

QUOI DE NEUF DANS LE TRAITEMENT DE L'HIDRADÉNITE SUPPURATIVE EN 2018 ?

GIET G (1), LEBAS E (1), LIBON F (2), DEZFOULIAN B (3), NIKKELS AF (4)

RÉSUMÉ : L'hidradénite suppurée (HS), aussi connue sous le nom de maladie de Verneuil et d'acné inversa, est une maladie inflammatoire chronique caractérisée par un dysfonctionnement des structures pilo-sébacées aboutissant à l'occlusion et à l'inflammation de celles-ci. Elle se manifeste souvent après la puberté, en moyenne entre vingt et trente ans, par des nodules sous-cutanés inflammatoires, des collections abcédées, des fistules et des cicatrices au niveau principalement des régions axillaires, inguinales, sous-mammaires, périnéale et périanale. Il s'agit d'une maladie multifactorielle dont les facteurs de risque ou facteurs aggravants les plus fréquemment cités sont le tabagisme, l'obésité et l'histoire familiale d'HS. La première ligne de traitement fera appel aux antibiotiques de type tétracycline, clindamycine et rifampicine. En seconde intention, on aura recours aux antagonistes TNF α et, plus précisément, à l'adalimumab.

MOTS-CLÉS : *Hidradénite suppurée – Thérapeutique – Adalimumab – Antibiotiques – Qualité de vie*

WHAT'S NEW IN THE TREATMENT OF SUPPURATIVE HIDRADENITIS IN 2018 ?

SUMMARY : Hidradenitis suppurativa (HS), also known as Verneuil's disease and acne inversa, is a chronic inflammatory skin disease characterized by a dysfunction of the pilosebaceous structures resulting in occlusion and inflammation. The disease usually starts after puberty, on average between twenty and thirty years, with subcutaneous painful inflammatory nodules, abscess collections, fistulization and scars mainly in the axillary, inguinal, sub-mammary, perineal and perianal regions. It is a multifactorial disease with the most commonly cited risk factors or aggravating factors being smoking, obesity, and HS family history. The first line of treatment relies on antibiotics, including tetracyclins, clindamycin and rifampycin. In case of non-response, TNF α antagonists, more specifically adalimumab, may be considered.

KEYWORDS : *Hidradenitis suppurativa – Therapeutics – Adalimumab – Antibiotics – Quality of life*

INTRODUCTION

L'hidradénite suppurative (HS) touche approximativement 1 % de la population générale (1, 2). Elle est plus fréquemment rencontrée chez la femme que chez l'homme, avec un sexe ratio de 3:1 (2, 3). Chez les femmes, les régions axillaires, inguinales, sous et inter-mammaires sont le plus souvent atteintes tandis que ce sont les régions périnéale et périanale les plus souvent touchées chez les hommes. Ce sont, par ailleurs, chez eux que l'on retrouve, en général, les cas les plus sévères (4). Cette pathologie représente un impact considérable sur la qualité de vie des patients avec d'importantes répercussions psychologiques et socio-économiques (5). La pathogenèse reste toujours assez mystérieuse, mais le rôle prépondérant du TNF α et de la voie IL17 est bien établi (1-3).

DIAGNOSTIC

Le diagnostic de l'HS est essentiellement clinique. Il peut être posé sur base de la présence de lésions caractéristiques, primaires (nodules inflammatoires) ou secondaires (lésions abcédées, fistules drainantes et cicatrices) au niveau de zones typiques telles que les régions axillaires ou périnéale, avec une notion de chronicité et de récurrence (2, 5) (Figures 1, 2). L'histologie est non spécifique.

CLASSIFICATIONS

Plusieurs classifications sont utilisées, mais la classification de Hurley est la plus habituelle et utile en pratique quotidienne. Elle distingue trois grades qui déterminent les niveaux de sévérité de la pathologie (6) (Tableau I, Figure 3). Il est à noter que le caractère plus ou moins sévère de la maladie ne change peu et rarement au cours de l'évolution de celle-ci. Il y a très peu de patients qui progressent d'une maladie à bas bruit vers une forme très sévère.

