

2024-2025

Thèse
pour le
Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

Thérapies ciblées en dermatologie inflammatoire chronique : place et perspectives, à travers l'exemple de l'hidradénite suppurée

--

Targeted therapies in chronic inflammatory dermatology: current role and perspectives, through the example of hidradenitis suppurativa

Guiberd François

Né le 29 janvier 2000 à Laval

Sous la direction de M. Séraphin Denis

Membres du jury

Nicolas Papon | Président

Denis Séraphin | Directeur

Hyacinthe Giraud | Membre

Aurélien Fauvel | Membre



Soutenue publiquement le :
20 octobre 2025

**FACULTÉ
DE SANTÉ**
UNIVERSITÉ D'ANGERS

AVERTISSEMENT

L'université La Faculté de Santé déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

ENGAGEMENT DE NON-PLAGIAT

Engagement à signer et à joindre à tous les rapports, dossiers, mémoires ou thèse

Je, soussigné, François Guiberd

déclare être pleinement conscient·e que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiée sur toutes formes de support, numérique ou papier, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire cette thèse / rapport / mémoire.

François Guiberd, le 14 / 09 / 2025

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

Je souhaite tout d'abord remercier Monsieur Denis Seraphin, qui m'accompagne depuis ma deuxième année de pharmacie. Votre pédagogie m'a guidé tout au long de mon parcours et je suis heureux de pouvoir vous associer à cette étape finale.

Ma gratitude va également à Monsieur Nicolas Papon, président de ce jury, pour l'honneur qu'il me fait en acceptant d'évaluer ce travail. Merci également pour vos enseignements.

Enfin, merci à Hyacinthe et Aurélien d'avoir chaleureusement accepté d'être membres de mon jury.

Aux enseignants et à la faculté de pharmacie d'Angers,

Je tiens à exprimer ma reconnaissance pour la qualité des cours et l'encadrement que j'ai reçus durant toutes mes années d'études. Ces enseignements m'ont apporté des précieuses connaissances et d'importantes valeurs telles que la rigueur et la discipline.

À mes rencontres professionnelles,

Je souhaite remercier sincèrement toutes les personnes que j'ai eu le plaisir de croiser chez Abbvie aux affaires médicales. Véronique, Audrey, Yassmina, Sébastien et Mariem, vos échanges, votre soutien et vos conseils m'ont beaucoup appris et ont contribué à enrichir ma vision de la pratique professionnelle.

À mes amis d'études,

Ces années n'auraient pas eu la même saveur sans vous. Merci à Erwan, avec qui j'ai partagé une colocation mémorable pendant la période du Covid, et à Maëva, Ambre, Charles et Alexis, pour votre amitié, votre aide et tous ces moments qui resteront gravés dans ma mémoire. Votre présence a rendu les années de travail plus légères et infiniment plus joyeuses.

À ma famille,

Un immense merci à mes parents pour leur soutien constant, leur patience et leurs encouragements indéfectibles. Vous m'avez transmis le goût de l'effort et donné la confiance nécessaire pour aller au bout de ce projet. À ma grande sœur, merci pour ton affection et ta présence bienveillante, qui m'accompagnent depuis toujours.

Enfin, à toi Mathilde,

Merci pour ton amour et ton soutien de chaque instant. Ta patience, ton écoute et ta confiance m'ont porté tout au long de ce travail. C'est avec toi que je me projette désormais, et je suis profondément reconnaissant d'avoir pu partager ce chemin à tes côtés.

LISTE DES ABREVIATIONS

AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
AMM	Autorisation de mise sur le marché
AMP	Peptides antimicrobiens
BAFF	B-cell activating factor
BAFF-R	Récepteur du facteur d'activation des cellules B
BSA	Body Surface Area
BTK	Kinase de Bruton (tyrosine kinase)
C5a	Fraction 5a du complément
CD	Cluster of differentiation
CXCR3	C-X-C chemokine receptor 3
DAMP	Modèles moléculaires associés aux dommages
DC	Dendritic cell (cellule dendritique)
DIC	Dermatoses inflammatoires chroniques
DLQI	Dermatology Life Quality Index
EADV	Académie Européenne de Dermatologie et Vénérologie
EASI	Eczema Area and Severity Index
EMA	European Medicine Agency
FDA	Food and Drug Administration
G-CSF	Facteur de stimulation des granulocytes
HBD-2	Human Beta Defensin-2
HiSCR	Hidradenitis Suppurativa Clinical Response
HMGB1	High-mobility group box 1
HS	Hidradénite Suppurée
HS-PGA	Hidradenitis Suppurativa Physician Global Assessment
HSP70	Protéine de choc thermique 70
HSP90	Protéine de choc thermique 90
HSSI	Hidradenitis Suppurativa Severity Index
IFI16	Protéine inductible par l'interféron gamma 16
IFN	Interféron
IFN α	Interféron alpha
IFN γ	Interféron gamma
IgE	Immunoglobuline E
IHS4	International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System
IL	Interleukine
ILC	Innate lymphoid cell (cellule lymphoïde innée)
IRAK4	Kinase 4 associée au récepteur de l'interleukine 1
JAK	Janus Kinase
LTB4H	Leukotriène B4

mAb	Anticorps monoclonal
MACE	Événements cardiovasculaires majeurs
MICI	Maladies inflammatoires de l'intestin
mSS	Modified Sartorius Score
NCT	National Clinical Trial
NKG2D	Natural Killer Group 2, member D
NMSC	Non-melanoma skin cancer (cancer cutané non-mélanocytaire)
OLE	Open-label extension
OX40	Membre de la famille des récepteurs TNF
PAMP	Modèle moléculaire associé aux pathogènes
PASI	Psoriasis Area and Severity Impact
pDC	Plasmacytoid dendritic cell (cellule dendritique plasmacytoïde)
PDE-4	Phosphodiesterase 4
PG	Pyoderma gangrenosum
PGA	Physician Global Assessment
PUVA	Psoralène + UVA
SADBE	Squaric acid dibutylester
SAPHO	Syndrome synovite, acné, pustulose, hyperostose et ostéite
SCORAD	Scoring Atopic Dermatitis
STAT	Signal Transducers and Activators of Transcription
STEEP	Skin Tissue-sparing Excision with Electro-surgical Peeling
STING	Stimulateur des gènes de l'interféron
SYK	Kinase de la rate (spleen tyrosine kinase)
TCR	T cell receptor
TEAE	Treatment-emergent adverse event
Th	T helper
TLR	Récepteur de type Toll
TNF	Facteur de nécrose tumorale
TNF- α	Facteur de nécrose tumorale- α
TYK2	Tyrosine kinase 2
UVB	Ultraviolets B
WES	Whole Exome Sequencing

SOMMAIRE

<i>Avertissement</i>	2
<i>Engagement de non-plagiat</i>	3
<i>Remerciements.....</i>	4
<i>Liste des abréviations</i>	5
<i>Sommaire.....</i>	7
<i>Introduction</i>	9
<i>Usage de l'IA générative.....</i>	10
I. Dermatoses inflammatoires chroniques.....	11
I.1 Généralités.....	11
I.1.A Anatomie et physiologie de la peau	11
I.1.B Système immunitaire cutané.....	12
I.1.C Principales dermatoses inflammatoires chroniques	13
I.1.D Dermatite atopique	14
I.1.E Psoriasis	16
I.1.F Vitiligo.....	19
I.1.G Hidradénite suppurée.....	21
II. Prise en charge des dermatoses inflammatoires chroniques	32
II.1 Dermatite atopique	32
II.1.A Objectifs thérapeutiques.....	32
II.1.B Approches thérapeutiques	32
II.2 Psoriasis.....	33
II.2.A Objectifs thérapeutiques	33
II.2.B Approches thérapeutiques	33
II.3 Vitiligo	35
II.3.A Objectifs thérapeutiques	35
II.3.B Approches thérapeutiques	35
II.4 Hidradénite suppurée	36
II.4.A Objectifs thérapeutiques.....	36
II.4.B Approches thérapeutiques	38
III. Les thérapies ciblées : une innovation dans la prise en charge des dermatoses inflammatoires chroniques ? éléments de réponse à travers l'exemple de l'hidradénite suppurée : étude qualitative par entretiens semi-directifs	43
III.1 Que veut dire « thérapies ciblées » ?	43
III.1.A Définition	43
III.1.B Biothérapies.....	43
III.1.C Inhibiteurs de JAK	44
III.2 Historique du développement des thérapies ciblées dans les DIC.....	46
III.3 Les thérapies ciblées dans la prise en charge de l'hidradénite suppurée.....	48
III.3.A Données cliniques et données en vie réelle	48
III.3.B Point de vue des experts	62
IV. Conclusion.....	71

Annexes.....	72
Annexe 1 : Recommandations françaises pour la prise en charge de l'HS.....	72
Annexe 2 : Thérapies ciblées en développement clinique et sur le marché pour le traitement de l'HS	73
Annexe 3 : Transcription des entretiens semi-directifs	75
Entretien n°1.....	75
Entretien n°2.....	78
Entretien n°3.....	81
Bibliographie.....	83
Table des illustrations.....	98
Table des matières	99

INTRODUCTION

Les dermatoses inflammatoires chroniques représentent un vaste ensemble de pathologies cutanées caractérisées par une inflammation persistante de la peau, touchant près d'une personne sur quatre à travers le monde [1]. Ces maladies, parmi lesquelles figurent principalement le psoriasis, la dermatite atopique, l'hidradénite suppurée, la pelade, le vitiligo et l'urticaire chronique, partagent des mécanismes physiopathologiques complexes impliquant une dysrégulation du système immunitaire et une altération de la fonction barrière cutanée [2].

Historiquement, la prise en charge des DIC s'appuyait principalement sur des traitements symptomatiques non spécifiques : corticoïdes topiques et systémiques, immunosuppresseurs conventionnels tels que le méthotrexate ou la ciclosporine, et photothérapie. Ces approches thérapeutiques, bien qu'efficaces chez certains patients, présentaient des limitations importantes en termes d'efficacité à long terme et de tolérance, laissant de nombreux patients avec des besoins médicaux non satisfaits [3].

La révolution thérapeutique des deux dernières décennies a été marquée par l'émergence des thérapies ciblées, qui représentent une approche paradigmatic nouvelle en dermatologie. Ces traitements innovants, regroupant les biothérapies et les inhibiteurs de kinases (notamment les inhibiteurs JAK), agissent de manière spécifique sur des cibles moléculaires précises impliquées dans les cascades inflammatoires pathologiques [4]. Contrairement aux immunosuppresseurs conventionnels qui exercent une action large et non sélective sur le système immunitaire, les thérapies ciblées permettent une modulation fine et spécifique des voies inflammatoires dysrégulées. Les biothérapies agissent au niveau extracellulaire en neutralisant des cytokines clés comme le TNF- α , les interleukines 17, 23, 4, ou 13, tandis que les inhibiteurs JAK interviennent au niveau intracellulaire en bloquant des voies de signalisation communes à plusieurs cytokines. Cette approche ciblée offre théoriquement une meilleure efficacité avec un profil de tolérance optimisé [5].

Parmi les DIC, l'hidradénite suppurée ou maladie de Verneuil illustre parfaitement les enjeux et défis de cette transition thérapeutique. Affection inflammatoire chronique particulièrement invalidante, l'HS se caractérise par la formation récurrente de nodules douloureux, d'abcès et de fistules dans les zones intertrigineuses. Longtemps considérée comme une maladie rare et mal comprise, l'HS touche en réalité 0,5 à 1% de la population générale et constitue la dermatose inflammatoire ayant le plus lourd impact sur la qualité de vie des patients. La physiopathologie complexe de l'HS, impliquant une occlusion folliculaire primitive, une dysrégulation immunitaire multi-cytokines et des facteurs environnementaux multiples, en fait un modèle d'étude particulièrement pertinent pour comprendre les apports et limites des thérapies ciblées [6]. Jusqu'en 2023, seul l'adalimumab (anti-TNF- α) bénéficiait d'une autorisation de mise sur le marché dans cette indication, laissant de nombreux patients en situation d'impasse thérapeutique. L'arrivée récente du sécukinumab (anti-IL-17A) puis du bimékizumab (anti-IL-17A/F) témoigne de l'enrichissement progressif de l'arsenal thérapeutique [7].

Cependant, malgré ces avancées, l'efficacité de ces traitements reste inconstante et souvent partielle, avec des taux de réponse clinique significative ne dépassant généralement pas 40 à 60% des patients traités [8, 9]. Cette situation soulève des questions fondamentales sur les stratégies thérapeutiques futures : faut-il multiplier les cibles moléculaires ? Développer des approches combinatoires ? Mieux phénotyper les patients pour une médecine plus personnalisée ?

Cette thèse examinera le rôle potentiel des médicaments immunomodulateurs dans le traitement des DIC et un aperçu du futur paysage thérapeutique, en se concentrant particulièrement sur la prise en charge de l'HS. Pour obtenir ces informations, trois entretiens ont été menés auprès de dermatologues experts dans la prise en charge de l'HS.

USAGE DE L'IA GENERATIVE

L'intelligence artificielle générative a été utilisée en appui à la réalisation de ce travail.

Elle a servi d'aide à la rédaction, à la reformulation de phrases et à l'harmonisation du style rédactionnel.

Lors de la revue de la littérature scientifique, l'IA générative a également été mobilisée pour la synthèse d'informations et la traduction de textes (principalement de l'anglais vers le français).

Enfin, elle a contribué à la relecture et à la correction du document final, dans le but d'éliminer les fautes d'orthographe et de grammaire.

En aucun cas l'IA générative n'a été utilisée pour générer des données ou des sources bibliographiques, ni pour remplacer la réflexion critique nécessaire à la réalisation de ce travail.

I. DERMATOSES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES

I.1 GENERALITES

I.1.A Anatomie et physiologie de la peau

La peau est le plus grand organe du corps humain, jouant principalement le rôle de barrière protectrice contre les facteurs environnementaux externes. Elle est composée de trois couches principales (**Figure 1**) : [10]

- L'épiderme : la couche la plus externe, principalement constituée de kératinocytes qui produisent la kératine, une protéine offrant une résistance structurelle. D'autres cellules présentes dans l'épiderme incluent les mélanocytes, responsables de la production de mélanine, les cellules de Langerhans, qui interviennent dans les réponses immunitaires, et les cellules de Merkel, associées à la sensation du toucher.
- Le derme : la couche plus épaisse de collagène située sous l'épiderme est appelée le derme. Elle contient des fibres d'élastine produites par les fibroblastes, qui confèrent à la peau son élasticité et sa résistance. Cette couche abrite également les vaisseaux sanguins, les fibres nerveuses et des structures annexes telles que les follicules pileux, les glandes sébacées et les glandes sudoripares.
- L'hypoderme (ou tissu sous-cutané) : la couche la plus profonde, principalement composée de tissu adipeux, qui aide à isoler le corps, absorber les chocs et stocker de l'énergie.

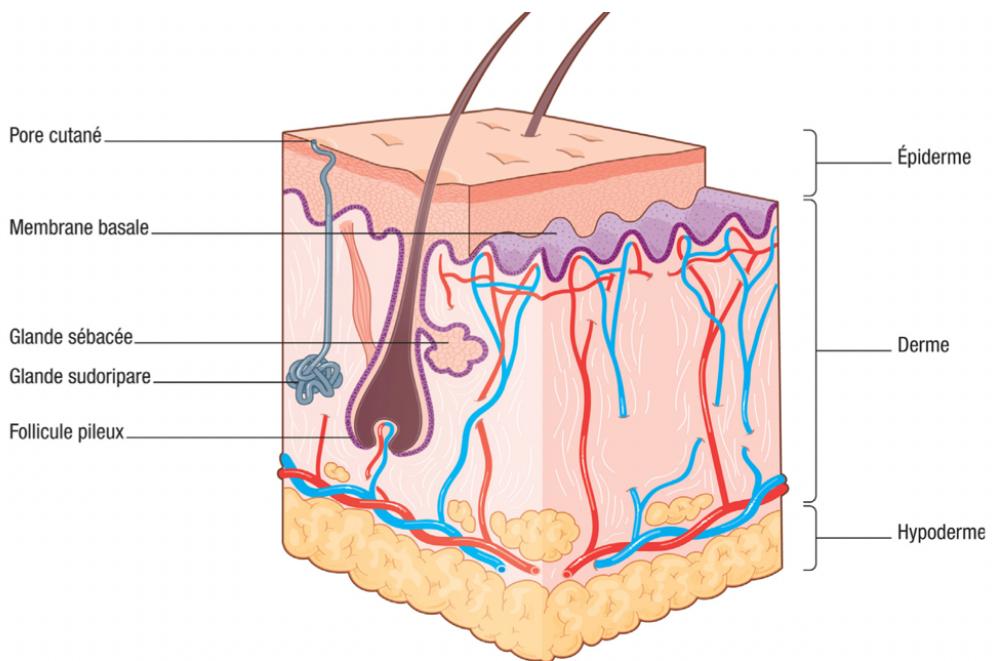


Figure 1 : Coupe transversale de la peau [11]

Lorsque ces mécanismes sont perturbés, des désordres cutanés chroniques peuvent apparaître, traduisant un déséquilibre entre les fonctions de barrière, les réponses immunitaires et les interactions cellulaires. Des dermatoses inflammatoires chroniques telles que le psoriasis, la dermatite atopique ou l'HS illustrent ces dérèglements. Elles partagent une physiopathologie complexe où s'entremêlent anomalies immunitaires, facteurs génétiques et environnementaux, impactant profondément la qualité de vie des patients et posant un défi thérapeutique majeur.

L'HS était autrefois considérée comme une maladie des glandes apocrines sudoripares, cependant, il est désormais établi qu'elle prend naissance au niveau du follicule pileux et de la glande sébacée [12]. Ces deux éléments forment l'unité pilo-sébacée.

