

Les antibiotiques peuvent être proposés en monothérapie ou en combinaison avec d'autres méthodes (traitement local, chirurgie, injection intralésionnelle de corticostéroïdes, laser épilatoire). Dans le cadre de la maladie de Verneuil, les antibiotiques sont donnés pour leurs propriétés anti-inflammatoires plutôt que pour leurs propriétés antibactériennes : en effet, les prélèvements bactériologiques réalisés sur les lésions sont souvent négatifs, ou positifs seulement pour une flore commensale cutanée. D'ailleurs, une réaction immunitaire innée cutanée anormale en réponse aux germes de la flore commensale est une des hypothèses physiopathologiques la plus accréditée¹⁰. Les cyclines permettent généralement d'obtenir une nette diminution de la fréquence des poussées¹¹. Egalement, l'association de clindamycine et rifampicine s'est montrée très efficace, mais lourde en termes d'effets secondaires¹². Des équipes françaises ont étudié la combinaison de plusieurs antibiotiques (par exemple rifampicine, métronidazole et moxifloxacine) : des cas de rémission ont été observés¹³. Il faut cependant rester prudent par rapport à l'utilisation d'antibiotiques au long cours de par le développement de résistance bactérienne et par les effets secondaires développés.

Hormonothérapie

Il a été suggéré que chez les patientes rapportant une aggravation de la maladie pendant la période menstruelle, un traitement anti-androgénique peut s'avérer efficace, mais cela reste controversé¹⁴.

Rétinoïdes

Même si elle est très souvent prescrite, l'isotrétinoïne a montré une efficacité très limitée et n'a donc pas de place dans le traitement de la maladie de Verneuil¹⁵. Par contre l'utilisation d'acitretine est faisable et a montré une certaine efficacité¹⁶.

Zincothérapie

L'usage du gluconate de zinc, à assimiler strictement à jeun, est une option intéressante et utile dans la maladie de Verneuil. Il peut être proposé en relais ou en cas d'intolérance à l'antibiothérapie ou en association avec celle-ci. Le mécanisme d'action du zinc est mal compris, mais probablement lié aux effets immunomodulateurs du zinc¹⁷.

De nombreux traitements immunosuppresseurs ont été testés, mais avec des résultats décevants. Cette option thérapeutique est donc à décourager, avec la seule exception d'une corticothérapie orale à court terme pour gérer des poussées inflammatoires importantes¹⁵.

Nouveautés thérapeutiques pour la prise en charge médicale

Les agents biologiques sont des molécules prescrites en gastroentérologie, rhumatologie et dermatologie. L'adalimumab, dirigé contre le *tumour necrosis factor* (TNF)- α , est le premier anticorps monoclonal approuvé pour la maladie de Verneuil et le seul qui est couramment remboursé en Belgique : l'adalimumab représente donc la plus importante nouveauté thérapeutique pour la maladie de Verneuil à l'heure actuelle. Dans des études de phase III, l'adalimumab a montré une réduction des lésions inflammatoires (41,8 % vs 26,0 % et 58,9 % vs 27,6 % par rapport au placebo)¹⁸. De façon similaire, d'autres traitements biologiques comme l'infliximab (anti-TNF- α) ou l'ustekinumab (anti-interleukine 12/23) ont donné des bons résultats³ mais ils ne sont pas actuellement remboursés en Belgique. L'efficacité thérapeutique des agents biologiques est associée à une diminution de la fréquence des poussées et à la régression des lésions inflammatoires, mais pour les patients atteints de formes sévères, d'autres pistes thérapeutiques devraient être exploitées car les thérapies médicales ne sont pas efficaces sur les zones atteintes par des séquelles cicatricielles.

Une autre nouveauté est représentée par la création d'un registre européen des patients atteints par la maladie de Verneuil, un projet récemment commencé par notre centre : ce registre représente un outil important pour déterminer l'efficacité des traitements locaux et systémiques et pour suivre la réponse aux traitements dans le temps¹⁹.