D'autres scores d'évaluation clinique sont également utilisés, comme le «Physician Global Assessment» (PGA) et le «Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR), qui permettent d'évaluer le degré de réponse thérapeutique (1).

Enfin, la qualité de vie des patients est habituellement évaluée au moyen du questionnaire «Dermatology Life Quality Index» (DLQI). Les résultats de celui-ci sont, en général, très médiocres compte tenu du caractère débilisant de l'affection (2, 5). L'HS fait partie du «top 10» des maladies qui ont le plus grand impact sur la qualité de vie du patient.

(1) Assistante clinique, (2) Chef de clinique adjoint, (3) Chef de Clinique, Professeur de Clinique, (4) Chargé de Cours, Chef de Service, Service de Dermatologie, CHU Sart Tilman, Liège, Belgique.

Figure 1. HS sévèrement inflammatoire de la région pubienne.



Tableau I. Classification de Hurley (6).

Stades de Hurley	Description
I	Abcès unique ou multiples sans formation de fistule ni de cicatrice.
II	Abcès récidivants avec formation de fistules et de cicatrices. Lésion unique ou lésions multiples séparées les unes des autres.
III	Atteinte diffuse ou quasi-diffuse, ou fistules interconnectées et abcès sur toute l'étendue de la zone atteinte.

Bien que la pathogenèse reste non élucidée, trois facteurs de risque sont bien identifiés, à savoir le tabagisme, l'excès de poids, et des antécédents familiaux d'HS. Les deux premiers créent un terrain pro-inflammatoire. Il est bien démontré que l'arrêt du tabagisme et la normalisation de l'indice de masse corporelle peuvent drastiquement améliorer la symptomatologie de la maladie.

COMPLICATIONS

La complication la plus fréquente est la surinfection bactérienne des lésions kystiques, avec



Figure 2. HS stade Hurley III de la région anogénitale.

la formation d'abcès douloureux (2). Un traitement antibiotique, de 5 à 7 jours, est alors préconisé (par exemple : amoxicilline 3 x 500 mg/jour).

Néanmoins la complication la plus grave reste le développement des carcinomes spinocellulaires agressifs, surtout dans les régions génitales (2) (Figure 4). Des cofacteurs, comme une infection par le papillomavirus humain (HPV) et le tabagisme, sont souvent rencontrés. Environ 1/3 des cas décèdent rapidement d'une carcinomatosé spinocellulaire métastatique.

OPTIONS THÉRAPEUTIQUES

Afin de pouvoir agir sur les multiples facettes et facteurs de risque, le traitement de l'HS repose sur une prise en charge multidisciplinaire incluant le dermatologue, le tabacologue, le diététicien, le diabéto-endocrinologue, le chirurgien plasticien et le psychologue ou psychiatre. Il est important d'adopter un plan thérapeutique séquentiel, afin d'améliorer l'observance du patient. Malheureusement, à ce jour, aucun traitement réellement curatif n'a pu être proposé,

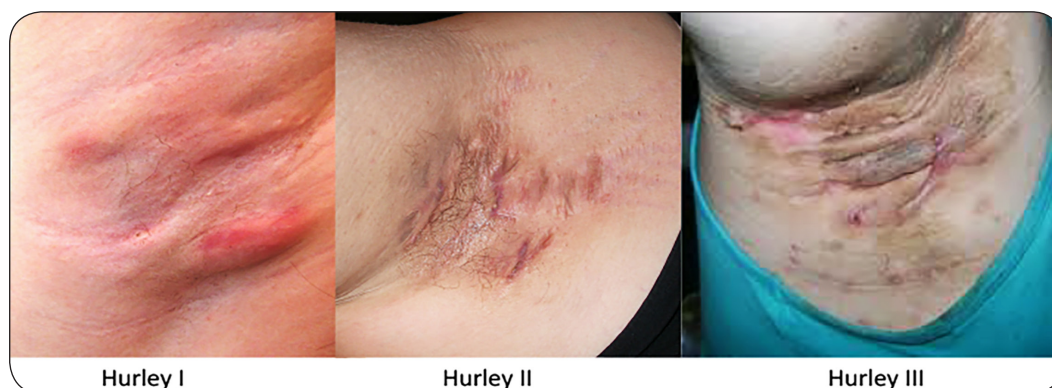


Figure 3. Classification Hurley selon le degré de sévérité de l'atteinte axillaire (6)