Le follicule pileux constitue la première partie de cette unité. Chaque poil se développe à partir d'un groupe de cellules épidermiques situées à la base du follicule, dans la région de division cellulaire. Ce processus est alimenté par la circulation sanguine à travers la papille. À mesure que les cellules épidermiques sont poussées vers la surface, elles se kératinisent et meurent, formant ainsi une tige composée de plaques de kératine fusionnées, qui constitue le follicule pileux [13].

Les glandes sébacées forment la deuxième partie de cette unité. Ce sont des glandes exocrines holocrines associées aux follicules pileux, responsables de la production de sébum, une substance lipidique qui protège et hydrate la peau et les poils. Elles sont présentes sur presque toute la surface du corps, à l'exception des paumes des mains et des plantes des pieds. Leur activité est régulée par les hormones, en particulier les androgènes, ce qui explique leur stimulation à la puberté. Le sébum joue un rôle essentiel dans le film hydrolipidique, maintenant l'hydratation cutanée et protégeant contre les agressions extérieures. Une production excessive de sébum peut conduire à des pathologies comme l'acné, tandis qu'une diminution peut entraîner une peau sèche et fragile. Une activité excessive pourrait favoriser l'occlusion folliculaire, contribuant ainsi à la formation des nodules inflammatoires et abcès caractéristiques de l'HS [14].

I.1.B Système immunitaire cutané

La peau n'est pas seulement une barrière physique, mais aussi un élément essentiel du système immunitaire de l'organisme. La réponse immunitaire cutanée est principalement médiée par des cellules situées dans l'épiderme et le derme (**Figure 2**). Les cellules de Langerhans, localisées dans l'épiderme, agissent comme des cellules présentatrices d'antigènes : elles détectent et traitent les antigènes étrangers, déclenchant une réponse immunitaire en activant les lymphocytes T, en particulier les lymphocytes T CD8+ [15].

Dans le derme, les cellules dendritiques et les macrophages sont des composants clés de la réponse immunitaire innée. Ces cellules réagissent aux agents pathogènes par phagocytose et en libérant des cytokines, qui attirent d'autres cellules immunitaires vers le site de l'infection [16].

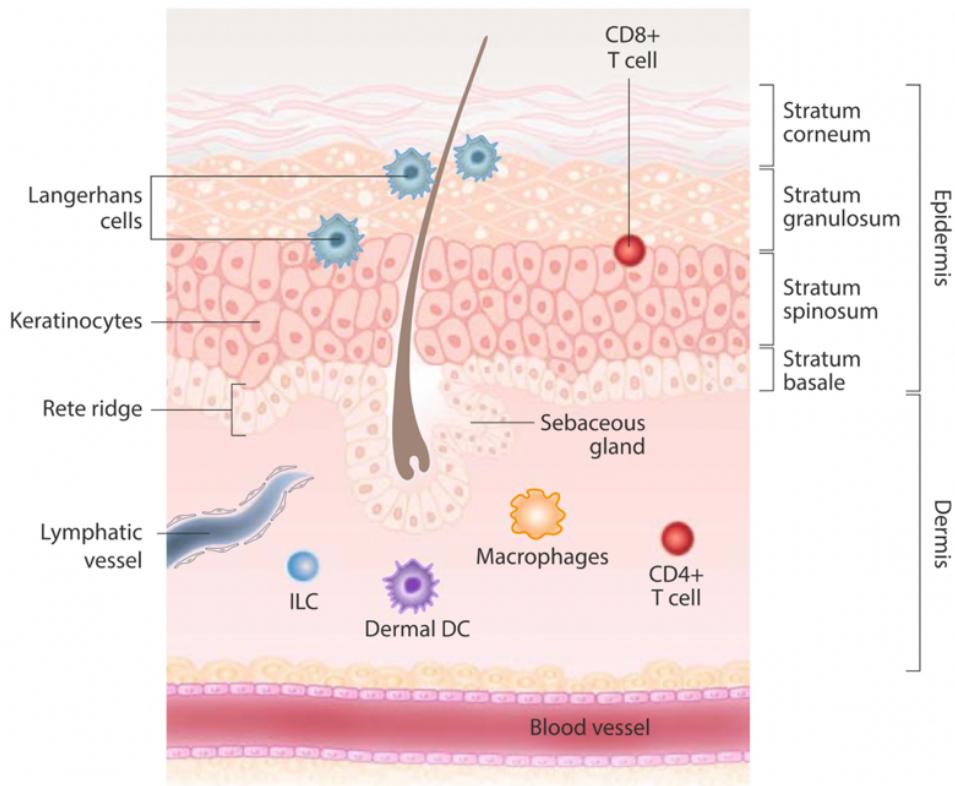


Figure 2 : Schématisation du système immunitaire cutané [17]

CD = cluster of differentiation (classes de différenciation) ; DC = dendritic cell (cellule dendritique) ; ILC = innate lymphoid cell (cellule lymphoïde inée)

Le système immunitaire cutané est capable de réponses immunitaires à la fois innées et adaptatives, garantissant une défense rapide contre les agents pathogènes tout en développant une mémoire immunitaire pour de futures expositions. Cette réponse immunitaire complexe est particulièrement importante dans les maladies inflammatoires de la peau, telles que l'HS, où l'inflammation chronique et la dysrégulation immunitaire jouent un rôle central dans la progression de la maladie [18].

I.1.C Principales dermatoses inflammatoires chroniques

Les DIC englobent une série de troubles cutanés, se manifestant par une inflammation constante de la peau, généralement liée à des anomalies du système immunitaire. Ces maladies influencent considérablement la qualité de vie des patients, du fait de leur caractère chronique et récurrent, et les symptômes qu'elles provoquent comme les atteintes cutanées, les démangeaisons, la douleur et les marques esthétiques. [19].

Parmi les DIC nous pouvons retrouver (liste non -exhaustive) :

- La dermatite atopique : une modification de la barrière cutanée et une sur-réaction immunitaire, généralement liée à une prédisposition allergique. Elle provoque des plaques prurigineuses érythémateuses et augmente le risque d'infections cutanées. [20].
- Le psoriasis : pathologie auto-immune chronique se manifeste par une hyperprolifération des kératinocytes et une inflammation. Elle se caractérise par des lésions érythémato-squameuses distinctes, qui peuvent être associées à des dommages articulaires dans sa variante rhumatisante psoriasique. Le psoriasis érythrodermique est une variété rare et sévère de psoriasis se manifestant par une inflammation et un pelage étendu de la peau. [21].

- Le prurigo nodulaire : maladie cutanée chronique caractérisée par des démangeaisons sévères et l'apparition de nodules épais sur la peau. Cette pathologie, dont l'origine n'est pas complètement déterminée, est liée à une dérégulation des systèmes immunitaire et neurologique. Elle est plutôt rare, touchant seulement 0,1% de la population. [22].
- Le lichen plan : affectant la peau et les muqueuses, souvent d'origine auto-immune, provoquant des lésions papuleuses prurigineuses [23].
- Le vitiligo : maladie auto-immune persistante se manifestant par la destruction de mélanocytes, conduisant à l'émergence de macules dépigmentées clairement définies, souvent symétriques. Son avancement est inconnu et peut engendrer un impact psychosocial significatif. [24].
- La pelade (alopecia areata) : maladie auto-immune ciblant le follicule pileux, à l'origine de pertes de cheveux ou de poils par zones. Elle progresse par épisodes, avec des phases de rémission et de rechute. [25].
- L'urticaire chronique spontanée : caractérisée par l'éruption répétée de papules érythémateuses et prurigineuses, éphémères mais quotidiennes ou presque, qui persistent plus de six semaines sans qu'aucune cause ne soit identifiée. Elle dégrade considérablement la qualité de vie. [26]
- Le lupus érythémateux discoïde : dermatose auto-immune photosensible caractérisée par des lésions érythémato-squameuses clairement délimitées, qui se transforment en atrophie et en cicatrices permanentes dépigmentées ou hyperpigmentées. [27].
- L'acné conglobata : forme sévère et chronique d'acné inflammatoire, marquée par des nodules profonds, abcès et fistules, touchant principalement le visage, le dos et le thorax. Elle laisse fréquemment place à des cicatrices hypertrophiques ou chéloïdiennes [28].
- L'HS (ou maladie de Verneuil) : affection inflammatoire chronique touchant le follicule pileux, se manifestant par des nodules douloureux, des abcès et des fistules dans les régions intertrigineuses. Elle progresse par crises intermittentes et peut causer des cicatrices débilitantes ainsi qu'un impact significatif sur la qualité de vie. [29].

Dans la suite de ce travail, nous aborderons les dermatoses inflammatoires chroniques les plus fréquentes, telles que le psoriasis, la dermatite atopique, l'hidradénite suppurée et le vitiligo. Ces troubles sont parmi les plus courants et les plus débilitants, et ont récemment profité de progrès significatifs dans la recherche. L'approfondissement de la connaissance de leurs mécanismes physiopathologiques a donné naissance à des traitements ciblés novateurs, qui modifient progressivement leur gestion clinique.

I.1.D Dermatite atopique

i. Épidémiologie

On estime que la dermatite atopique touche entre 15 et 20 % des enfants et peut affecter jusqu'à 10 % des adultes à l'échelle mondiale, avec des disparités régionales marquées, en particulier une incidence plus forte dans les régions urbaines et certains pays d'Afrique subsaharienne. Ainsi, il s'agit de l'une des DIC les plus courantes à travers le monde. Cette maladie peut survenir à n'importe quel âge, toutefois, elle se manifeste principalement durant la petite enfance, avec une incidence maximale observée pendant l'enfance et l'adolescence. L'équilibre entre les hommes et les femmes est globalement respecté, même si quelques recherches indiquent une légère supériorité féminine, possiblement due à une tendance plus marquée à la consultation. La dermatite atopique a une importante dimension familiale et génétique, et elle est fréquemment liée à d'autres symptômes atopiques tels que l'asthme, la rhinite allergique ou les réactions allergiques, soulignant son caractère systémique et multifactoriel [30].

ii. Physiopathologie et signes cliniques

La dermatite atopique a une physiopathologie complexe qui découle de la conjugaison d'une défaillance de la barrière cutanée, d'un dérèglement immunitaire à l'échelle locale et systémique, d'une dysbiose du microbiome cutané bactérien, et également de facteurs héréditaires [30].

Le schéma ci-dessous (**Figure 3**) illustre la physiopathologie de cette maladie, en trois étapes.

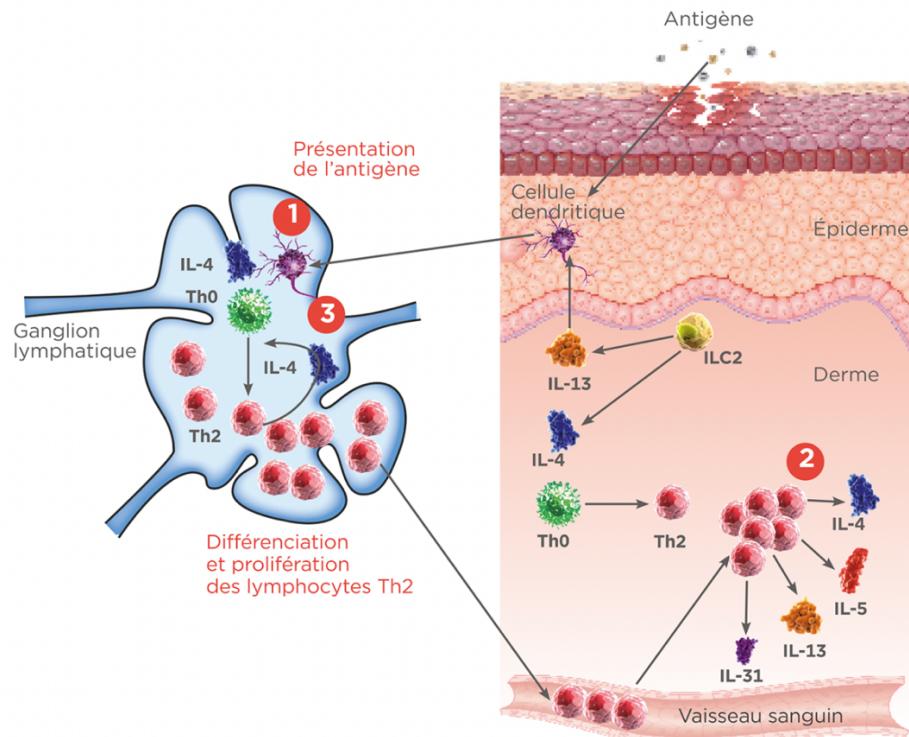


Figure 3 : Physiopathologie de la dermatite atopique [31]

ILC = innate lymphoid cell (cellule lymphoïde innée) ; Th0 = lymphocyte T naïf ; Th2 = lymphocyte T helper de type 2

Dans une phase initiale, l'exposition à des éléments externes ou irritants entraîne l'activation des lymphocytes T naïfs (Th0), qui tendent vers un profil Th2 et stimulent les cellules ILC2, intensifiant ainsi la réaction inflammatoire de type 2. Ces lymphocytes Th2, par la suite, libèrent des cytokines essentielles comme l'IL-4, l'IL-5, l'IL-13 et l'IL-31 qui sont à l'origine de l'inflammation de la peau et de l'apparition du prurit. Finalement, quand la maladie s'installe de manière chronique, d'autres cellules immunitaires sont engagées et de nouvelles interleukines sont sécrétées, menant à une dégradation graduelle de l'épiderme et à l'apparition d'un cycle vicieux démangeaison/grattage qui exacerbe la condition [31].

La dermatite atopique présente une large gamme de symptômes cliniques, qui varient selon l'âge du patient et la progression de la maladie. Le prurit intense, généralement nocturne, qui trouble le sommeil et altère la qualité de vie, constitue le symptôme principal. Les lésions cutanées habituelles se manifestent par un eczéma progressif, qui commence par un érythème et des papules, pouvant être accompagné de vésicules et d'oedème, puis évoluer vers des croûtes et une lichenification dans les cas persistants. L'attribution anatomique est spécifique : chez le bébé, elles sont plus fréquentes sur le visage et les parties convexes des membres ; chez l'enfant, elles apparaissent principalement dans les plis de flexion (comme les coudes, genoux, poignets) ; tandis que chez l'adulte, leur présence est plus marquée sur le visage, le cou, le tronc et les zones de flexion.

La peau montre généralement une xérose diffuse accompagnée d'un épaississement secondaire (lichénification), indiquant la détérioration de la barrière cutanée. Le prurit persistant crée un cycle néfaste de grattage et d'inflammation, qui favorise la conservation et l'intensification de la condition [31].

L'image ci-dessous (**Figure 4**) illustre une dermatite atopique chronique, avec une lichénification étendue par suite d'un grattage prolongé.



Figure 4 : Manifestation clinique de la dermatite atopique [32]

iii. Diagnostic

Le diagnostic de la dermatite atopique se base surtout sur l'évaluation clinique et l'histoire médicale du patient, puisqu'il n'y a pas de biomarqueur spécifique à cette affection. Il se base sur des normes cliniques solidement ancrées, comme celles suggérées par Hanifin et Rajka ou leurs versions simplifiées. Celles-ci prennent en compte la présence de démangeaisons persistantes, de lésions typiques de l'eczéma (emplacement selon l'âge, apparence chronique ou récurrente) et d'historique personnel ou familial d'atopie. L'examen dermatologique sert à mesurer l'étendue, la gravité et le développement des lésions qui sont fréquemment liées à une xérose cutanée. On utilise des indices normalisés tels que l'EASI ou le SCORAD pour mesurer l'intensité de la maladie et surveiller la réaction au traitement. Le diagnostic différentiel doit écarter d'autres dermatoses chroniques qui provoquent des démangeaisons, comme le psoriasis, la gale ou les eczémas de contact. Dans certaines situations, il est possible de procéder à des tests supplémentaires (examens d'allergie, dosages sérologiques d'IgE), bien qu'ils ne soient pas essentiels pour établir le diagnostic [33].

I.1.E Psoriasis

i. Épidémiologie

Le psoriasis est une maladie cutanée chronique qui affecte aussi bien les hommes que les femmes, présentant une propension à se manifester plus tôt chez les femmes et chez les personnes ayant des antécédents familiaux. La distribution de l'âge d'apparition présente un caractère bimodal : chez l'homme, deux pics sont notés entre 30-39 ans et 60-69 ans, alors que pour la femme, ces pics ont tendance à se manifester environ dix ans plus tôt. On estime qu'à travers le monde, près de 60 millions d'individus sont touchés par le psoriasis, avec une fréquence qui varie selon les zones géographiques : allant de 0,05 % de la population à Taïwan, jusqu'à 1,88 % en Australie. Cette maladie est plus courante dans les pays à revenu élevé et au sein des populations vieillissantes [34].

Physiopathologie et signes cliniques

Le psoriasis est associé à une interaction complexe entre l'immunité innée, l'immunité adaptative et les kératinocytes. Des éléments déclencheurs comme le stress, les traumatismes ou certaines infections provoquent l'activation des cellules dendritiques plasmacytoides (pDC), qui à leur tour sécrètent de l'interféron α , stimulant ainsi les cellules dendritiques conventionnelles (DC). Ces cellules sécrètent des cytokines pro-inflammatoires comme le TNF- α , l'IL-23 et l'IL-12, qui dirigent la différenciation et l'activation des lymphocytes T, notamment les cellules Th17 et CD8+. Les cellules Th17 libèrent des cytokines essentielles telles que l'IL-17, l'IL-22 et l'IL-21, qui sont à l'origine de l'inflammation persistante et de la prolifération excessive des kératinocytes. Activés, les kératinocytes libèrent ensuite des peptides antimicrobiens (tels que LL-37 et S100), des chimiokines (comme CCL20 et CXCL8) et d'autres médiateurs qui perpétuent le cycle inflammatoire néfaste et attirent les neutrophiles, contribuant ainsi aux pustules caractéristiques de certaines formes. Parallèlement, la dysfonction de la barrière cutanée et la prolifération épidermique amplifient le processus inflammatoire [35].