PRISE EN CHARGE CHIRURGICALE

Mesures générales

La chirurgie est indiquée pour les stades de la maladie dans lesquels des séquelles permanentes - sous forme de fistules épithélialisées et cicatrices hypertrophiques - se sont déjà installées, c'est-à-dire dans les stades Hurley II et III. En effet, dans ces stades le traitement médical sera utile pour diminuer l'inflammation mais ne pourra en aucun cas faire obtenir la *restitutio ad integrum* du tissu cutané, désormais atteint de façon définitive. L'ablation chirurgicale de la peau atteinte représente donc la seule façon pour obtenir une rémission complète des stades avancés de la maladie de Verneuil. La seule technique possible dans la phase aiguë/inflammatoire est l'incision/drainage d'abcès fluctuants, alors que dans la phase chronique/non inflammatoire, différentes techniques

peuvent être utilisées en fonction de la présentation clinique.

Incision et drainage d'abcès fluctuants

Il s'agit d'une procédure d'urgence qui a comme seul but le soulagement de la douleur provoqué dans la phase aiguë de la maladie. Le taux de récurrence de la maladie suite à cette procédure est évidemment très élevé²⁰.

Deroofing

Cette méthode consiste en l'ablation électro-chirurgicale de la partie superficielle (" toit ", en anglais " roof ") de fistules non inflammatoires et la conséquente exposition du fond épithélial (en anglais " floor ") des dites fistules, qui vient laisser guérir par seconde intention (cicatrisation dirigée). La technique est réalisée en anesthésie locale à l'aide d'un stylet métallique qui sert de guide pour l'électrocautérisation du toit de la fistule et la préservation de son fond²¹.

Exérèse

Cette méthode a comme but l'enlèvement complet du tissu cutané atteint par la maladie. En fonction de la présentation clinique, l'exérèse pourra être : (1) limitée, en cas de lésions de petite taille ; (2) large, en cas de lésions de grande taille ; ou (3) radicale, si une région anatomique est entièrement atteinte et doit donc être excisée (par exemple, exérèse axillaire radicale). Souvent, une marge d'un centimètre est proposée, mais cela peut être plus conservatif pour des raisons fonctionnelles et/ou esthétiques. Il n'y a pas d'accord univoque pour enlever la graisse sous-cutanée partiellement ou totalement. L'exérèse sera pratiquée sous anesthésie locale ou générale en fonction de la taille de la zone à enlever²⁰.

STEEP

L'exérèse conservatrice avec peeling électro-chirurgical (en anglais, *skin tissue-saving excision with electrosurgical peeling*, STEEP) est une méthode chirurgicale récemment décrite qui a comme but d'enlever complètement le tissu malade, mais en épargnant en même temps le tissu sain entre les lésions²². Cette technique est exécutée en anesthésie générale et consiste en un deroofing initial des fistules, suivi par des exérèses tangentielles jusqu'à ce que tout le tissu inflammatoire et la fibrose soient enlevés. Comme dans le deroofing traditionnel : (1) l'hémostase de la plaie chirurgicale est obtenue avec la fonction " coag " de l'électrocautère ; (2) les marges sont contrôlées à la fin avec un stylet pour exclure la persistance de trajets fistuleux et (3) la guérison est poursuivie avec cicatrisation dirigée (par seconde intention)²².

Techniques de fermeture de la plaie

La plaie opératoire peut être fermée par première

ou seconde intention. La fermeture *en première intention* par suture, greffe de peau ou lambeau, peut être pratiquée après certains types d'exérèse, pourvu que tout le tissu malade ait été enlevé. La fermeture *en seconde intention* exploite le processus de cicatrisation naturelle de la peau (bourgeonnement, rétraction et épithélisation) et est la technique de choix pour le deroofing et la STEEP, mais peut aussi être choisie après une exérèse. Même si la fermeture par première intention impose évidemment des temps plus courts pour la guérison, la fermeture par seconde intention se laisse préférer pour le meilleur confort, le manque de site donneur, les bons résultats esthétiques et fonctionnels et le risque mineur de récurrence²⁰. Il est possible de combiner les deux techniques de fermeture, par exemple en suturant partiellement une plaie et en laissant guérir le reste par seconde intention²³.