Figure 4. Carcinomatose spinocellulaire métastatique compliquant une HS de la région fessière



mis à part un geste chirurgical large. Celui-ci est uniquement indiqué dans les cas les plus sévères, quand les lésions sont bien localisées et n'ont plus présenté des phases inflammatoires depuis au moins 2 ans (2).

En plus des traitements pharmacologiques, les mesures hygiéno-diététiques et le support psychologique ont toute leur importance, sans oublier le rôle du contrôle antalgique ainsi que les actes techniques et chirurgicaux.

Les **Tableaux II** et **III** résument les dernières recommandations européennes dans la prise en charge de l'HS (**Tableau II**) et l'algorithme de prise en charge proposé par l'European Dermatology Forum (**Tableau III**), respectivement. Il est clair qu'il s'agit des recommandations, mais un plan thérapeutique individualisé et adaptable en fonction du temps et de l'évolution de la maladie doit être établi avec le patient.

1. MESURES GÉNÉRALES

- **Réduction des facteurs favorisants/aggravants** : vu que l'HS se manifeste essentiellement au niveau des zones de friction et de macération, les mesures d'éviction de ces facteurs

favorisants seront à promouvoir. Notamment, il pourra être conseillé aux patients de porter des vêtements amples et préférentiellement en coton et d'éviter le rasage trop fréquent.

- **Sevrage tabagique et perte de poids** : malgré l'absence de données publiées dans de larges séries, il est évident qu'on observe souvent une amélioration assez spectaculaire des lésions après une perte de poids et l'arrêt du tabagisme (5).

- **Support psychologique** : l'impact de l'HS sur la qualité de vie des patients est considérable. Il est donc important de penser à les accompagner, si nécessaire, sur le plan psychologique, en les référant dans certains cas aux confrères psychologues et/ou psychiatres (7).

- **Mesures anti-odorantes** : l'écoulement chronique de liquides purulents peut rapidement devenir malodorant pour le patient et son entourage. Dans ce cas, des pansements absorbants à base de charbon peuvent être conseillés. Une désinfection locale par le povidone iodé ou la chlorhexidine diluée peut également limiter le développement des odeurs désagréables.

2. TRAITEMENTS HORMONAUX

Un traitement contraceptif à visée anti-androgénique (acétate de cyprotérone) peut être envisagé lorsque des poussées prémenstruelles sont fréquemment observées ou lorsque la patiente présente des signes d'hyperandrogénisme (5) comme, par exemple, dans le cadre d'un syndrome des ovaires polymicrokystiques.

3. TRAITEMENTS ANTALGIQUES

Le traitement antidouleur est souvent négligé, néanmoins très utile. En effet, lors des poussées, les lésions nodulaires inflammatoires peuvent être extrêmement douloureuses et invalidantes. Ces douleurs peuvent empêcher le patient de

Tableau II.
Recommandations thérapeutiques en fonction de la sévérité de l'HS (5).