Le schéma ci-dessous (Figure 5) illustre la physiopathologie de cette maladie.

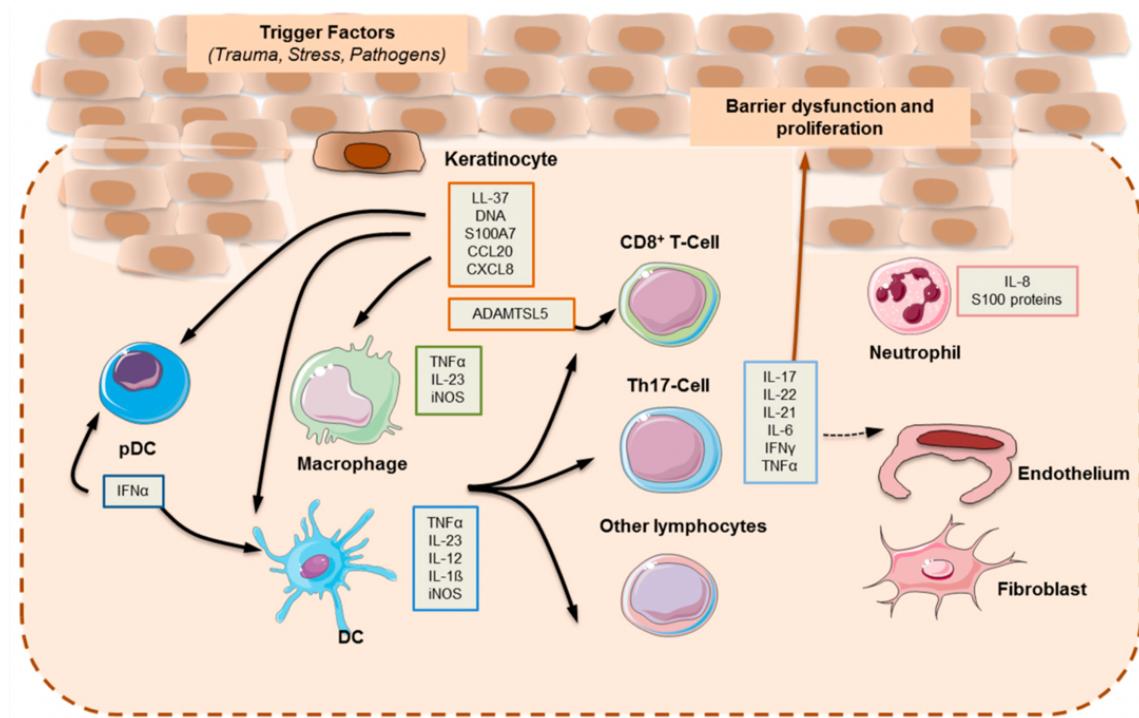


Figure 5 : Physiopathologie du psoriasis [36]

pDC = plasmacytoid dendritic cell (cellule dendritique plasmacytoid) ; DC = dendritic cell (cellule dendritique) ; TNF α = tumor necrosis factor alpha (facteur de nécrose tumorale alpha) ; IFN α = interféron alpha ; IL = interleukine ; Th17 = lymphocyte T helper de type 17 ; CD8+ T-cell = lymphocyte T CD8+

Le psoriasis présente une grande variabilité clinique, avec diverses formes de manifestation. Le psoriasis en plaques, qui se caractérise par des lésions bien délimitées de couleur rose saumon recouvertes de squames argentées blanches, est le type le plus courant. Elles se manifestent souvent de manière symétrique sur les surfaces d'extension (comme les coudes et les genoux), mais aussi sur le tronc et le cuir chevelu. La séparation des squames peut exposer de petites traces de saignement, appelées signe d'Auspitz. Le psoriasis inversé, ou des plis, se caractérise par des plaques peu squameuses qui apparaissent dans les zones axillaires, sous-mammaires et génitales. Le psoriasis en gouttes se manifeste par une éruption aiguë de petites papules ou plaques ressemblant à des « gouttes », généralement induites par une infection de type streptococcique, et pouvant évoluer secondairement vers une forme en plaques.

Dans les situations graves et peu fréquentes, on observe une implication généralisée qui se manifeste par de l'érythrodermie psoriasique. Celle-ci peut être sérieuse en raison de complications comme l'hypothermie, les infections, l'insuffisance rénale aiguë ou encore l'insuffisance cardiaque à haut débit. Quant à lui, le phénomène de Koebner illustre l'apparition de lésions psoriasiques sur des zones cutanées ayant subi un traumatisme. Pour finir, l'affection des ongles touche près de la moitié des patients, se manifestant par divers symptômes tels que le piquetage des ongles, l'onycholyse, les taches d'huile, la dystrophie ou l'hyperkératose sous-unguiale [37].

La photographie ci-dessous (**Figure 6**) est représentative des manifestations cliniques d'un psoriasis en plaques. Des plaques érythémateuses squameuses, étendues, bien limitées et disposées de façon symétrique sont présentes, touchant typiquement les zones d'extension comme les coudes et les genoux.



Figure 6 : Manifestations cliniques du psoriasis en plaques [38]

ii. Diagnostic

L'identification du psoriasis s'effectue principalement par le biais d'une observation clinique, en reconnaissant des plaques érythémateuses distinctes, couvertes de squames de couleur blanchâtre ou argentée, généralement placées de façon symétrique sur les parties étendues comme les coudes, les genoux ou le cuir chevelu. La présence fréquente d'une atteinte unguéale avec piquetage, onycholyse ou hyperkératose sous-unguiale, représente un autre indice. La plupart du temps, une simple observation clinique est suffisante, toutefois, une biopsie cutanée peut être nécessaire si le diagnostic est incertain ou si la présentation est inhabituelle. L'évaluation de la gravité repose sur la combinaison de l'étendue des blessures (BSA) et du degré d'érythème, d'infiltration et de desquamation, en utilisant des indices validés comme le PASI, le PGA, ainsi que des instruments rapportés par les patients tels que le DLQI [38].

L'effet psychologique, généralement considérable, doit toujours être considéré, tout comme l'identification des comorbidités métaboliques, cardiovasculaires ou hépatiques qui déterminent la décision thérapeutique. Cette vision d'ensemble conduit souvent à une gestion multidisciplinaire impliquant des dermatologues, des rhumatologues, des hépatologues ainsi que des psychologues [38].

I.1.F Vitiligo

i. Épidémiologie

On estime que l'occurrence mondiale de cette DIC se situe entre 0,5 et 1 % de la population générale, avec des disparités selon les régions et les groupes ethniques. Cette maladie peut se manifester à n'importe quel âge, mais elle apparaît généralement avant l'âge de 30 ans, avec une incidence maximale souvent observée pendant l'enfance et l'adolescence. Les données épidémiologiques indiquent une distribution presque équilibrée entre les sexes, bien que quelques recherches signalent une légère supériorité féminine, sans doute due à une propension plus marquée des femmes à se manifester pour des affections cutanées visibles [39].

Le vitiligo n'est pas lié à un statut socio-économique spécifique, cependant, on observe une distribution familiale significative, près de 20% des patients mentionnant une histoire familiale de la maladie, ce qui met en évidence l'importance d'une prédisposition génétique. De plus, il est souvent lié à d'autres troubles auto-immuns, le diabète de type 1 ou l'alopécie areata, renforçant son intégration dans un contexte de dysrégulation immunitaire systémique [40].

ii. Physiopathologie et signes cliniques

Le vitiligo découle d'une physiopathologie multifactorielle impliquant une prédisposition génétique, des facteurs environnementaux nuisibles et des altérations intrinsèques des mélanocytes. Cette combinaison stimule de manière disproportionnée les réponses immunitaires innée et adaptative, qui sont à l'origine de la destruction progressive des cellules pigmentaires [41, 42].

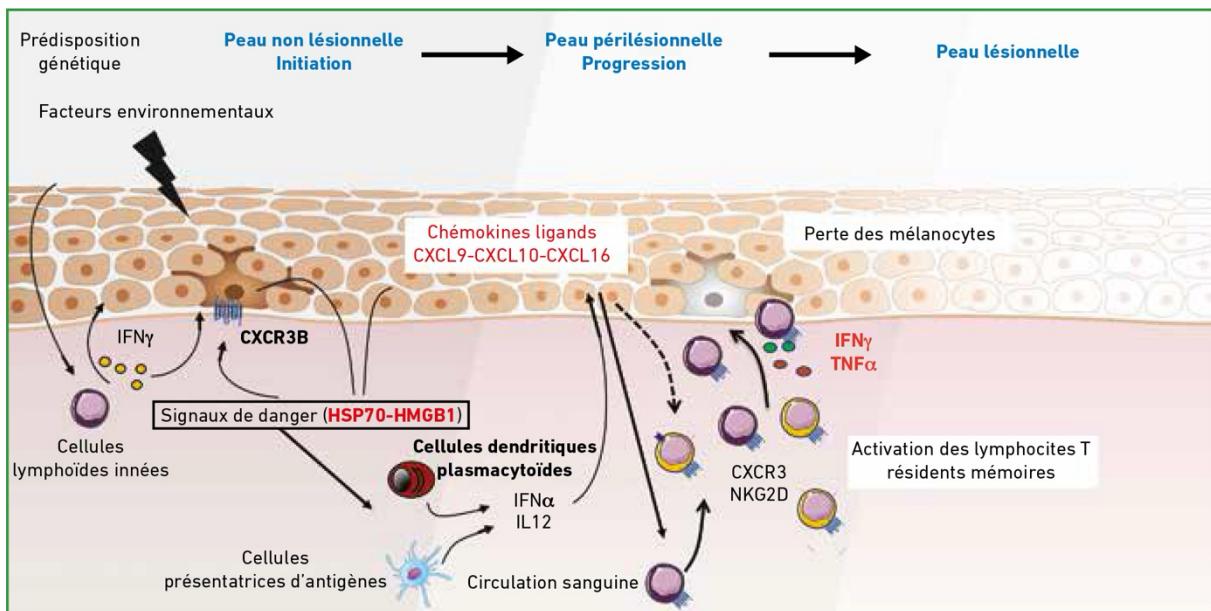


Figure 7 : Physiopathologie du vitiligo [43]

CXCR3 = C-X-C chemokine receptor 3 ; NKG2D = Natural Killer Group 2, member D ; IFN γ = interféron gamma ; TNF α = tumor necrosis factor alpha (facteur de nécrose tumorale alpha) ; IFN α = interféron alpha ; IL12 = interleukine 12 ; HSP70 = heat shock protein 70 ; HMGB1 = high-mobility group box 1

Le schéma ci-dessus (**Figure 7**) illustre la physiopathologie du vitiligo. Chez un individu génétiquement susceptible et exposé à divers facteurs environnementaux, les cellules de l'épiderme, notamment les kératinocytes et les mélanocytes, émettent des signaux de danger tels que la protéine HSP70. Cette alerte stimule l'activation de l'immunité innée, engageant en particulier les cellules lymphoïdes innées qui sécrètent de l'IFN-γ et les cellules dendritiques plasmocytoïdes qui produisent de l'IFN-α. En réponse, les cellules épidermiques produisent diverses chémokines, y compris CXCL9 et CXCL10. L'interaction de ces molécules avec leur récepteur CXCR3B, présent sur les mélanocytes, rend ces derniers vulnérables. Ce processus déclenche ensuite l'activation locale des lymphocytes T résidents (TRM) et l'invitation d'autres sous-groupes lymphocytaires qui, à leur tour, génèrent de l'IFN-γ et du TNF-α, conduisant progressivement à la destruction des mélanocytes dans les zones atteintes [44, 45].

Les symptômes cliniques du vitiligo se manifestent par des taches et des plaques dépigmentées bien définies, qui peuvent affecter diverses parties du corps telles que le visage, les mains, les zones de friction et les muqueuses (**Figure 8**). L'évolution de la dépigmentation varie d'un patient à l'autre et peut se manifester par des signes d'activité tels que les formes inflammatoires, trichromes, ponctuées ou le phénomène de Koebner, déjà mentionné en référence au psoriasis (partie I. 1. E. i). La leucotrichie, détectée chez 10 à 60% des individus, est un indicateur négatif de repigmentation en raison de la disparition du réservoir de mélanocytes folliculaires [46].

Sur le plan clinique, on identifie deux catégories principales : le vitiligo non segmentaire, qui est le plus courant, et englobe les formes focales, généralisées, universelles, acrofaciales ou mixtes ; et le vitiligo segmentaire, moins courant, se manifestant tôt, progressant rapidement sur une seule zone corporelle sans franchir la ligne médiane, fréquemment lié à une leucotrichie et moins réceptif aux thérapies. Pour finir, il est à noter que certains cas peuvent être provoqués ou empirés par des éléments environnementaux tels que des lésions cutanées récurrentes (koebnerisation chronique) ou le contact avec des produits chimiques qui dépigmentent [47].



Figure 8 : Manifestation clinique du vitiligo [48]

iii. Diagnostic

Le diagnostic du vitiligo est essentiellement clinique, reposant sur l'observation de macules dépigmentées, bien limitées, de formes et de tailles variables, souvent localisées au niveau du visage, des extrémités et des zones de frottement. L'examen à la lampe de Wood permet de mieux visualiser les lésions, en particulier sur les phototypes clairs, et de différencier le vitiligo d'autres hypomélanoses [49].

Des signes cliniques spécifiques, tels que la leucotrichie, les lésions ponctuées (confetti), le vitiligo trichrome ou le phénomène de Koebner, sont considérés comme des marqueurs d'activité de la maladie. Les examens complémentaires, comme l'histologie ou la dermoscopie, ne sont pas systématiques mais peuvent être utiles dans les cas atypiques ou difficiles, notamment pour distinguer le vitiligo d'affections dépigmentantes comme la pityriasis versicolor, le lichen scléreux ou certaines leucodermies post-inflammatoires [50].

I.1.G Hidradénite suppurée

L'HS étant l'exemple de DIC choisie pour illustrer le travail de cette thèse, cette partie sera davantage détaillée que les parties correspondantes aux autres DIC.

i. Épidémiologie

L'épidémiologie reste encore imparfaitement caractérisée en raison d'un sous-diagnostic fréquent et d'une hétérogénéité des critères diagnostiques. Sa prévalence est estimée entre 0,5 et 1 % dans la population générale, avec des variations selon les régions et les méthodologies utilisées [51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59].

La manifestation et la sévérité de l'HS peuvent être modulées par plusieurs facteurs de risque (**Figure 11**). La maladie apparaît généralement autour de la vingtaine et touche plus fréquemment les femmes, ce qui suggère une influence liée au sexe et à l'âge [60]. L'obésité constitue un facteur déterminant : une étude cas-témoins menée sur 80 patients a mis en évidence une prévalence plus élevée d'obésité centrale, de dyslipidémie et de syndrome métabolique [61], tandis qu'une autre étude portant sur 302 patients a montré un risque multiplié par 4,42 d'être obèse chez les sujets atteints d'HS [62]. L'hypothèse la plus répandue est que l'obésité favorise la progression et la sévérité de la maladie, bien que les mécanismes physiopathologiques précis restent à élucider [61]. Le tabagisme est également fortement corrélé à la sévérité de l'HS : 40 à 92 % des patients sont fumeurs, et les non-fumeurs présentent de meilleures chances de rémission [63]. Ce lien s'explique par les effets du tabac sur le système immunitaire, notamment l'altération des cellules effectrices, la modulation des cytokines inflammatoires et la réduction des cellules NK, ce qui augmente le risque infectieux. Les facteurs hormonaux jouent aussi un rôle important, la prévalence maximale étant observée durant les années de reproduction, avec des poussées aggravées en période prémenstruelle et une amélioration après la ménopause, ce qui renforce l'hypothèse d'une régulation hormonale [64]. Enfin, les facteurs génétiques sont non négligeables : environ un tiers des patients rapportent des antécédents familiaux [65], et plusieurs mutations impliquant notamment les gènes NCSTN, PSENEN et PSEN1, ainsi que des anomalies de la γ -sécrétase, des gènes TNF/MEFV, IL-12RB1 ou encore la trisomie 21, ont été associées à une susceptibilité accrue à l'HS [66].

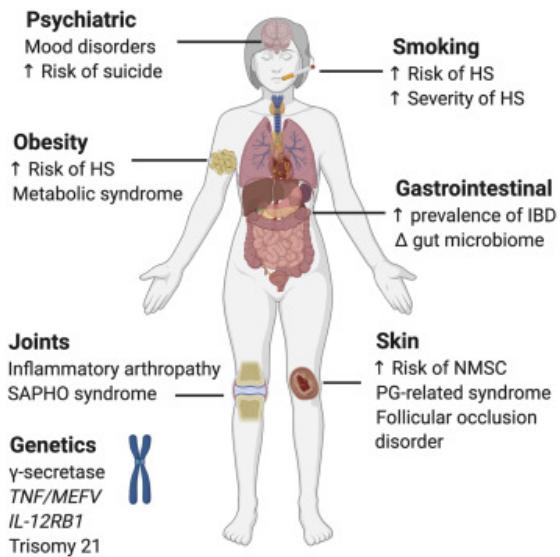


Figure 9 : Facteurs de risques associés à l'HS [67]

NMSC = non-melanoma skin cancer (cancer cutané non-mélanocytaire) ; PG = pyoderma gangrenosum ; IBD = inflammatory bowel disease (maladie inflammatoire chronique de l'intestin) ; HS = hidradenitis suppurativa (hidrosadénite suppurée) ; SAPHO = synovite, acné, pustulose, hyperostose, ostéite ; TNF = tumor necrosis factor ; MEFV = Mediterranean fever gene ; IL-12RB1 = interleukin-12 receptor beta 1.

ii. Physiopathologie

Un aspect fondamental de la physiopathologie de l'HS est le dysfonctionnement des réponses immunitaires innée et adaptative.