Nouveautés thérapeutiques pour la prise en charge chirurgicale

Couramment, notre groupe est en train de travailler à plusieurs études sur la prise en charge chirurgicale de la maladie de Verneuil (données non encore publiées) :

- La rédaction de guidelines chirurgicales nationales belges et la création d'un algorithme décisionnel qui puisse clarifier comment et quand utiliser les différentes techniques d'ablation et de fermeture ;
- La mise à point de nouvelles techniques chirurgicales : la technique " *two-step* " pour la chirurgie axillaire, la technique " *step by step* " pour les stades Hurley III étendus et la technique des exérèses multiples conservatives (en anglais, *multiple skin tissue-saving excisions, MUSE*) pour les stades Hurley II nodulaires ;
- L'étude des marges chirurgicales *in vivo* avec l'échographie et *ex vivo* avec la microscopie confocale, en collaboration avec deux centres de recherche espagnols (Valence et Barcelone, respectivement).

PRISE EN CHARGE MULTIMODALE/ MULTIDISCIPLINAIRE

Plusieurs études, résumées en une récente révision de la littérature³, ont démontré qu'une prise en charge multimodale et multidisciplinaire peut garantir de meilleurs résultats dans le traitement de la maladie de Verneuil. En particulier : (1) la perte de poids et l'arrêt du tabac augmentent le taux des rémissions spontanées et diminuent le taux des récurrences après traitement ; (2) la prise en charge combinée médico-chirurgicale diminue le taux des récurrences et de progression de maladie et augmente l'intervalle libre de maladie.

CONCLUSION

La maladie de Verneuil est plus fréquente que ce qu'on pensait auparavant et reste une maladie difficile à traiter, avec un impact significatif sur la qualité de vie des patients atteints. Plusieurs nouveautés

thérapeutiques médicales et chirurgicales ont été décrites récemment, notamment les agents biologiques et des nouvelles techniques chirurgicales. Idéalement, une approche multidisciplinaire (prise en charge combinée médico-chirurgicale, arrêt du tabac et perte de poids) devrait toujours être proposé car elle représente la solution idéale pour une pathologie multifactorielle et complexe comme la maladie de Verneuil.

Conflits d'intérêt : Les auteurs ont été *Speaker honoraria* pour AbbVie en 2016-2108.