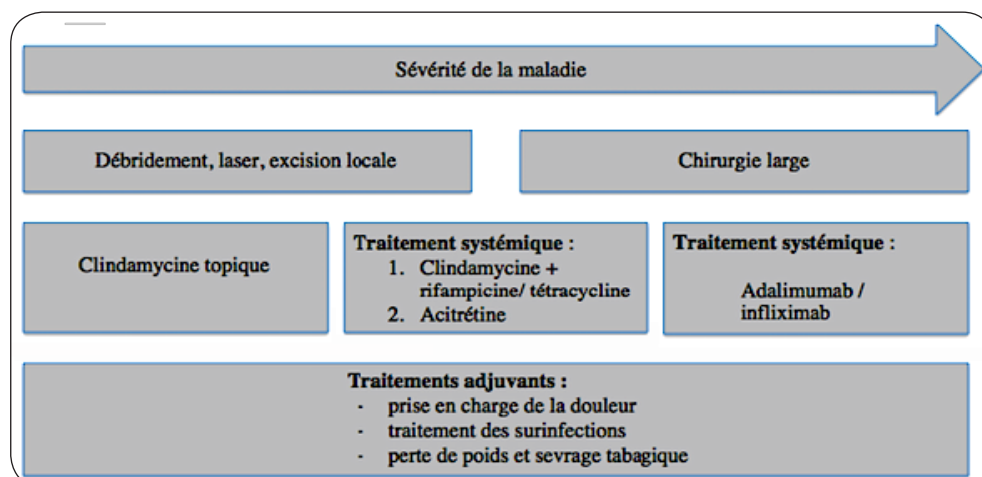
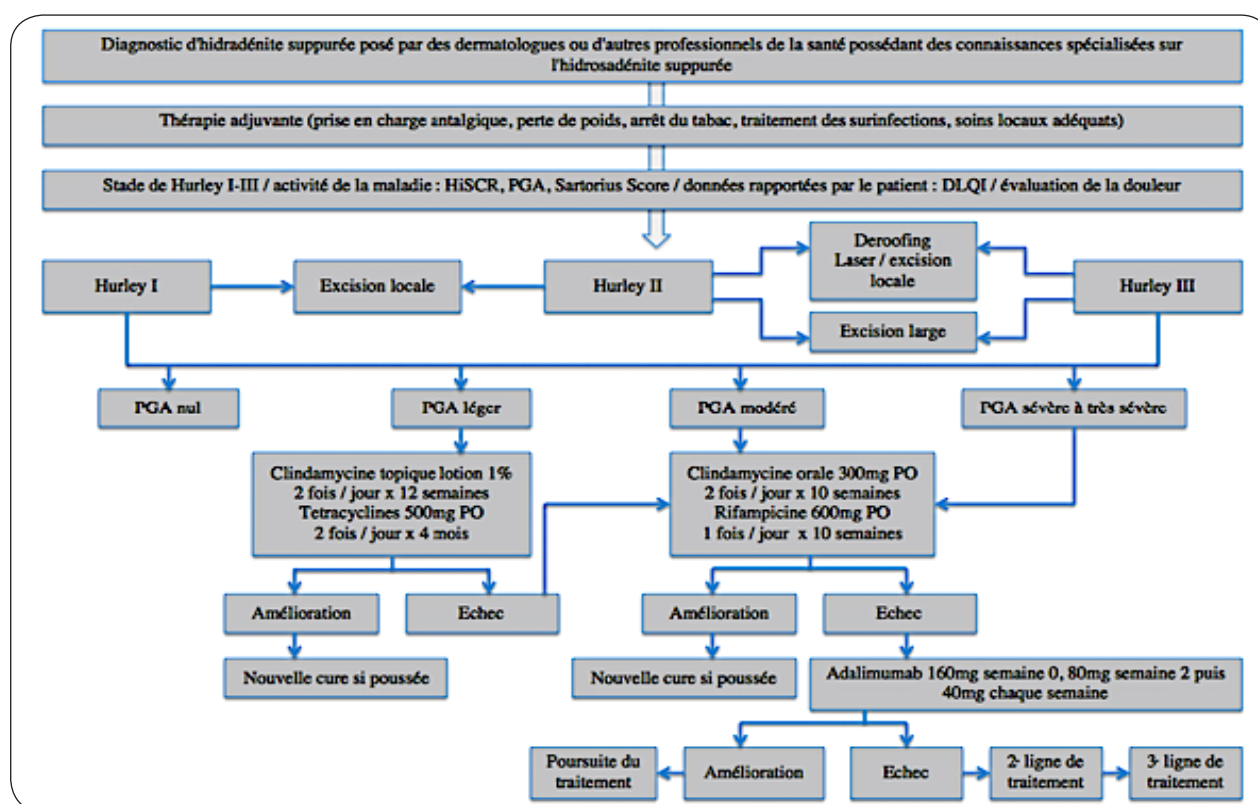


Tableau III. Algorithme de prise en charge de l'HS en fonction des stades Hurley (1).

s'asseoir. Le traitement antidouleur est toujours un traitement transitoire et d'appoint. Il faut éviter l'automédication au long cours afin d'éviter des complications gastro-intestinales et/ou rénales.