L'HS suit une physiopathologie en trois étapes (**Figure 12**) :

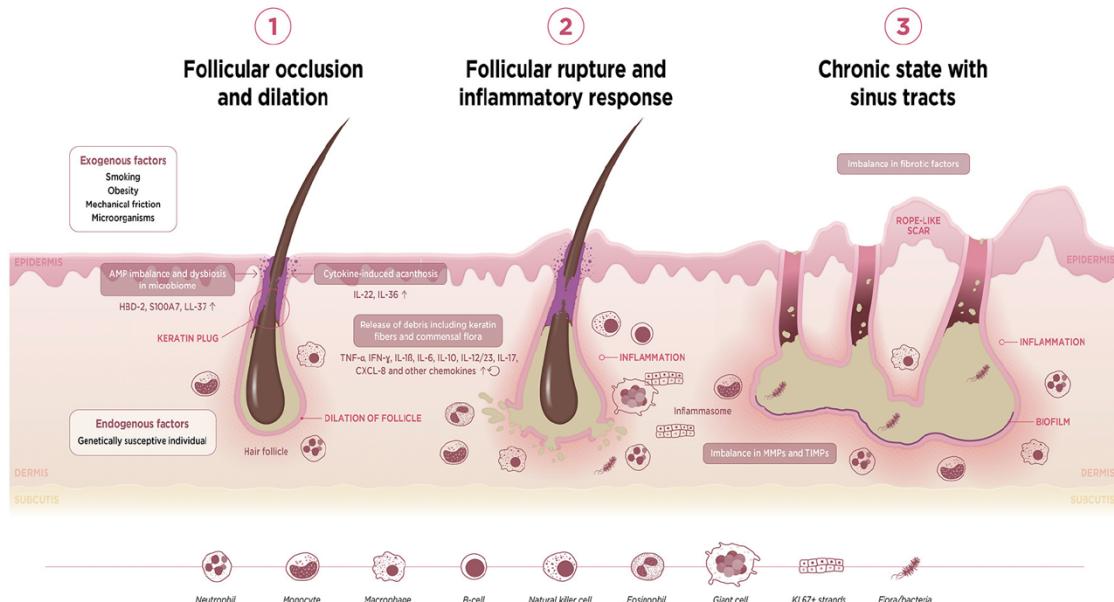


Figure 10: Physiopathologie de l'HS [68]

NMSC = non-melanoma skin cancer (cancer cutané non-mélanocytaire) ; PG = pyoderma gangrenosum ; IBD = inflammatory bowel disease (maladie inflammatoire chronique de l'intestin) ; HS = hidradenitis suppurativa (hidrosadénite suppurée) ; SAPHO = synovite, acné, pustulose, hyperostose, ostéite ; TNF = tumor necrosis factor ; MEFV = Mediterranean fever gene ; IL-12RB1 = interleukin-12 receptor beta 1 ; Trisomy 21 = trisomie 21.

Stade 1 : Occlusion et dilatation folliculaire

Cette première phase est caractérisée par l'occlusion des follicules pileux, entraînant leur dilatation progressive. Plusieurs facteurs exogènes, tels que le tabagisme, l'obésité, les frottements mécaniques et la dysbiose microbienne, jouent un rôle clé dans ce processus. Parallèlement, des facteurs endogènes, notamment la susceptibilité génétique individuelle, y contribuent également. Un « bouchon kératinique » distinctif se forme dans le follicule, composé de fibres de kératine, conduisant à l'occlusion folliculaire. Un déséquilibre des peptides antimicrobiens (AMP) et une altération du microbiome sont observés, avec des marqueurs tels que HBD-2, S100A7 et IL-37 [68].

Stade 2 : Rupture folliculaire et réponse inflammatoire

Au cours de cette deuxième phase, le follicule dilaté se rompt, déclenchant une cascade inflammatoire. Cette phase est caractérisée par une acanthose induite par les cytokines et la libération de débris, comprenant des fibres de kératine et de la flore commensale. Les principales cytokines pro-inflammatoires impliquées sont le TNF- α , l'IFN- γ , l'IL-1 β , l'IL-18, l'IL-6, l'IL-10, l'IL-12/23 et l'IL-17, ainsi que la chimiokine CXCL8, entre autres. L'inflammation s'étend au-delà du follicule vers les tissus environnants, entraînant une élévation des niveaux de cytokines qui entretiennent un état inflammatoire chronique [68].

Stade 3 : État chronique avec formation de trajets fistuleux

À ce stade avancé, la maladie se manifeste par le développement de trajets fistuleux et de cicatrices fibreuses. Un élément clé est le déséquilibre entre les métalloprotéases matricielles et leurs inhibiteurs tissulaires. La formation de tissus fibreux conduit à des cicatrices en cordes, accompagnées d'une inflammation persistante et de la production de biofilms bactériens. L'environnement cellulaire est composé de neutrophiles, de macrophages, de cellules B, de cellules tueuses naturelles (NK), d'éosinophiles, de cellules géantes et de bactéries [68].

Ces trois stades illustrent l'interaction complexe entre les facteurs génétiques, environnementaux et immunologiques dans la progression de l'HS. Une meilleure compréhension de ces mécanismes pourrait orienter le développement de stratégies thérapeutiques plus ciblées pour la prise en charge de cette maladie chronique.

L'implication bactérienne

Contrairement à certaines hypothèses initiales, les bactéries ne sont pas considérées comme l'agent causal de l'HS, bien qu'elles puissent jouer un rôle dans le déclenchement de la réponse immunitaire. L'occlusion folliculaire agit comme un facteur initiateur, créant un environnement propice aux infections secondaires [69].

La faible réponse sérologique, l'absence de conséquences infectieuses significatives et l'absence d'adénopathies anormales suggèrent que l'infection bactérienne est un facteur secondaire plutôt qu'un élément déclencheur. Les antibiotiques, tels que la pénicilline, sont souvent utilisés en traitement, bien que leur efficacité soit variable et parfois limitée. Bien que l'infection bactérienne puisse favoriser la propagation des lésions dans les stades avancés de la maladie, elle est également susceptible de provoquer des poussées inflammatoires [70].

Par ailleurs, la composition du microbiote cutané de l'HS varie selon la sévérité de la maladie, ce qui en fait une pathologie microbiologiquement hétérogène. Dans les formes modérées (stade I de Hurley), le microbiote est dominé par *Propionibacterium acnes* et quelques autres espèces.

Lorsque la maladie progresse vers des formes plus sévères (stades II et III de Hurley), on observe une augmentation de la diversité microbienne, incluant des anaérobies, des espèces d'*Actinomyces*, d'*Enterococcus* et des bactéries à Gram négatif [71].

Cette évolution suggère que l'HS avancée est associée à un environnement bactérien plus complexe, soulignant l'importance d'une prise en charge individualisée en fonction de la sévérité de la maladie.

iii. Manifestations cliniques

Évolution classique de la maladie

Les manifestations cliniques de l'HS débutent généralement par l'apparition de nodules douloureux. Ces lésions nodulaires, souvent inflammatoires, peuvent évoluer en abcès. La progression de la maladie peut être décrite en plusieurs stades [72].

L'apparition de l'HS est souvent marquée par le développement de nodules douloureux et inflammatoires (**Figure 13, image A**). Durant les 12 à 48 heures précédant leur pleine formation, les patients peuvent ressentir divers signes précoce tels qu'une sensibilité accrue, des douleurs localisées et un érythème [72].

Ces nodules sont parfois confondus avec des furoncles ou de petites kystes, mais leur caractère récurrent et persistant permet de différencier l'HS des affections cutanées ordinaires [72].

Avec la progression de la maladie, les nodules peuvent s'agrandir et s'abcéder (**Figure 13, image B**), entraînant la formation de fistules et de cicatrices. Cette phase, particulièrement sévère, nécessite une prise en charge médicale pour soulager la douleur et prévenir d'éventuelles infections secondaires [72].

Une fois rompus, les abcès libèrent un écoulement purulent et peuvent donner naissance à des sinus sous-cutanés, également appelés tunnels de drainage (**Figure 13, image C**). Ces tunnels peuvent relier plusieurs abcès, rendant le traitement plus complexe et aggravant la destruction tissulaire [72].



Figure 11 : Lésions causées par l'HS [73]

La chronologie de l'apparition des symptômes est essentielle pour comprendre la progression de la maladie.

Environ 50 % des patients signalent une combinaison de symptômes 12 à 48 heures avant l'apparition d'un nodule d'HS.

Ces symptômes incluent des brûlures, des démangeaisons, une sensibilité accrue et une gêne localisée à l'endroit où le nodule est sur le point de se former. Cette phase prodromique reflète le processus inflammatoire sous-jacent à l'HS et pourrait offrir une opportunité de prise en charge précoce [72].

Un nodule douloureux persiste généralement de sept à quinze jours après son apparition. Durant cette période, l'inflammation et la douleur augmentent, impactant significativement les activités quotidiennes du patient. Des symptômes systémiques tels que la fièvre et une sensation de malaise peuvent apparaître. Si le nodule évolue en abcès, la douleur s'intensifie [72].

Après la phase aiguë, l'abcès peut guérir spontanément ou après une intervention médicale, laissant derrière lui des fistules et des cicatrices. Ce cycle chronique de formation de nodules, d'évolution en abcès et de résolution entraîne souvent une cicatrisation invalidante et une douleur persistante. L'hidradénite suppurée se caractérise par des poussées inflammatoires récurrentes, aggravant les lésions cutanées et augmentant le risque d'infections secondaires [72].

Localisation des lésions

Les lésions de l'HS apparaissent généralement dans des zones cutanées riches en glandes sudoripares apocrines.

Les régions les plus fréquemment touchées sont [74] :

- Aisselles (région axillaire) : Les premières lésions apparaissent souvent dans les aisselles. Environ 70 % des patients présentent des symptômes dans cette zone.
- Aine : Y compris la face interne des cuisses, cette région est l'une des plus fréquemment touchées, représentant jusqu'à 74 % des cas.
- Régions périnéale et périanale : Particulièrement concernées chez les hommes, ces localisations sont atteintes dans environ 32 % des cas.

La répartition des lésions peut varier entre les hommes et les femmes (**Figure 14**). Chez les femmes, d'autres zones peuvent être touchées, notamment les plis sous-mammaires et inter-mammaires, ainsi que la peau aréolaire autour des mamelons. Chez les hommes, les lésions sont plus fréquemment localisées dans les régions périnéales et périanale [74].

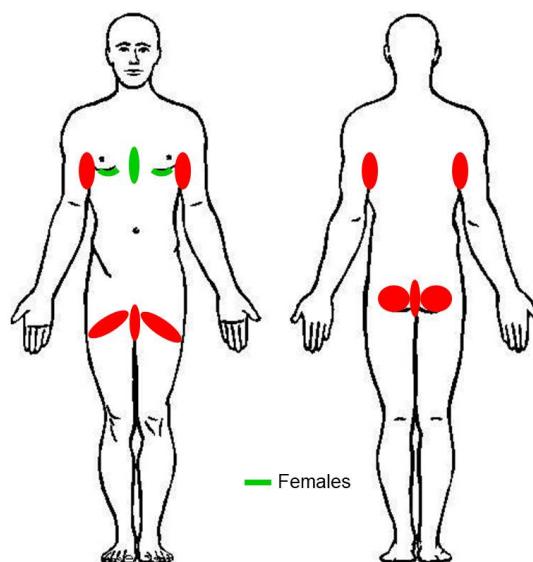


Figure 12 : Localisations affectées par l'HS en fonction du sexe [75]

Phénotypes de la maladie

L'HS peut être classée en différents phénotypes en fonction de la localisation et de la nature des lésions (**Figure 15**) [74] :

- Axillaire/Mammaire

Ce phénotype regroupe les patients dont les lésions sont principalement situées dans les régions axillaire et mammaire, représentant environ 48 % des cas.

- Folliculaire

Ce type est caractérisé par des lésions folliculaires, telles que les sinus pilonidaux, les comédons et une acné sévère. Environ 26 % des patients appartiennent à cette catégorie (34).

- Fessier (glutéal)

Ce phénotype, caractérisé par des lésions localisées sur les fesses, représente environ 6 % des cas. Il se distingue par la présence de cicatrices hypertrophiques (Risque Relatif = 0,41) et une tendance accrue à la folliculite et aux papules (Risque Relatif = 0,71). Ce phénotype est plus fréquent chez les hommes (Risque Relatif = 4,6) et les fumeurs actifs (Risque Relatif = 2,2). Il est généralement associé à une maladie plus sévère (Risque Relatif = 1,6) mais présente une corrélation plus faible avec l'obésité (Risque Relatif = 0,6) et avec les formes les plus extrêmes de la maladie (Risque Relatif = 0,9), comparé aux autres phénotypes d'HS.

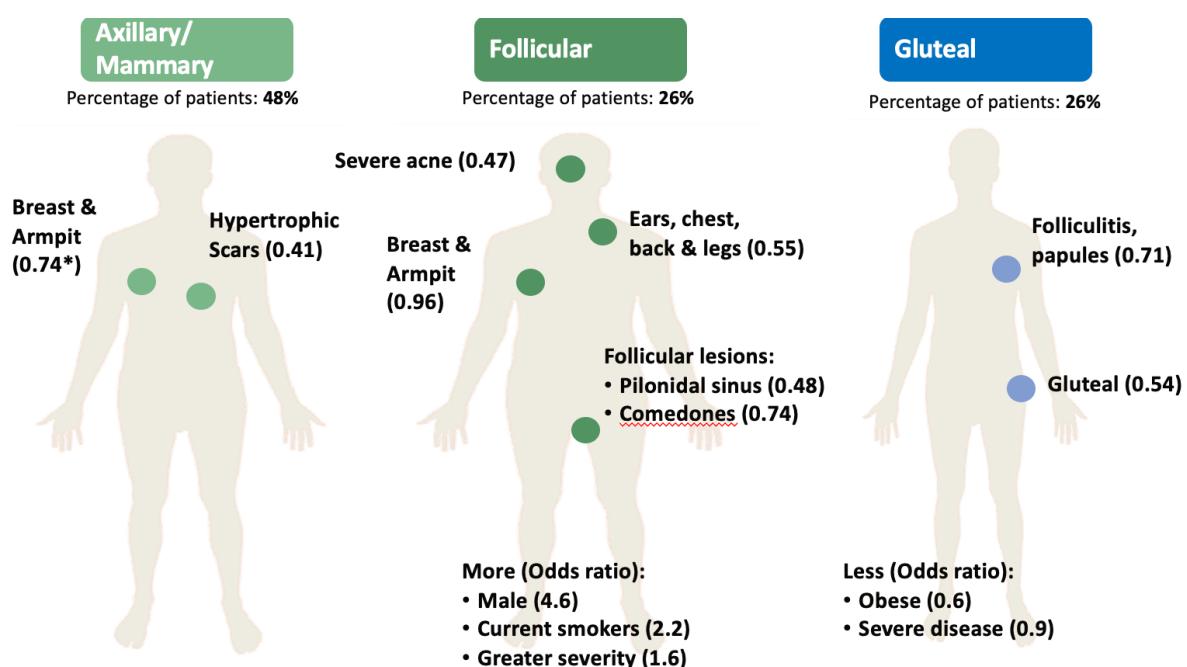


Figure 13 : Représentation schématique des trois phénotypes de l'HS [74]

Axillary/Mammary = aisselle et mammaire ; Follicular = folliculaire ; Gluteal = fessier ; Nombres entre parenthèses = odds ratio ; Pilonidal sinus = sinus pilonidal ; Comedones = comédons ; Folliculitis = folliculite ; Papules = papules ; Odds ratio = Risque Relatif.

iv. Diagnostic

Un diagnostic précoce et précis de l'HS est essentiel pour prévenir la progression de la maladie et améliorer la prise en charge des patients. Malgré ses caractéristiques cliniques distinctes, l'HS est souvent mal diagnostiquée, en raison du chevauchement de ses symptômes avec d'autres affections dermatologiques et infectieuses.

Cette section explore les critères diagnostiques, le diagnostic différentiel et les défis liés à l'identification de la maladie. Le diagnostic est avant tout clinique, reposant sur la reconnaissance des caractéristiques clés de l'HS. Les biopsies ne sont généralement pas réalisées en routine, sauf en cas de doute diagnostique ou de nécessité d'identifier des anomalies histologiques [76].

Les trois principales caractéristiques cliniques qui facilitent le diagnostic de l'HS sont [76] :

- Nodules et abcès douloureux récurrents : Ils apparaissent généralement dans les zones riches en glandes sudoripares apocrines. Ces nodules sont inflammatoires, douloureux et peuvent évoluer en abcès drainants.
- Fistules et cicatrices : L'évolution chronique de la maladie entraîne la formation de tractus fistuleux sous-cutanés, qui interconnectent plusieurs sites inflammatoires. Cela conduit à des cicatrices fibreuses en cordon et à des lésions tissulaires permanentes.
- Comédons doubles et points noirs : La présence de comédons à double orifice ou de points noirs est particulièrement caractéristique de l'HS. Ils sont souvent localisés sur les zones touchées et s'accompagnent d'un prurit et d'une gêne significative.

En complément de l'examen clinique et de l'interrogatoire, certains critères sont fréquemment utilisés pour établir un diagnostic précis, notamment la nature chronique de l'HS, caractérisée par des épisodes récurrents de nodules douloureux et d'abcès dans les zones riches en glandes apocrines. Un antécédent d'au moins deux récidives sur une période de six mois est aussi un critère. Enfin, la présence d'un antécédent familial, suggérant une composante héréditaire de la maladie est utilisé pour établir un diagnostic précis [76].