BIBLIOGRAPHIE

1. Revuz J. Hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23(9):985-98.
2. Micheletti RG. Hidradenitis suppurativa: current views on epidemiology, pathogenesis, and pathophysiology. *Semin Cutan Med Surg*. 2014;33(3 Suppl):S48-50.
3. Saunte DML, Jemec GBE. Hidradenitis Suppurativa: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA*. 2017;318(20):2019-32.
4. Saunte DM, Boer J, Stratigos A, Szepletowski JC, Hamzavi I, Kim KH *et al*. Diagnostic delay in hidradenitis suppurativa is a global problem. *Br J Dermatol*. 2015;173(6):1546-9.
5. Hessam S, Scholl L, Sand M, Schmitz L, Reitenbach S, Bechara FG. A Novel Severity Assessment Scoring System for Hidradenitis Suppurativa. *JAMA Dermatol*. 2018;154(3):330-5.
6. König A, Lehmann C, Rompel R, Happle R. Cigarette smoking as a triggering factor of hidradenitis suppurativa. *Dermatology*. 1999;198(3):261-4.
7. Scheinfeld N. Hidradenitis suppurativa : A practical review of possible medical treatments based on over 350 hidradenitis patients. *Dermatol Online J*. 2013;19(4):1.
8. Clemmensen OJ. Topical treatment of hidradenitis suppurativa with clindamycin. *Int J Dermatol*. 1983;22(5):325-8.
9. Boer J, Jemec GB. Resorcinol peels as a possible self-treatment of painful nodules in hidradenitis suppurativa. *Clin Exp Dermatol*. 2010;35(1):36-40.
10. Dreno B, Khammari A, Brocard A, Moysé D, Blouin E, Guillet G *et al*. Hidradenitis suppurativa: the role of deficient cutaneous innate immunity. *Arch Dermatol*. 2012;148(2):182-8.
11. Revuz J. Antibiotic treatment of hidradenitis suppurativa. *Ann Dermatol Venereol*. 2012;139(8-9):532-41.
12. Join-Lambert O, Ribadeau-Dumas F, Jullien V, Kitzis MD, Jais JP, Coignard-Biehler H *et al*. Dramatic reduction of clindamycin plasma concentration in hidradenitis suppurativa patients treated with the rifampin-clindamycin combination. *Eur J Dermatol*. 2014;24(1):94-5.
13. Join-Lambert O, Coignard H, Jais JP, Guet-Revillet H, Poiree S, Fraitag S *et al*. Efficacy of rifampin-moxifloxacin-metronidazole combination therapy in hidradenitis suppurativa. *Dermatology*. 2011;222(1):49-58.
14. Kelekci KH, Kelekci S, Yengel I, Gul S, Yilmaz B. Cyproterone acetate or drospirenone containing combined oral contraceptives plus spironolactone or cyproterone acetate for hirsutism: randomized comparison of three regimens. *J Dermatolog Treat*. 2012;23(3):177-83.

15. Zouboulis CC, Desai N, Emtestam L, Hunger RE, Ioannides D, Juhasz I *et al.* European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(4):619-44.
16. Deckers IE, Prens EP. An Update on Medical Treatment Options for Hidradenitis Suppurativa. *Drugs.* 2016;76(2):215-29.
17. Brocard A, Knol AC, Khammari A, Dreno B. Hidradenitis suppurativa and zinc: a new therapeutic approach. A pilot study. *Dermatology.* 2007;214(4):325-7.
18. Kimball AB, Okun MM, Williams DA, Gottlieb AB, Papp KA, Zouboulis CC *et al.* Two Phase 3 Trials of Adalimumab for Hidradenitis Suppurativa. *N Engl J Med.* 2016;375(5):422-34.
19. Daxhelet M, Suppa M, Benhadou F, Djamei V, Tzellos T, Ingvarsson G *et al.* Establishment of a European Registry for hidradenitis suppurativa/acne inversa by using an open source software. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(8):1424-6.
20. Janse I, Bieniek A, Horvath B, Matusiak L. Surgical Procedures in Hidradenitis Suppurativa. *Dermatol Clin.* 2016;34(1):97-109.
21. van Hattem S, Spoo JR, Horvath B, Jonkman MF, Leeman FW. Surgical treatment of sinuses by deroofing in hidradenitis suppurativa. *Dermatol Surg.* 2012;38(3):494-7.
22. Blok JL, Spoo JR, Leeman FW, Jonkman MF, Horvath B. Skin-Tissue-sparing Excision with Electrosurgical Peeling (STEEP): a surgical treatment option for severe hidradenitis suppurativa Hurley stage II/III. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(2):379-82.
23. Bieniek A, Matusiak L, Okulewicz-Gojlik D, Szepietowski JC. Surgical treatment of hidradenitis suppurativa: experiences and recommendations. *Dermatol Surg.* 2010;36(12):1998-2004.

Correspondance :

M. SUPPA
Hôpital Erasme
Service de Dermatologie
Route de Lennik, 808
1070 Bruxelles
E-mail: dr.marianosuppa@gmail.com

Article reçu le 13 juillet 2017 ; accepté dans sa version définitive le 17 juillet 2018.