En première intention, un traitement par paracétamol (500 mg-3000 mg/j) et/ou anti-inflammatoires non stéroïdiens (ibuprofène, diclofénac, kétoprofène, etc.), bien que non dépourvus d'effets secondaires, sera proposé. Si le traitement antalgique de palier 1 est insuffisant, le recours aux opioïdes peut être envisagé (5).

4. TRAITEMENTS TOPIQUES

La place des traitements topiques reste relativement limitée en pratique. La clindamycine topique à 0,1 %, en tant qu'agent antibiotique topique, ainsi que le résorcinol 15 %, en tant qu'agent kératolytique, peuvent être utilisés dans les stades légers de la maladie (5). L'érythromycine 5 % en topique devrait être évitée. Les antibiotiques topiques, comme l'acide fusidique 2 % ou la mupirocine 2 %, devront également être utilisés de façon courte et en cas de vraie nécessité. Il ne faut pas perdre de vue le risque d'une sensibilisation à ces différents agents, facilitée par une utilisation chronique sur peau altérée.

5. ANTIBIOTHÉRAPIES SYSTÉMIQUES

Dans les cas plus sévères, on peut avoir recours à des antibiothérapies par voie orale sur le long terme.

- **Tétracyclines** : un traitement de plusieurs mois par tétracycline (lymécycline, 2x300 mg/j, minocycline, 100 mg/j le soir) peut être proposé aux patients dans les HS de stade Hurley I et II d'étendue plus conséquente. Outre leur action antibiotique pure, ces agents possèdent des propriétés anti-inflammatoires, utiles dans la prise en charge de l'HS inflammatoire. En cas d'échec de ce traitement après 4 mois, une autre option thérapeutique devra être envisagée (1, 5).

- **Association rifampicine-clindamycine** : cette association est également considérée selon l'«Evidence-based Approach» du traitement de l'HS établie sur base des guidelines européennes comme traitement de première ligne dans les cas plus étendus (1, 5). Ce traitement est classiquement dosé de la façon suivante : rifampicine 2x300 mg/j et clindamycine 2x300 mg/j. Il est, par ailleurs, un passage obligatoire avant d'espérer obtenir le remboursement d'un traitement par antagonistes TNFα en Belgique. Néanmoins, comme toute association

antibiotique, elle n'est pas dépourvue d'effets secondaires invalidants tels que les troubles digestifs (5). En cas d'échec de ce traitement après 10 semaines, une autre option thérapeutique devra être envisagée (1, 5).

- **Amoxicilline-acide clavulanique** : compte tenu du risque de développement de résistance, cette option thérapeutique ne pourra être envisagée que pour une courte cure (5 à 10 jours). Il s'agit typiquement du patient HS avec une soudaine poussée inflammatoire, purulente et très douloureuse avec des signes systémiques et des adénopathies loco-régionales (2).

6. CORTICOTHÉRAPIE

- **Triamcinolone** : des injections intra-lésionnelles de triamcinolone 5-10 mg/ml sont préconisées afin de réduire rapidement le degré d'inflammation lors des poussées aiguës. La réponse clinique sera alors relativement rapide (2, 5). Elles sont également utilisées d'une manière répétitive dans un but d'atrophier des anciennes lésions. Néanmoins, les injections à répétition risquent de provoquer le développement à long terme d'une atrophie cutanée, d'un trouble de la pigmentation ainsi que l'apparition d'éventuelles télangiectasies (5). Il faut, cependant, éviter toute injection lorsqu'on suspecte une surinfection bactérienne associée.