En raison de sa présentation clinique variée, l'HS est souvent confondue avec d'autres pathologies présentant des similarités, mais avec des différences essentielles [76] :

- Abcès infectieux : Contrairement aux abcès classiques d'origine bactérienne, les nodules de l'HS sont récurrents et évoluent vers la formation de tractus fistuleux avec cicatrices.
- Acné et éruptions acnéiformes : L'acné touche principalement le visage et le haut du corps, tandis que l'HS se localise surtout dans les zones intertrigineuses. De plus, l'HS a une évolution plus chronique avec formation de fistules et cicatrices, ce qui est moins fréquent dans l'acné.
- Autres infections cutanées : Certaines pathologies comme la cellulite, les furoncles, les anthrax et l'érysipèle peuvent ressembler à l'HS dans leurs formes aiguës, mais elles ne présentent pas de caractère inflammatoire chronique et récurrent.
- Maladies inflammatoires : Des affections inflammatoires chroniques comme la maladie de Crohn et la maladie pilonidale peuvent imiter l'HS, en raison de la formation de fistules et de cicatrices similaires.

Un défi majeur dans le diagnostic de l'HS réside dans ses premiers stades, où les lésions sont peu spécifiques et modérées. De nombreux médecins généralistes et spécialistes sont plus familiers avec les formes sévères et spectaculaires de l'HS, ce qui peut conduire à un retard diagnostic ou à une confusion avec des infections cutanées courantes [77].

Ce retard de diagnostic aggrave la souffrance des patients, accélère la progression de la maladie et réduit leur qualité de vie. Une orientation rapide vers un spécialiste et une prise en charge adaptée sont essentielles pour limiter les complications et améliorer le pronostic [77]. L'HS étant une maladie complexe, de nombreux spécialistes peuvent être impliqués dans sa gestion, à savoir dermatologues, gynécologues, spécialistes des maladies infectieuses, chirurgiens généraux et plasticiens, immunologistes, gastro-entérologues et proctologues et urologues (liste non-exhaustive). Une approche multidisciplinaire est donc indispensable pour améliorer la prise en charge et la qualité de vie des patients atteints d'HS.

Évaluation de la sévérité

- Classification clinique de Hurley :

Il s'agit du premier système de classification proposé pour cette maladie, qui définit trois stades (**Figure 16**) [78] :

- Stade I : Présence d'un ou plusieurs abcès, sans formation de tractus fistuleux ni cicatrices.
- Stade II : Ce stade correspond à une forme intermédiaire, avec une progression variable de la maladie. Les abcès sont récurrents, accompagnés de tractus fistuleux et de cicatrices. Il peut y avoir un ou plusieurs abcès, séparés les uns des autres.
- Stade III : Présence d'abcès multiples et de tractus fistuleux interconnectés affectant des zones cutanées étendues.

Historiquement, les stades de Hurley ont été la première classification suggérée pour l'HS. Ils sont toujours utilisés par les professionnels de santé pour évaluer la gravité des lésions et orienter la stratégie thérapeutique.



Figure 14 : Classification clinique de Hurley, stade I, II et III de droite à gauche [79]

L'algorithme de classification de Hurley pour l'HS commence par évaluer la présence de cicatrices résultant d'une inflammation passée. En l'absence de cicatrices, le patient est classé en stade I de Hurley. Si des cicatrices sont présentes, l'étape suivante consiste à déterminer l'étendue des lésions : une atteinte localisée ou modérée correspond au stade II, tandis qu'une atteinte diffuse ou quasi-diffuse relève du stade III [78].

Toutefois, cet indice de sévérité est parfois jugé insuffisant pour la prise en charge de la maladie. Il ne permet pas d'évaluer l'efficacité des traitements de manière uniforme, ne prend pas en compte la fréquence des poussées, l'intensité de la douleur ni l'impact sur la qualité de vie. De plus, chaque stade implique des besoins et des opportunités thérapeutiques différentes, ce qui limite son utilité en pratique clinique [78].

- Échelle de Sartorius :

Contrairement à Hurley, cette échelle prend en compte différents aspects des lésions et de l'activité de la maladie, permettant ainsi un suivi plus dynamique de la sévérité de l'HS [78].

Elle repose sur un système de points, attribués en fonction du type, du nombre et de la localisation des lésions. Chaque région affectée (comme les aisselles, l'aine, la région glutéale ou sous-mammaire) reçoit 3 points par zone atteinte. Le score total correspond à la somme des points obtenus, avec des scores distincts calculés pour chaque région anatomique impliquée [78].

- Système de score de sévérité de l'HS (IHS4) :

L'IHS4 est un outil récent et validé, conçu pour évaluer la sévérité de l'HS de manière dynamique. Il permet de différencier les formes légères, modérées et sévères, favorisant ainsi une identification précoce des cas modérés et sévères.

Selon ce système, la présence d'un seul tunnel de drainage (fistule ou sinus) suffit à classer un patient dans la catégorie des formes modérées d'HS [80].

L'IHS4 repose sur une évaluation clinique des lésions, en accord avec les critères du HiSCR, ce qui le rend complémentaire et utilisable simultanément avec ce dernier en pratique clinique. L'évaluation de la sévérité se fait par un système de points attribués en fonction du nombre et du type de lésions : 1 point par nodule, 2 points par abcès et 4 points par tunnel de drainage (fistule ou sinus) [80].

Le score total permet de classer la sévérité de l'HS en trois catégories : légère (≤ 3 points), modérée (4–10 points) et sévère (≥ 11 points). Ce système offre ainsi un outil standardisé pour quantifier la sévérité de la maladie en fonction des types de lésions présentes [81].

- Autres systèmes de classification de la sévérité :

En complément des classifications les plus couramment utilisées, le HS Physician's Global Assessment (PGA) est une échelle utilisée notamment dans l'étude clinique de phase 3 évaluant l'efficacité de l'adalimumab chez des patients atteints d'HS chronique modérée à sévère. Cette échelle repose sur une évaluation clinique globale réalisée par le médecin, suivant une échelle de sévérité [81].

Un autre système, le HS Severity Index (HSII), a été introduit lors d'un essai clinique sur l'infliximab afin d'aider à quantifier la sévérité de la maladie. Bien que non validé, ce score, allant de 0 à 19, repose sur une combinaison de signes et de symptômes pour établir une évaluation plus détaillée de la maladie [81].

v. Fardeau de la maladie

Comorbidités

L'HS est associée à plusieurs comorbidités, incluant des maladies métaboliques, cardiovasculaires, inflammatoires et génétiques. Une compréhension approfondie de ces affections associées est essentielle pour une prise en charge globale des patients atteints d'HS. (51)

- Syndrome métabolique [63] :

Le syndrome métabolique est particulièrement fréquent chez les patients atteints d'HS, avec un risque accru allant de 2,08 à 4,46 fois par rapport aux groupes témoins. Cette association inclut des conditions comme l'obésité viscérale, un faible taux de cholestérol HDL, la résistance à l'insuline, l'hypertriglycéridémie et l'hypertension.

- Maladies cardiovasculaires [82] :

Les maladies cardiovasculaires sont également plus fréquentes chez les patients atteints d'HS, avec une prévalence plus élevée de l'athérosclérose subclinique. Ces patients présentent un risque accru d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral ischémique et de mortalité d'origine cardiovasculaire.

- Troubles rhumatologiques [83] :

L'HS est aussi liée à des troubles osseux et articulaires, notamment au syndrome SAPHO qui regroupe plusieurs manifestations inflammatoires stériles des os et des articulations.

- Troubles gastro-intestinaux [84, 85] :

Une forte association entre l'HS et les MICI a été mise en évidence. Une étude portant sur plus de mille patients a révélé une prévalence de 14 % chez les personnes atteintes de rectocolite hémorragique et de 17 % chez celles atteintes de la maladie de Crohn, avec une atteinte péri-anale et péri-néale chez tous les patients. Une autre étude a estimé que les patients atteints de MICI avaient neuf fois plus de risque de développer une HS par rapport à la population générale (Risque relatif = 8,9).

Cette relation souligne l'importance du dépistage précoce des symptômes d'HS chez ces patients afin d'améliorer leur qualité de vie.

- Abcès et fistules [86] :

L'HS appartient aux maladies de l'occlusion folliculaire, qui se caractérisent par une folliculite chronique et récidivante, entraînant la formation d'abcès, de trajets fistuleux et de cicatrices. Les patients peuvent présenter plusieurs de ces symptômes simultanément.

- Amylose [86] :

D'autres complications incluent l'amylose, qui, en l'absence de traitement, peut évoluer vers une atteinte organique généralisée, rendant la prise en charge de l'HS plus difficile.

- Carcinomes [86] :

Enfin, les patients atteints d'HS présentent un risque accru de cancers cutanés non mélanocytaires. Des études sur les ratios d'incidence standardisés montrent que les patients atteints d'HS ont 50 % plus de risque de développer un carcinome épidermoïde cutané que les groupes témoins.

Impact sur la qualité de vie

Comme le montre le graphique ci-dessous, l'HS est l'une des maladies dermatologiques ayant le plus grand impact sur la qualité de vie (**Figure 17**). Différentes études ont estimé que l'indice de qualité de vie en dermatologie (DLQI) des patients atteints d'HS varie entre 8 et 13, ce qui indique un effet modéré à très important de la maladie sur leur quotidien [87].

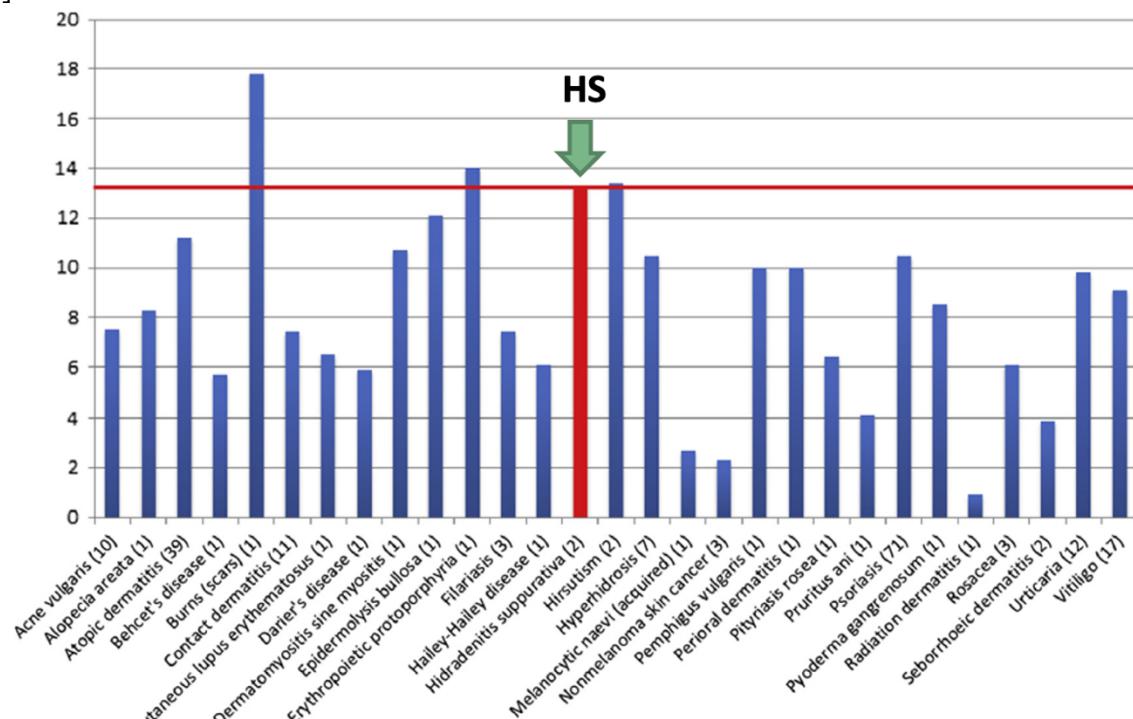


Figure 15 : Score DLQI de diverses maladies dermatologiques [87]

Le nombre d'études dans lesquelles le score DLQI a été mesuré est indiqué entre parenthèses

L'impact est lié aux symptômes (douleur, démangeaisons, écoulement purulent, etc.), à la localisation des zones anatomiques touchées (en particulier en cas d'atteinte génitale) et au caractère chronique et imprévisible des poussées.

Le score DLQI moyen varie significativement selon le degré de sévérité de la maladie (8,6 vs 12,6 vs 16,1, respectivement pour les patients atteints de formes légères, modérées et sévères) [88].

Pour la plupart des patients (86%), la maladie de Verneuil a un impact significatif sur la vie quotidienne, 62% la décrivant comme un fardeau. Les effets socio-économiques sont considérables, puisque plus de la moitié des patients (53%) déclarent que la maladie affecte négativement leur vie sociale, en particulier leurs activités professionnelles ou éducatives [89].

En moyenne, les personnes touchées ont eu 17 jours d'arrêt de travail et 2 jours d'hospitalisation au cours de l'année écoulée [90].

Tous les aspects de la vie quotidienne sont touchés par la maladie, y compris les relations intimes (conduisant souvent à une absence d'activité sexuelle), la vie familiale, le travail et les loisirs. Les patients sont souvent confrontés à de profonds sentiments de honte et de culpabilité [89].

II. PRISE EN CHARGE DES DERMATOSES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES

II.1 DERMATITE ATOPIQUE

II.1.A Objectifs thérapeutiques

La thérapie de la dermatite atopique vise principalement trois objectifs : préserver l'intégrité de la peau, gérer l'inflammation et éviter les déclencheurs de la maladie. Les formes légères à modérées répondent généralement aux soins émollients réguliers, associés aux traitements topiques anti-inflammatoires et aux mesures d'évitement. Les formes graves ou réfractaires requièrent des traitements systémiques (comme la photothérapie, les immunosuppresseurs et les biothérapies) ainsi qu'une prise en charge spécialisée. Les échecs dans le traitement sont souvent associés à une observance insuffisante, influencée par la crainte des effets secondaires, la minimisation de la nature chronique de la maladie ou des restrictions socio-économiques [91].

L'objectif principal est donc d'arriver à un état où les symptômes sont soit inexistant, soit minimes, sans que la maladie n'impacte les tâches quotidiennes et sans dépendre d'un traitement médicamenteux constant. Lorsque ce degré de contrôle n'est pas obtenu, l'objectif demeure de maintenir la maladie à un stade où les symptômes sont légers et sans aggravations soudaines qui perturbent la vie de tous les jours.

II.1.B Approches thérapeutiques

La gestion actuelle de la dermatite atopique s'appuie sur une approche progressive, ajustée à la gravité et au développement de la pathologie. L'emploi régulier d'émollients pour rétablir la fonction protectrice de la peau et contrôler la sécheresse, qui est un aspect crucial dans l'évitemennt des éruptions cutanées, fait partie des soins fondamentaux. Pendant les périodes d'inflammation, les dermocorticoïdes ainsi que les inhibiteurs topiques de la calcineurine sont privilégiés comme traitements de première ligne, suivi de photothérapie si besoin. Pour les cas modérés à sévères, ou lorsque la réponse n'est pas suffisante, on envisage des traitements systémiques : les immunosuppresseurs traditionnels (comme la ciclosporine), et plus récemment, des biothérapies qui ciblent des voies immunologiques spécifiques, y compris les anticorps monoclonaux ciblant l'IL-4, l'IL-13 ou l'IL-31. Les inhibiteurs de JAK, administrés par voie orale, constituent aussi une avancée thérapeutique pour les patients présentant une résistance aux traitements conventionnels [92].

II.2 PSORIASIS

II.2.A Objectifs thérapeutiques

Les buts du traitement du psoriasis dépassent largement le simple fait de maîtriser les atteintes cutanées : ils cherchent à atténuer l'inflammation, à rehausser la qualité de vie et à éviter les complications. Une surveillance continue rend possible l'ajustement du plan de traitement basé sur la réaction clinique, ainsi que la détection et la gestion des comorbidités courantes, notamment le syndrome métabolique, les troubles cardiovasculaires et l'arthrite psoriasique. Les buts actuels comportent souvent une amélioration notable du PASI (PASI 75 ou PASI 90) et une diminution persistante de l'effet sur la qualité de vie, quantifiée par des indices tels que le DLQI. Dans les formes sévères, les biothérapies ont transformé le pronostic, mais l'accès à des traitements efficaces reste aussi essentiel pour les formes légères à modérées, qui concernent la majorité des patients [3].

Les traitements ciblés ont radicalement modifié l'approche du psoriasis, surtout chez les patients atteints de formes allant de modérées à sévères. Cependant, en dépit de leur efficacité notable, leur emploi fait face à divers obstacles et problèmes. Un des principaux défis réside dans l'apparition d'échecs thérapeutiques, qu'ils soient primaires ou secondaires, c'est-à-dire l'absence de réponse initiale ou la diminution de l'efficacité pendant le traitement. Malgré des taux de réponse souvent élevés avec les biothérapies, une partie des patients ne réagit pas, mettant en évidence le besoin d'améliorer les outils prédictifs pour évaluer la probabilité de réponse et choisir l'agent biologique le plus approprié [93].

II.2.B Approches thérapeutiques

La prise en charge thérapeutique du psoriasis repose sur une approche graduée, adaptée à la sévérité et à la localisation des lésions.

Les premières lignes de traitement sont généralement topiques, incluant les analogues de la vitamine D (tels que le calcipotriol) et les corticoïdes, utilisés seuls ou en combinaison (calcipotriol/bétaméthasone). L'occlusion peut améliorer leur efficacité, cependant, leur utilisation prolongée, notamment sur le visage ou les régions génitales, doit être restreinte en raison du danger d'atrophie cutanée [94].

Dans les cas plus avancés ou tenaces, on recourt à la photothérapie (en particulier les UVB à spectre étroit, qui ont remplacé la PUVA-thérapie, association de de psoralène (P) et d'UVA en raison de son potentiel cancérogène et aux traitements systémiques conventionnels comme alternatives de seconde intention. Le méthotrexate, qui est le traitement de référence, agit à travers divers mécanismes d'immunomodulation mais peut entraîner des risques pour le sang (neutropénie et/ou des thrombopénie) et le foie. D'autre part, la ciclosporine, qui agit rapidement, a le potentiel d'entraîner une néphrotoxicité irréversible et de l'hypertension [94].

Pour le psoriasis modéré à sévère réfractaire, les traitements ciblés ont transformé la gestion de cette maladie en se concentrant sur des cytokines pro-inflammatoires spécifiques : TNF α (adalimumab, étanercept, infliximab, certolizumab), IL-12/23 (ustekinumab), IL-23 (risankizumab, guselkumab, tildrakizumab) ou IL-17 (séukinumab, ixekizumab, brodalumab). La décision se base sur le phénotype du psoriasis, l'existence de comorbidités (comme l'arthrite psoriasique, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ou les affections cardiovasculaires), le profil de tolérance et les préférences du patient.

Pour conclure, l'innovation de nouvelles molécules orales telles que l'aprémilast (un inhibiteur de la PDE4) ou le fumarate de diméthyle, ainsi que plus récemment les inhibiteurs de TYK2 dans la voie JAK-STAT, offre des possibilités prometteuses pour les patients qui échouent aux traitements traditionnels ou qui sont réticents à l'idée des biothérapies injectables [95].

II.3 VITILIGO

II.3.A Objectifs thérapeutiques

Trois objectifs principaux guident la prise en charge du vitiligo : ralentir l'avancement de la dépigmentation, encourager la repigmentation et éviter les récidives.

Les options de traitement actuellement disponibles se basent principalement sur l'usage de corticoïdes, qu'ils soient appliqués localement ou systématiquement, ainsi que d'inhibiteurs de la calcineurine. Ces traitements sont souvent combinés avec la photothérapie pour optimiser leur efficacité. Un progrès récent est l'introduction du ruxolitinib topique, premier traitement à recevoir une approbation spécifique pour cette indication de la part de l'EMA et de la FDA. Malgré l'éventail varié de méthodes thérapeutiques existantes, la recherche de traitements efficaces pour le vitiligo demeure nécessaire. Les progrès récents dans la compréhension de la physiopathologie ont mené à l'élaboration de nouvelles voies thérapeutiques. Une action rapide pourrait diminuer le risque de la disparition des mélanocytes, réduisant de ce fait le risque de récidive [96].

Des experts soulignent de plus en plus l'importance d'une prise de décision thérapeutique conjointe avec le patient et suggèrent des algorithmes spécifiques aux formes segmentaires et non segmentaires. Elles proposent une approche thérapeutique initiale en phase active, suivie d'un traitement de maintenance lors des formes stables pour réduire les risques de rechute [96].

II.3.B Approches thérapeutiques

Le traitement du vitiligo s'appuie sur des approches personnalisées en fonction de la forme de la maladie, de sa propagation et de son degré d'activité. Les traitements topiques sont la première approche : les corticostéroïdes locaux diminuent l'inflammation auto-immune et peuvent favoriser la repigmentation, alors que les inhibiteurs de la calcineurine (tacrolimus, pimécrolimus) constituent une option alternative, en particulier pour le visage et les zones sensibles. On utilise aussi les analogues de la vitamine D pour stimuler la différenciation des mélanocytes et moduler la réponse immunitaire. Aujourd'hui, la photothérapie, spécifiquement les UVB à spectre étroit, est considérée comme le traitement de choix en raison de son efficacité et de sa tolérance, qui peut être améliorée par l'utilisation conjointe de topiques. Dans les formes avancées ou résistantes, on suggère des stratégies systémiques comprenant l'utilisation de corticoïdes oraux, d'immunosuppresseurs ou de substances à effet immunomodulateur. Enfin, de nouvelles options comme l'afamélanotide, les décapeptides ou les inhibiteurs de JAK ouvrent des perspectives prometteuses, en ciblant directement les mécanismes impliqués dans la dépigmentation et en améliorant les résultats cliniques [97, 98, 99].

II.4 HIDRADENITE SUPPUREE

L'HS étant l'exemple de DIC choisie, cette partie sera davantage détaillée que les parties correspondantes aux autres DIC.

II.4.A Objectifs thérapeutiques

En l'absence de traitement curatif, les objectifs du traitement médico-chirurgical de l'HS sont d'éliminer ou d'atténuer les symptômes et signes cliniques tels que la douleur, les abcès et la suppuration. La prise en charge du patient repose sur une approche multidisciplinaire impliquant des professionnels médicaux, chirurgicaux et paramédicaux, notamment des psychologues, des spécialistes des addictions, des diététiciens, des kinésithérapeutes et des infirmiers [100].

i. Multidisciplinarité

Une prise en charge complète repose sur une équipe pluridisciplinaire, au centre de laquelle se trouve le patient. Cette équipe inclut un dermatologue, un proctologue spécialisé en HGE périnéale, un chirurgien et un infirmier. Par ailleurs, les facteurs environnementaux sont pris en compte avec l'intervention de professionnels tels qu'un tabacologue, un nutritionniste et un psychologue. D'autres spécialistes, notamment un rhumatologue (pour des pathologies comme la spondylarthrite ankylosante), un gynécologue et un médecin généraliste, peuvent également être impliqués dans la gestion globale de la maladie [100].

ii. Concept de la "fenêtre d'opportunité" »

Le concept de « fenêtre d'opportunité » dans la gestion de l'HS représente une phase cruciale lors des premiers stades de la maladie où une action immédiate peut influencer considérablement son développement. Comme le montre le diagramme (Figure 18), l'HS commence par des signes subtils comme des nodules, des abcès et des canaux fistuleux, susceptibles de provoquer des atteintes fonctionnelles précoces. Cette étape constitue un point déterminant pour débuter une thérapie visant à éviter d'éventuelles complications futures, telles que la création de fistules larges, les cicatrices significatives et les modifications fonctionnelles. Une intervention hâtive permet également de contrôler les symptômes physiques et psychologiques (anxiété, inconfort, isolement), ce qui optimise le pronostic général. Au contraire, un délai dans le soin aggrave la condition, pouvant

entraîner des lésions articulaires, une dépression et une augmentation de la nécessité d'interventions chirurgicales.

Une action appropriée et anticipée durant cette phase critique peut ainsi éviter des préjudices irréparables et rehausser grandement la qualité de vie des patients touchés par l'HS [101].

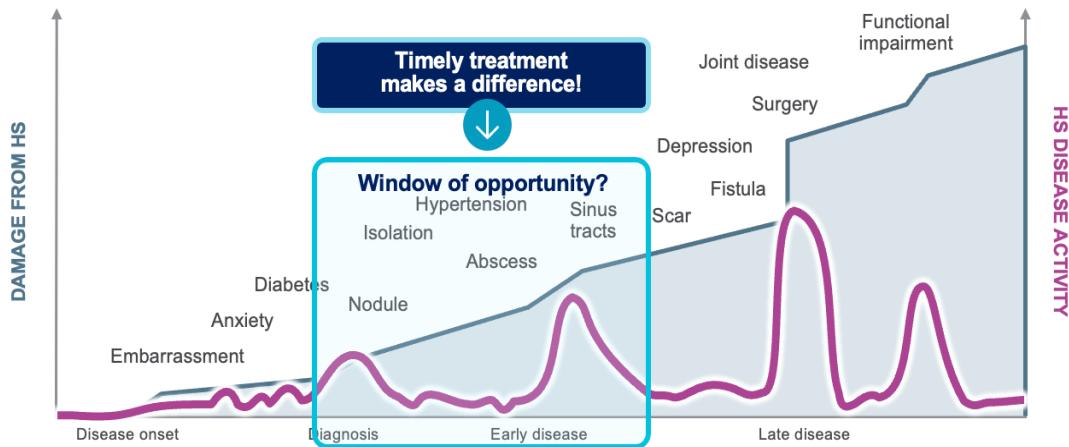


Figure 16 : Illustration du concept de "fenêtre thérapeutique" pour la prise en charge de l'HS [101]

Window of opportunity = fenêtre thérapeutique ; Abscess = abcès ; Sinus tracts = trajets fistuleux ; Scar = cicatrice ; Fistula = fistule ; Joint disease = arthropathie ; Functional impairment = handicap fonctionnel ; Hypertension = hypertension artérielle ; Anxiety = anxiété ; Depression = dépression.

iii. Soins de soutien

Les thérapies de soutien sont essentielles dans la prise en charge de l'HS. L'arrêt du tabac constitue l'un des axes thérapeutiques majeurs, car il permet de réduire l'inflammation et d'améliorer l'état de santé général. Les patients bénéficient d'aides au sevrage et sont encouragés à rejoindre des groupes de soutien. La perte de poids est également un élément clé ; si nécessaire, les patients peuvent être orientés vers une chirurgie bariatrique ou des programmes de perte de poids, contribuant ainsi à l'amélioration des symptômes et du bien-être général. Les soins des plaies jouent un rôle fondamental dans le contrôle des poussées d'HS et la prévention des complications, tout comme la prise en charge de la douleur, qui vise à améliorer le confort des patients. Par ailleurs, le traitement des infections bactériennes ou fongiques susceptibles d'aggraver l'HS est indispensable pour lutter contre les surinfections. Un accompagnement psychologique renforcé est également mis en place, avec des évaluations de la qualité de vie servant de base aux orientations vers des psychologues pour la gestion des troubles mentaux tels que l'anxiété et la dépression. Ces traitements intégrés permettent d'améliorer les résultats cliniques en prenant en charge à la fois les dimensions physiques et psychologiques de la maladie [102].

iv. Recommandations françaises

Les recommandations françaises pour la prise en charge de l'HS insistent sur l'importance d'adapter les traitements en fonction de la sévérité de la maladie. Ces recommandations classent les patients en différents stades : Hurley I, II et III, chacun nécessitant une approche thérapeutique spécifique [103]. L'algorithme de ces recommandations peut être retrouvé en **annexe 1**.

Pour le stade Hurley I, les patients présentant moins de quatre poussées par an sont encouragés à gérer leur maladie avec une antibiothérapie épisodique, tandis que ceux ayant des poussées plus fréquentes peuvent bénéficier d'un traitement prophylactique [103].

Les patients au stade Hurley II nécessitent une antibiothérapie associée à une prise en charge multidisciplinaire en cas d'échec des traitements initiaux [103].

Pour le stade Hurley III, des interventions plus avancées, telles que les biothérapies et les options chirurgicales, sont recommandées. De plus, les recommandations abordent les formes spécifiques d'HS, notamment les formes folliculaires, celles associées aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, ainsi que des considérations particulières adaptées aux besoins individuels des patients. Un accent particulier est mis sur le soutien psychologique, la gestion de la douleur et les interventions sur le mode de vie. Cette approche globale et fondée sur la sévérité de la maladie vise à offrir des plans de traitement efficaces et personnalisés, assurant ainsi une meilleure prise en charge de cette affection chronique [103].

II.4.B Approches thérapeutiques

i. Approches chirurgicales

La chirurgie reste le seul traitement curatif pour les zones atteintes par l'HS. Cependant, elle doit toujours être envisagée dans un cadre de collaboration étroite entre chirurgiens et médecins [104].

Différentes approches chirurgicales sont utilisées en fonction des lésions spécifiques.

Technique d'incision et drainage

Une procédure d'urgence d'incision et de drainage est fréquemment employée pour les nodules abcédés et fluctuants. Bien que cette technique permette de soulager rapidement la douleur, elle est sujette à de nombreuses récidives. Elle ne traite pas la maladie sous-jacente mais constitue une intervention d'urgence visant à apporter un soulagement temporaire. Elle est souvent la première option thérapeutique, notamment en cas de poussées fréquentes. Il est recommandé aux cliniciens de prendre en compte l'HS face à des abcès récurrents et d'interroger les patients sur leurs antécédents. Cette intervention, généralement réalisée par une équipe chirurgicale d'urgence expérimentée, présente un taux de récidive élevé, compris entre 52 % et 100 % [105].

Technique d'excision locale et suture

Pour les nodules froids persistants (Hurley stade I) et les trajets fistuleux (Hurley stade II), des techniques comme le "punch deroofing" (**Figure 19**) ou l'excision complète de la lésion peuvent être appliquées, bien que les taux de récidive varient de 40 % à 70 % [104].

La technique de deroofing consiste à retirer la « toiture » des lésions nodulaires chroniques (à l'aide d'un scalpel, de ciseaux ou d'un punch) ou des trajets fistuleux, à vider leur contenu, puis à laisser la guérison se faire à partir de la base réépithérialisée de la lésion. Une technique plus récente, le STEEP, similaire au deroofing, permet d'exciser les nodules et trajets fistuleux par couches horizontales successives à l'aide d'un bistouri électrochirurgical, assurant une hémostase immédiate [104].



Figure 17 : Méthode chirurgicale de deroofing - (a) Pré-opératoire (b) Immédiatement post-opératoire (c) 4 semaines post-opératoire [106]

Technique d'excision large

Pour les cas plus sévères impliquant des tissus cicatriciels ou des trajets fistuleux (Hurley Stade II/III), une excision large (**Figure 20**) est recommandée, offrant le taux de récidive le plus bas, compris entre 0 % et 15 % [104].

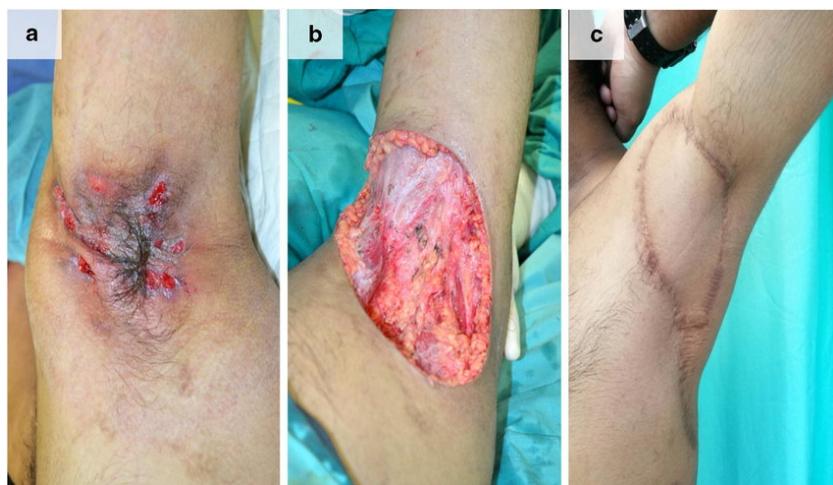


Figure 18 : Méthode chirurgicale d'excision large - (a) Après excision large (b) Pendant l'intervention chirurgicale (c) Cicatrice chirurgicale satisfaisante trois ans après la reconstruction [107]

Efficacité des techniques chirurgicales

La chirurgie ne traite pas l'inflammation sous-jacente responsable de l'HS. Par conséquent, les récidives et la progression de la maladie restent fréquentes après une intervention chirurgicale. L'excision large radicale de la peau affectée par l'HS est associée à un taux de récidive plus faible que les autres traitements chirurgicaux. Néanmoins, la récidive demeure courante après une excision large, nécessitant un suivi et une prise en charge à long terme. Elle est particulièrement fréquente chez les patients en situation d'obésité et ceux qui continuent à fumer [104].

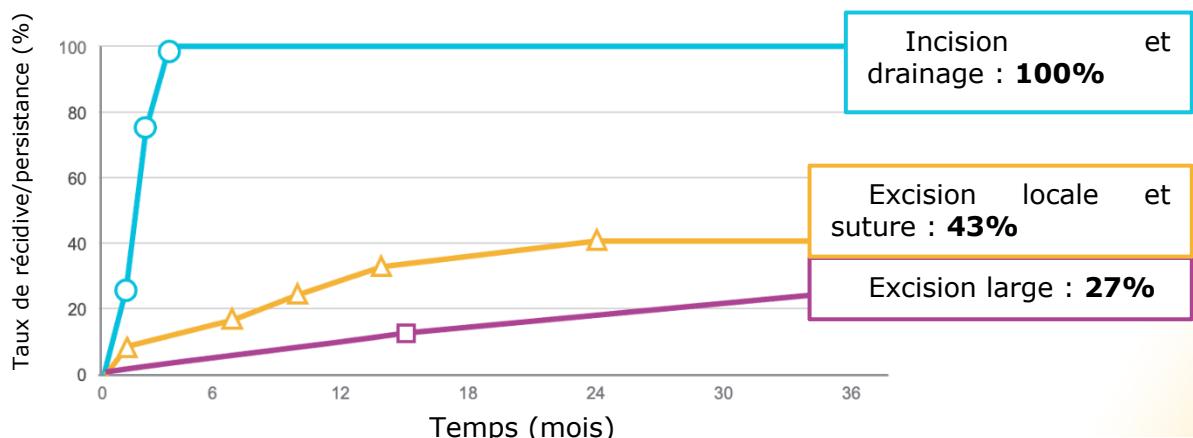


Figure 19 : Taux de récidive ou de persistance de l'HS en fonction du temps et du type de procédure

ii. Approches médicamenteuses

La prise en charge de l'HS est complexe en raison de l'efficacité limitée des traitements actuels et de la fréquence des poussées. Le traitement médical de l'HS comprend des thérapies locales et systémiques. Les traitements locaux, principalement des antibiotiques et des rétinoïdes, sont appliqués directement sur les zones touchées pour réduire l'inflammation et prévenir l'infection. Pour les cas plus étendus ou sévères, des traitements systémiques sont utilisés. Ceux-ci incluent des antibiotiques administrés par voie orale ou intraveineuse pour lutter contre l'infection, des rétinoïdes (dérivés de la vitamine A) qui favorisent le renouvellement cellulaire et réduisent l'obstruction des follicules, ainsi que des biothérapies. Ces dernières sont des traitements ciblés qui agissent sur des points clés de la cascade immunologique afin de diminuer l'inflammation et de prévenir les poussées [108].

Traitements topiques

- Dérivés de la vitamine A

Les dérivés de la vitamine A ont une base pathogénique solide en tant que traitement de l'HS, car ils régulent des processus clés tels que la croissance cellulaire, la spécialisation et la formation de la kératine dans les cellules épidermiques. Ces molécules, issues de la vitamine A ou similaires par leur structure et leur fonction, interagissent avec diverses protéines, notamment celles qui se lient aux rétinoïdes et aux récepteurs nucléaires. Cette interaction active des régions précises de l'ADN, essentielles à la régulation de la croissance cellulaire, de la différenciation et de l'apoptose [109].