- **Corticothérapie systémique** : cette option thérapeutique peut être envisagée lors des poussées aiguës sévères, très inflammatoires et douloureuses (2, 5). Cependant, il faut savoir qu'un rebond après arrêt du traitement n'est pas impossible. L'utilisation d'une corticothérapie à long terme n'est actuellement pas recommandée compte tenu des effets indésirables multiples au long cours (5). Parfois on utilise des faibles doses de méthylprednisolone (4-8 mg/j), en complément des traitements antagonistes TNF α .

7. TRAITEMENTS BIOLOGIQUES

Les antagonistes TNF α , et plus spécifiquement l'adalimumab, sont actuellement remboursables en Belgique sous certaines conditions. A l'heure actuelle, l'adalimumab est le seul à être approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) et la European Medicine Agency (EMA) dans le traitement de l'HS modérée à sévère après échec des antibiothérapies orales (8). Les injections se feront selon un schéma bien précis avec une première dose de 160 mg à la semaine 0, une seconde dose de 80 mg à la semaine 2 et une injection de 40 mg chaque semaine à partir de la semaine 4 (1, 5). La tolérance est

globalement bonne et l'effet indésirable le plus fréquemment décrit est la réaction au site d'injection (5). Globalement, on peut dire que dans les HS modérées, on obtient 70 % d'amélioration des scores d'évaluation et de la qualité de vie chez environ 70 % des patients. Dans les cas sévères, les chiffres sont 50 % et 50 %, respectivement. On commence actuellement à mieux cibler les bons répondeurs, à savoir les patients avec des HS surtout inflammatoires, ceux dont l'HS n'est pas présente de longue date ou encore les patients non obèses et non fumeurs. Néanmoins, ces données doivent encore être prouvées dans de plus larges séries.

D'autres antagonistes TNF α ont été étudiés, mais avec des réponses moins satisfaisantes, comme l'éta nercept, ou non remboursées, comme l'infliximab (5). D'autres voies ont été testées mais abandonnées compte tenu des réponses insuffisantes, comme la voie IL12/23 (ustékinumab) et IL1 (anakinra).

Par contre, des résultats préliminaires avec des antagonistes IL17 sont très prometteurs et des études cliniques recrutent toujours.

8. TRAITEMENTS CHIRURGICAUX ET LASER CO2

- **Prise en charge chirurgicale** : plusieurs types d'intervention peuvent être proposés en fonction de la gravité et de l'étendue de la pathologie, mais également en fonction du patient, de ses attentes et de ses comorbidités. Bien qu'extrêmement délabrant et nécessitant une longue période de convalescence, le seul traitement curatif, à ce jour, reste l'excision large avec ablation de l'ensemble des tissus affectés. Une cicatrisation de seconde intention ou une fermeture par le biais d'une greffe cutanée pourront être proposés (1, 2, 5). Les conditions idéales pour une bonne chance de réussite d'une approche chirurgicale sont les suivantes : HS bien limitée, localisation chirurgicalement accessible, HS non inflammatoire depuis au moins 2 ans. Il n'y a pas de données comparatives entre l'efficacité et les morbidités d'une technique par rapport à une autre. L'expérience du chirurgien dans le domaine compte beaucoup dans la réussite du traitement chirurgical.

- **Laser CO2** : les résultats de l'utilisation du laser CO2 restent, quant à eux, controversés dans la littérature (1).

- **Laser épilation** : le but de ce type de traitement reposerait sur le fait de pouvoir détruire de façon définitive les structures pilo-sébacées, à l'origine de l'HS. Néanmoins, aucune étude contrôlée n'a fait état d'une efficacité démontrée.

9. VACCINATION

Dans les HS atteignant les zones génitales, on retrouve fréquemment la présence des HPV non-oncogènes (6, 8, 11), mais également oncogènes (16, 18, 33). De plus, ces HPV sont souvent retrouvés dans les carcinomes spinocellulaires qui se développent dans l'HS. Il y a donc une raison de proposer une vaccination anti-HPV, **probablement avec le vaccin non-valent**, afin de booster la réponse immunitaire anti-HPV.