L'utilisation du résorcinol topique dans les cas d'HS a été évaluée dans une série de cas impliquant 12 femmes atteintes d'une maladie de stade I ou II selon la classification de Hurley. L'application de résorcinol à 15 % directement sur les nodules inflammatoires a permis de soulager la douleur et de favoriser la cicatrisation. Les recommandations européennes actuelles pour le traitement de l'HS conseillent une application deux fois par jour lors des poussées actives et une fois par jour en traitement d'entretien [110].

- Antibiotiques topiques

Les antibiotiques topiques jouent un rôle essentiel dans la prise en charge de l'HS, en particulier dans les formes légères à modérées. Ils permettent de réduire la colonisation bactérienne et l'infection des zones touchées, limitant ainsi l'inflammation et la formation de lésions. La clindamycine topique est souvent utilisée en première intention pour traiter l'HS légère ou localisée, en raison de son bon profil de sécurité et de tolérance. Elle contribue à diminuer le nombre de lésions inflammatoires légères et à prévenir les infections secondaires [111].

Traitements systémiques

- Analgésiques

Il existe deux types de douleur associés à l'HS : inflammatoire et non inflammatoire. Le choix du traitement dépend du type de douleur et de sa gravité. Parmi les options thérapeutiques, on retrouve les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), le paracétamol, ainsi que certains anticonvulsivants tels que la gabapentine ou la prégabaline. Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline peuvent également être utilisés pour soulager la douleur. Chez les patients souffrant également de dépression, la duloxétine peut être particulièrement bénéfique [112].

- Antibiotiques systémiques

Les infections bactériennes jouent un rôle crucial dans l'HS. Elles se caractérisent par leur chronicité avec des poussées périodiques, l'absence d'adénopathies et l'absence habituelle de surinfections pyogènes aigües. L'antibiothérapie constitue un élément clé du traitement. Une large gamme d'antibiotiques est efficace contre les cocci à Gram positif (CNS), notamment les bêta-lactamines, les macrolides, la rifampicine, les tétracyclines, les lincosamides et les fluoroquinolones. Pour les anaérobies, les traitements efficaces incluent les nitro-imidazolés (comme le métronidazole), les bêta-lactamines, les lincosamides et la moxifloxacine, une fluoroquinolone. L'antibiothérapie orale est généralement privilégiée, souvent sous forme de combinaisons de plusieurs molécules, et s'étend sur plusieurs semaines à plusieurs mois, certains patients nécessitant un traitement d'entretien [113].

Le traitement est adapté aux différentes présentations cliniques : pour les formes intermittentes, un traitement « abortif » d'urgence peut être instauré, tandis que les formes continues, qu'elles soient modérées ou sévères, nécessitent souvent des associations médicamenteuses, la rifampicine et la clindamycine étant les plus couramment utilisées. Toutefois, si les antibiotiques sont une composante essentielle du traitement, ils ne remplacent pas la chirurgie lorsque celle-ci est indiquée. L'utilisation prolongée d'antibiotiques comporte certains risques, mais ceux-ci restent généralement limités dans une population de patients atteints d'HS relativement jeunes et en bonne santé, bien que ces risques ne soient pas totalement absents. Les principaux traitements antibiotiques de l'HS sont adaptés en fonction de la présentation clinique. Le tableau ci-dessous résume cette approche thérapeutique [113].

Situation clinique	Indication	Alternatives
Formes intermittentes	Amoxicilline + Acide clavulanique (traitement d'urgence "abortif")	Clindamycine, Cotrimoxazole
Formes continues (mineures)	Tétracyclines + traitement d'urgence "abortif"	Macrolides
Formes intermittentes avec épisodes fréquents	Rifampicine + Clindamycine	Rifampicine + Moxifloxacine + Métronidazole
Formes continues majeures fortement inflammatoires	Rifampicine + Clindamycine	Rifampicine + Moxifloxacine + Métronidazole
Thérapie de maintien	Tétracyclines + traitement d'urgence "abortif"	Macrolides

- Rétinoïdes systémiques

Une étude récente a examiné l'utilisation à long terme de ces traitements chez les patients atteints de l'HS. Les résultats ont montré que l'isotrétinoïne et l'acitrétiline amélioraient partiellement les lésions, mais l'arrêt du traitement était le plus souvent dû à un manque d'efficacité. Fait intéressant, les patients présentant la forme de folliculite cicatricielle avaient une durée de traitement plus longue sous acitrétiline par rapport à ceux atteints de la forme plus courante de la HS. Cela suggère que la réponse à la thérapie par rétinoïdes peut varier considérablement et dépendre des caractéristiques cliniques individuelles. Il est essentiel de reconnaître que, bien que l'acitrétiline ait montré des résultats positifs dans le traitement de la HS, l'isotrétinoïne pourrait aggraver la condition en réduisant la taille et l'activité des glandes sébacées, qui sont déjà diminuées chez les patients atteints de HS. Cependant, tant l'isotrétinoïne que l'alitrétinoïne pourraient encore être utiles en tant que thérapies complémentaires lorsqu'elles sont combinées avec d'autres traitements [109].

- Thérapies ciblées

Au cours des dernières décennies, les thérapies biologiques et les inhibiteurs de JAK ont considérablement transformé les options de traitement pour diverses affections dermatologiques, notamment le psoriasis et l'HS, en réduisant l'inflammation et le stress oxydatif. L'adalimumab et le sécukinumab sont actuellement les thérapies ciblées approuvées pour une utilisation chez les adolescents et les adultes atteints d'HS modérée à sévère [114].

Les chercheurs ont été poussés à étudier le potentiel des immunomodulateurs biologiques en raison du rôle clé de la dysrégulation immunitaire dans le développement de la HS. Traditionnellement, la gestion de l'HS, comme celle de nombreuses autres affections cutanées inflammatoires, dépendait de traitements anti-inflammatoires et immunosuppresseurs à large spectre pour les soins continus. Cela a inclus l'utilisation d'antalgiques AINS, de corticostéroïdes topiques et oraux, ainsi que d'anti-métabolites tels que le méthotrexate. En revanche, les biothérapies et inhibiteurs de JAK offrent une option d'immunothérapie plus ciblée, démontrant une efficacité et une sécurité améliorées par rapport aux immunosuppresseurs généraux, et constituent une alternative viable à la thérapie antibiotique à long terme, en particulier pour les patients présentant une HS résistante aux stades II et III de Hurley [115].

La physiopathologie de l'HS repose sur un réseau complexe de mécanismes immunitaires et cellulaires interconnectés. Cette complexité justifie le développement de thérapies ciblées visant des voies spécifiques impliquées dans l'inflammation et la progression de la maladie. Parmi ces cibles thérapeutiques, on retrouve les cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-1, IL-17, IL-23), les voies de signalisation immunitaire (JAK/STAT, complément C5a, TLR/IRAK4) ainsi que des cellules immunitaires clés comme les neutrophiles, les macrophages et les lymphocytes B et T. L'identification et la modulation de ces différentes cibles permettent d'affiner la prise en charge de l'HS en proposant des traitements innovants et plus spécifiques [115].

L'ensemble de ces thérapies ciblées, sur le marché et en développement seront détaillées dans la partie III.

III. LES THERAPIES CIBLEES : UNE INNOVATION DANS LA PRISE EN CHARGE DES DERMATOSES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES ? ELEMENTS DE REPONSE A TRAVERS L'EXEMPLE DE L'HIDRADENITE SUPPUREE : ETUDE QUALITATIVE PAR ENTRETIENS SEMI-DIRECTIFS

III.1 QUE VEUT DIRE « THERAPIES CIBLEES » ?

Comme vu dans la partie II, 5, B, i, il existe une multitude de thérapies ciblées indiquées dans la prise en charge de l'HS. Mais à quoi correspondent ces « thérapies ciblées » ? De plus, quel est leur véritable mécanisme d'action et en quoi diffèrent-elles des traitements conventionnels ?

III.1.A Définition

Le traitement ciblé est une approche médicale novatrice qui vise à cibler spécifiquement des composants moléculaires ou cellulaires liés à l'évolution d'une pathologie, comme les récepteurs, les gènes, les protéines ou les cascades de signalisation. Ces traitements, à l'opposé des méthodes traditionnelles généralement plus globales et moins maîtrisées, proposent une stratégie plus ciblée et réfléchie, diminuant de ce fait les effets indésirables tout en augmentant leur efficience. Leur croissance impressionnante lors des dernières années est attribuée aux avancées technologiques et à une meilleure compréhension des processus physiopathologiques sous-jacents. Les thérapies ciblées ont transformé le traitement de diverses affections, y compris le cancer et les maladies auto-immunes, et pavent la route vers une médecine de précision, apportant l'espoir de traitements plus performants et mieux acceptés pour de nombreuses pathologies [116].

Dans le domaine des thérapies ciblées, on distingue d'une part les « petites molécules » qui vont inhiber une cible à l'intérieur de la cellule. Les inhibiteurs de Janus Kinase (JAK) sont les plus courants dans cette catégorie, mais il existe également d'autres types d'inhibiteurs enzymatiques. Et d'autre part, il y a les biomédicaments ou biothérapies, qui visent une cible extracellulaire (cytokine ou molécule à la surface d'une cellule) [116].

III.1.B Biothérapies

Un biomédicament peut être élaboré soit en tant qu'anticorps monoclonal (-mab) visant spécifiquement une cytokine ou son récepteur, soit en tant que protéine de fusion (-cept). Cette approche lie un récepteur soluble, ou une molécule présente à la surface cellulaire, à la portion Fc d'une immunoglobuline, améliorant de ce fait sa stabilité et son efficacité en termes de traitement [117].

Selon le schéma d'action ci-dessous (Figure 22), la première approche des biothérapies consiste à neutraliser directement une cytokine impliquée dans l'immunité, telle que le TNF, l'IL-17 ou l'IL-12/23. Alternativement, il pourrait s'agir de l'inhibition de son récepteur, comme c'est le cas avec ceux de l'IL-6, de l'IL-1 ou de l'IL-12.

La deuxième stratégie vise une molécule membranaire spécifique d'une cellule immunitaire, soit pour ajuster son activation, comme c'est le cas avec l'abatacept (CTLA4/CD28), soit pour provoquer sa destruction, à l'instar du rituximab qui cible le CD20. Actuellement, seul le premier mécanisme d'action est employé en dermatologie [117].

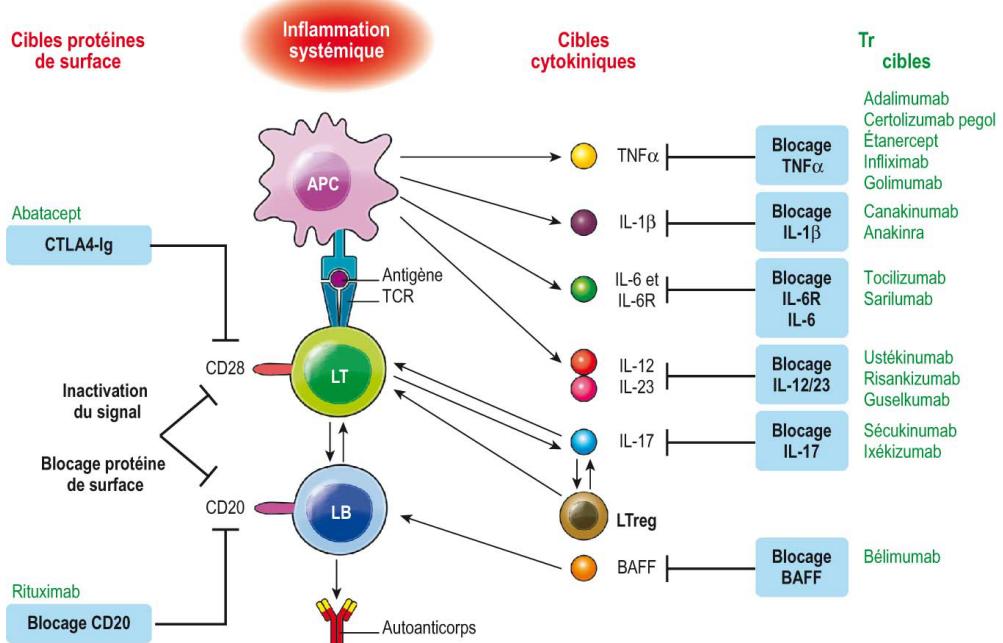


Figure 20 : Mécanismes d'action des biothérapies. Exemples de biothérapies indiquées dans les pathologies inflammatoires rhumatisantes [118]

CPA : cellule présentatrice d'antigènes ; LT : lymphocyte T ; LB : lymphocyte B. CTLA4 : Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated protein 4. IL: interleukine ; TNF : Tumor Necrosis factor ; TCR : T cell receptor ; BAFF

III.1.C Inhibiteurs de JAK

Contrairement aux immunothérapies mentionnées auparavant, qui régulent les signaux d'activation cellulaire dans l'espace extracellulaire, les inhibiteurs de JAK agissent au sein des voies de signalisation à l'intérieur de la cellule. Ces thérapies perturbent le processus de rétroaction inflammatoire en inhibant les signaux convergents provenant de différents récepteurs de cytokines. Ainsi, une inhibition partielle de certaines kinases peut efficacement contrôler plusieurs voies inflammatoires, conduisant à une diminution de l'inflammation auto-immune [119].

Les inhibiteurs de kinases, des petites molécules synthétiques, ont été développés pour inhiber l'action des kinases de tyrosine, en particulier les JAK. Ces variantes, à savoir JAK1, JAK2, JAK3 et Tyk2, ont un rôle essentiel dans la chaîne de signalisation inflammatoire. Quand une cytokine telle que l'IL-6 interagit avec son récepteur dédié, les JAK sont stimulés et procèdent à la phosphorylation des facteurs de transcription STAT. Grâce à cette phosphorylation, les protéines STAT sont en mesure de passer à travers la membrane nucléaire et de se fixer à l'ADN, ce qui amorce la transcription des gènes associés à la réponse inflammatoire. En visant ce processus, les inhibiteurs de kinases proposent une stratégie thérapeutique prometteuse pour réguler les processus inflammatoires à l'échelle moléculaire [119].

Sur la représentation schématique du mécanisme d'action ci-dessous (Figure 23), l'inhibiteur de JAK se fixe sur le site catalytique de la kinase JAK à la place de l'ATP, bloquant ainsi la phosphorylation du facteur de transcription STAT. Or, cette phosphorylation est indispensable pour permettre à STAT de pénétrer dans le noyau et d'induire la synthèse des protéines inflammatoires [119].

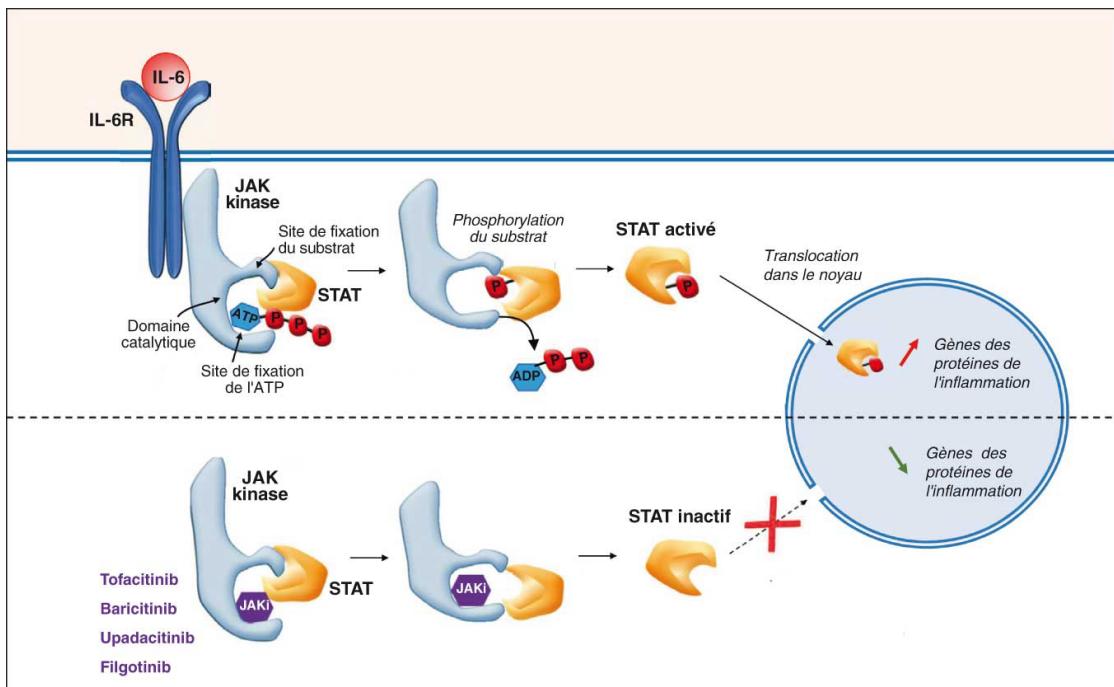


Figure 21 : Mécanisme d'action des inhibiteurs de JAK : exemple de la voie de signalisation de l'IL-6 impliquée dans les pathologies inflammatoires rhumatisantes [120]

JAK : Janus kinase ; STAT : Signal Transducers and Activators of Transcription ; ATP : adénosine triphosphate ; ADP : adénosine diphosphate.