10. LES AUTRES OPTIONS THÉRAPEUTIQUES

Les différentes options thérapeutiques décrites ci-dessous sont considérées comme des options accessoires, de deuxième ligne (zinc, acitrétine), voire de troisième ligne (isotrétinoïne, dapsons) selon les lignes de conduite européennes (1).

- **Gluconate de zinc** : une supplémentation en zinc à dose élevée (6 comprimés/j) en traitement d'entretien peut être envisagée dans les stades de Hurley I et II, si celle-ci est toutefois bien supportée sur le plan digestif (5).

- **Isotrétinoïne** : cette option thérapeutique a été envisagée sur base de ses propriétés empêchant l'occlusion du follicule pileux. Cependant, les résultats des différentes études semblent peu concluants (5, 9). L'isotrétinoïne n'est actuellement pas recommandée dans le traitement de l'HS (5).

- **Acitrétine** : un traitement par acitrétine 0,6 mg/kg semble montrer une certaine efficacité (10). Cette option thérapeutique est, quant à elle, considérée par l'European Dermatology Forum comme seconde ligne de traitement (1). Comme pour tout traitement systémique par rétinoïdes, une surveillance biologique régulière des bilans hépatique et lipidique est recommandée (5).

- **Dapsons** : la dapsons est également une option thérapeutique ayant prouvé une certaine efficacité. Celle-ci doit cependant être considérée comme une seconde, voire une troisième, ligne de traitement (5). En effet, compte tenu des effets secondaires sévères possibles, principalement sur le plan hématologique, il s'agit d'un traitement à utiliser avec prudence (2, 5).

- **Ciclosporine** : cette dernière a prouvé son efficacité dans de rares cas rapportés dans la littérature. Elle est donc considérée comme une option thérapeutique de troisième ligne (5).

CONCLUSION

La prise en charge de l'HS reste à ce jour encore complexe et multidisciplinaire. Outre les mesures d'hygiène de vie, les options médicalementes et chirurgicales doivent coexister et le plan thérapeutique doit être régulièrement rediscuté.

Compte tenu du caractère chronique et invalidant de la pathologie, les comorbidités et les complications psycho-socio-économiques ne doivent pas être oubliées.

BIBLIOGRAPHIE

1. Gulliver W, Zouboulis CC, Prens E, et al.— Evidence-based approach to the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa, based on the European guidelines for hidradenitis suppurativa. *Rev Endocr Metab Disord*, 2016, **17**, 343-351.
2. Revuz J.— Hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2009, **23**, 985-998.
3. Micheletti RG.— Hidradenitis suppurativa: current views on epidemiology, pathogenesis, and pathophysiology. *Semin Cutan Med Surg*, 2014, **33**, S48-S50.
4. Vazquez BG, Alikhan A, Weaver AL, et al.— Incidence of hidradenitis suppurativa and associated factors: A population-based study of Olmsted County, Minnesota. *J Invest Dermatol*, 2013, **133**, 197-203.
5. 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**, 619-664.
6. Hurley H.— *Axillary hyperhidrosis, apocrine bromhidrosis, hidradenitis suppurativa, and familial benign pemphigus: surgical approach*. In Roenigh RRH, ed. *Dermatologic Surgery*. Marcel Dekker, New York, 1989, pp 729-739.
7. Onderdijk AJ, van der Zee HH, Esmann S, et al.— Depression in patients with hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2013, **27**, 473-478.
8. Kimball AB, Okun MM, Williams DA, et al.— Two phase 3 trials of adalimumab for hidradenitis suppurativa. *N Engl J Med*, 2016, **375**, 422-434.
9. Boer J, van Gemert MJ.— Long-term results of isotretinoin in the treatment of 68 patients with hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*, 1999, **40**, 73-76.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr. A.F. Nikkels, Service de Dermatologie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.

Email : dermatologie@uliege.be