III.2 HISTORIQUE DU DEVELOPPEMENT DES THERAPIES CIBLEES DANS LES DIC

Les avancées récentes dans la connaissance des mécanismes pathogènes des maladies et l'émergence de nouvelles méthodes de production de médicaments ont abouti à la croissance de l'immunothérapie ciblée pour le soin des affections auto-immunes. En outre, l'ingénierie moléculaire de pointe a conduit à la création de traitements protéiques recombinants, comme les anticorps monoclonaux et les protéines de fusion récepteur-anticorps, qui visent des médiateurs solubles ou des indicateurs de surface cellulaire. L'immunothérapie ciblée a transformé la gestion des maladies auto-immunes. D'après le Rapport Mondial sur le Marché des Produits Pharmaceutiques, l'adalimumab a longtemps été le traitement le plus populaire au niveau mondial, surpassé seulement par d'autres thérapies ciblées en immunothérapie comme le pembrolizumab, l'ibrutinib et l'ustekinumab [121].

Un grand nombre de biomédicaments visant les mécanismes de signalisation inflammatoire sont en cours d'élaboration pour soigner des maladies inflammatoires tenaces. Suite à l'efficacité des traitements biologiques pour les maladies auto-immunes, l'attention s'est tournée vers les kinases intracellulaires en tant que nouvelles cibles moléculaires. L'usage de petites molécules inhibitrices de kinases pour bloquer les signaux convergents est très prisé, grâce à son potentiel d'efficacité thérapeutique et de sécurité sur le long terme [122].

L'arrivée des traitements biologiques a transformé la gestion des dermatoses inflammatoires chroniques en proposant une méthode de traitement plus précise. Ces traitements biomédicaux, qui comprennent des anticorps monoclonaux humanisés ou entièrement humains et des protéines de fusion, sont spécifiquement élaborés pour viser les molécules essentielles liées au développement de ces pathologies. Cela offre un meilleur suivi de la maladie tout en minimisant le danger d'effets secondaires indésirables [123].

Les inhibiteurs de JAK ont aussi prouvé leur efficacité dans d'autres maladies inflammatoires chroniques de la peau. Par exemple, le baricitinib reçoit une autorisation pour traiter la dermatite atopique de gravité modérée à sévère, fournissant ainsi une alternative thérapeutique ciblée supplémentaire pour les patients. Les inhibiteurs de JAK présentent un potentiel qui dépasse les indications actuelles, avec des études en cours visant à examiner leur application dans l'HS. La **Figure 24** [123] montre l'évolution des autorisations de nouveaux traitements dermatologiques par la FDA et l'EMA.

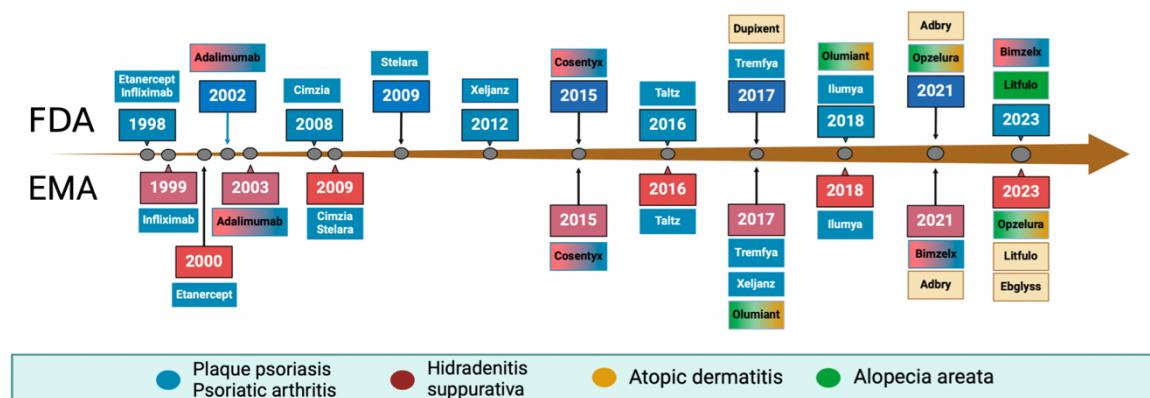


Figure 22 : Chronologie de la mise sur le marché des biomédicaments et des inhibiteurs de Janus kinase par la FDA et l'EMA [123]

Plaque psoriasis : psoriasis en plaque ; Psoriatic arthritis : rhumatisme psoriasique ; Hidradenitis suppurativa : Hidradénite suppurée ; Atopic dermatitis : dermatite atopique ; Alopecia areata : Pelade

L'éstanercept, un inhibiteur du TNF- α indiqué pour le psoriasis, a été le premier biomédicament approuvé par la FDA pour une application dermatologique en 1998. Cette progression a signalé l'avènement d'une nouvelle période en dermatologie, où les thérapies peuvent être personnalisées pour viser des voies immunitaires précises. Depuis, l'éventail des traitements biologiques a connu une expansion notable, proposant des solutions thérapeutiques ciblées en mesure d'ajuster des éléments spécifiques de la réaction immunitaire [123].

Cette progression dans le domaine thérapeutique est illustrée par l'aval graduel de la FDA et de l'EMA pour les traitements ciblés. Les traitements ciblant les voies de l'IL-17 (comme le sécukinumab : Cosentyx® ou l'ixékizumab : Taltz®), de l'IL-23 (comme le guselkumab : Tremfya® ou le risankizumab : Skyrizi®) ainsi que les inhibiteurs de JAK (tels que le tofacitinib : Xeljanz®, baricitinib : Olumiant®) se sont peu à peu intégrés dans la panoplie thérapeutique. L'adoption récente de nouveaux inhibiteurs, comme le ruxolitinib (Opzelura®) pour traiter la dermatite atopique et le ritlecitinib (Litfulo®) pour la pelade, souligne l'essor potentiel de ces stratégies ciblées. Dans ce cadre, la recherche de nouvelles approches thérapeutiques ciblées sur l'HS s'avère cruciale pour améliorer le traitement de cette maladie débilitante [123].

III.3 LES THERAPIES CIBLEES DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'HIDRADENITE SUPPUREE

III.3.A Données cliniques et données en vie réelle

La figure ci-dessous présente un panorama des différents mécanismes d'action des thérapies ciblées dans le traitement de l'HS (Figure 25) :

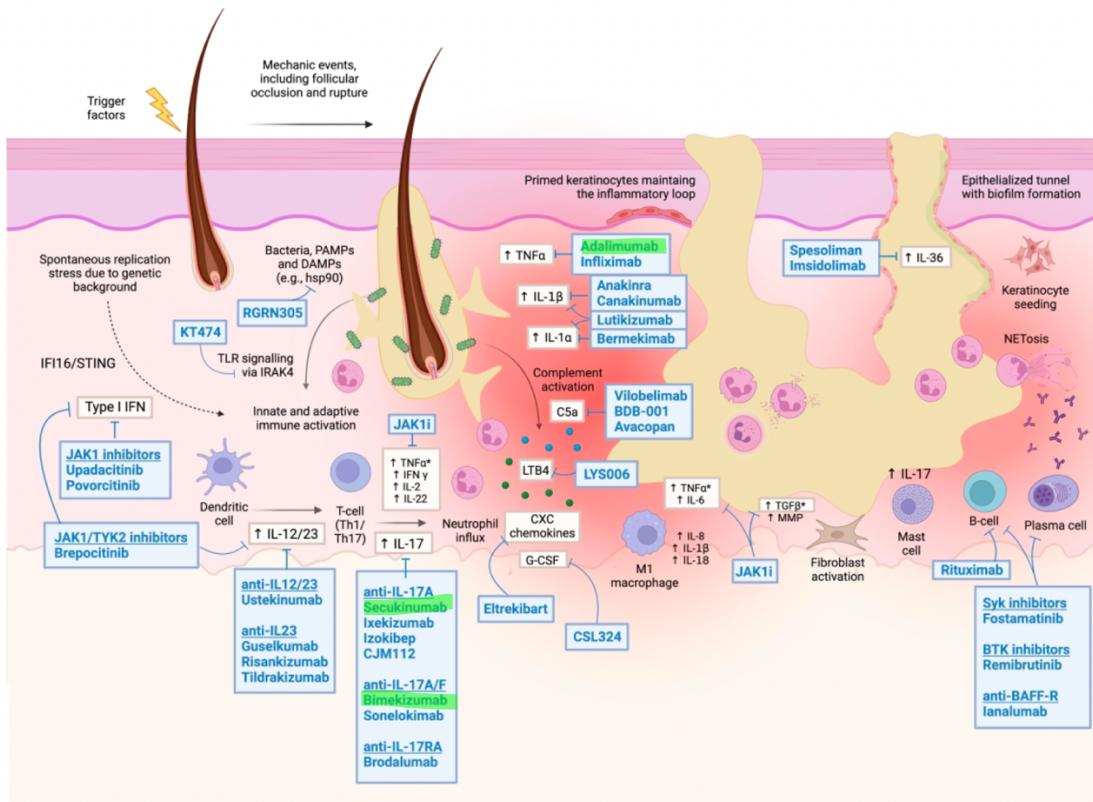


Figure 23 : Cibles moléculaires des thérapies ciblées sur le marché et en développement dans le traitement de l'HS [124]

BAFF-R = Récepteur du facteur d'activation des cellules B ; BTK = Kinase de Bruton (tyrosine kinase) ; C5a = Fraction 5a du complément ; DAMP = Modèles moléculaires associés aux dommages ; G-CSF = Facteur de stimulation des granulocytes ; HiSCR = Réponse clinique de l'hidradénite suppurée ; HSP90 = Protéine de choc thermique 90 ; IFI16 = Protéine induite par l'interféron gamma 16 ; IFN = Interféron ; IL = Interleukine ; IRAK4 = Kinase 4 associée au récepteur de l'interleukine 1 ; JAK = Kinase Janus ; LTB4H = Leukotriène B4 ; mAb = Anticorps monoclonal ; PAMP = Modèle moléculaire associé aux pathogènes ; PDE-4 = Phosphodiésterase 4 ; STING = Stimulateur des gènes de l'interféron ; SYK = Kinase de la rate (spleen tyrosine kinase) ; TLR = Récepteur de type Toll ; TNF = Facteur de nécrose tumorale/TYK2=Tyrosinekinase2.

(*) Action indirecte en aval des inhibiteurs de JAK sur les voies de signalisation du TNF α et du TGF β .

Les thérapies surlignées en vertes sont actuellement sur le marché. Toutes les autres sont en cours de développement clinique.

Un grand nombre de thérapies ciblées sont actuellement en développement clinique pour le traitement de l'HS, comme l'illustre l'**annexe 2**. Pour être exact, 32 thérapies sont en développement, ce qui illustre l'effervescence de ces traitements pour cette DIC en particulier.

Les données cliniques relatives à l'ensemble des traitements illustrés seront détaillées dans les sections suivantes. Deux thérapies ciblées récentes, le ruxolitinib et le lutikizumab, ne figurent pas sur cette illustration, mais seront néanmoins abordées ci-après.

i. Inhibiteurs de TNF- α

Pourquoi cibler le TNF- α ?

La cytokine pro-inflammatoire TNF- α est générée par une variété de cellules, y compris des cellules non immunitaires telles que les fibroblastes, les neurones, les cellules musculaires lisses et les kératinocytes, ainsi que des cellules immunitaires innées et adaptatives. Lorsqu'ils sont utilisés en combinaison avec des procédures chirurgicales, les agents ciblant TNF- α ont montré des résultats prometteurs pour réduire la taille et le nombre des lésions inflammatoires liées à l'HS. De nombreux essais cliniques réalisés au cours des 20 dernières années ont confirmé que les inhibiteurs de TNF- α sont utiles dans le traitement de l'HS modérée à sévère [125].

Adalimumab

L'adalimumab est unique en ce qu'il a été le premier médicament biologique à être autorisé par la FDA pour le traitement de l'HS modérée à sévère chez les adolescents et les adultes. En se liant au TNF- α , ce médicament réduit considérablement l'activité de la cible de la rapamycine chez les patients atteints de HS. Il a été approuvé sur la base des résultats de deux études de phase III, en double aveugle et contrôlées par placebo, portant chacune sur 633 personnes, appelées PIONEER I et PIONEER II [126].

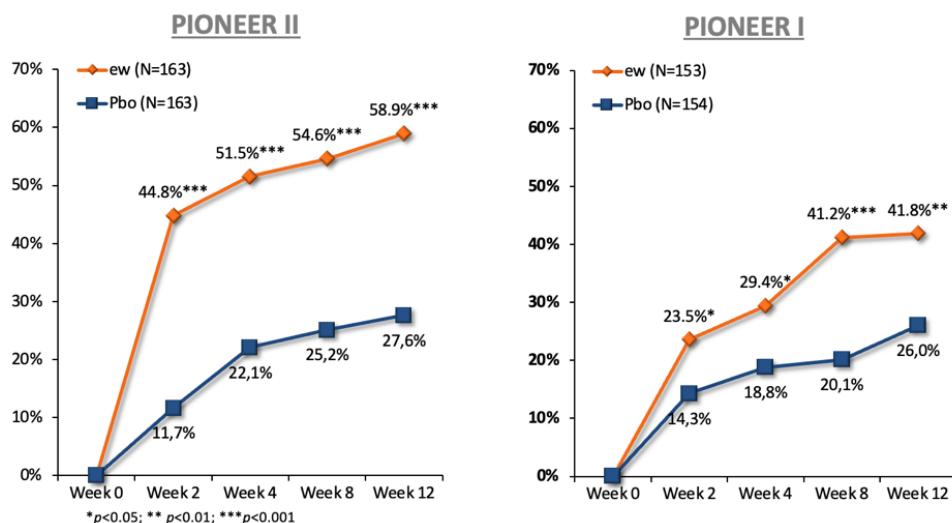


Figure 24 : Résultats des études cliniques de phase III évaluant l'adalimumab [126]

Sur ces graphiques (Figure 26), nous pouvons noter qu'un pourcentage plus élevé de patients recevant de l'adalimumab dans les deux études a atteint un HiSCR à la semaine 12, défini comme une diminution d'au moins 50 % par rapport à la ligne de base du nombre total de nodules inflammatoires et d'abcès sans augmentation du nombre de fistules ou d'abcès drainants. En particulier, le taux de réponse à l'adalimumab était de 41,8 % tandis que le taux de réponse au placebo était de 26,0 % ($p = 0,003$) dans l'étude PIONEER I, et de 58,9 % contre 27,6 % ($p < 0,001$) dans l'étude PIONEER II. Les infections et autres effets indésirables étaient également courants dans les groupes traitement et placebo pendant les deux études [126].

Une extension en ouvert de ces essais (OLE) a été réalisée pour évaluer davantage l'efficacité à long terme. À la fin de l'OLE, 52,3 % des patients ayant reçu des doses hebdomadaires d'adalimumab avaient maintenu leur réponse HiSCR. De plus, des améliorations soutenues des comptes de lésions, de la douleur cutanée et de l'index de qualité de vie en dermatologie (DLQI) ont été enregistrées, avec un profil de tolérance cohérent avec celui observé dans les essais PIONEER [127].

Infliximab

Un premier rapport de cas suggérant une amélioration chez un patient recevant de l'infliximab pour la maladie de Crohn a apporté une première preuve de l'efficacité du médicament dans le traitement de l'HS. Bien que des essais cliniques aient été menés pour évaluer l'efficacité de l'infliximab dans l'HS, le nombre de participants à ces études était nettement inférieur à celui des essais testant l'adalimumab [128].

Un essai clinique randomisé, en double aveugle et contrôlé par placebo, mené dans un seul centre, a inclus 38 patients atteints d'HS modérée à sévère. Les résultats ont montré que seul 1 patient sur 18 (5 %) dans le groupe placebo atteignait l'objectif principal d'une réduction $\geq 50\%$ du score HSSI, contre 4 patients sur 15 (27 %) dans le groupe infliximab. Les patients recevant de l'infliximab présentaient également une diminution des marqueurs inflammatoires et une amélioration significative du score moyen de qualité de vie en dermatologie (DLQI) dès la huitième semaine, comparativement au groupe placebo. Cependant, l'étude a mis en évidence un effet d'« atténuation » pendant la phase d'entretien, survenant quatre semaines après chaque perfusion, suggérant qu'une posologie plus élevée ou plus fréquente pourrait améliorer les résultats [128].

ii. Inhibiteurs de l'IL-17

Pourquoi cibler l'IL-17 ?

L'IL-17 est un puissant médiateur inflammatoire principalement produit par les cellules Th17. Lorsqu'il se lie à son récepteur, il déclenche une cascade de réponses inflammatoires en stimulant la production de nombreuses molécules inflammatoires (chimiokines) [129].

Les recherches ont mis en évidence un profil de cytokines dominé par les Th17 dans la peau lésionnelle des patients atteints d'HS, avec des niveaux accrus d'IL-1, IL-23 et IL-17. Les analyses de biopsies ont montré un enrichissement en cellules Th17 et en cellules T régulatrices ; cependant, l'équilibre est nettement biaisé en faveur des cellules Th17 [129].

Des niveaux sériques élevés d'IL-17 chez les patients atteints d'HS associés à une maladie plus sévère, tandis que les niveaux de TNF- α ne montraient pas de corrélation avec la gravité de la maladie. Ces résultats soutiennent l'exploration de l'IL-17 comme cible thérapeutique potentielle pour le développement de nouveaux traitements biologiques contre l'HS [129].

Séukinumab

Le séukinumab est l'un des trois traitements biologiques actuellement disponibles sur le marché.

Une étude utilisant du séukinumab chez neuf patients atteints d'HS modérée à sévère, en administrant une dose sous-cutanée hebdomadaire pendant cinq semaines, suivie de doses d'entretien toutes les quatre semaines pendant un total de 24 semaines a rapporté que 67 % des participants ont atteint une réponse clinique à l'HS (HiSCR) sans présenter d'effets indésirables graves, notamment l'apparition d'une maladie inflammatoire de l'intestin [130].

Dans un autre essai en ouvert, des patients atteints d'HS modérée à sévère ont reçu du séukinumab selon deux schémas posologiques différents. Après cinq injections hebdomadaires de 300 mg, des doses d'entretien étaient administrées toutes les deux ou quatre semaines. Parmi tous les participants, 70 % ont atteint une HiSCR à la semaine 24, y compris cinq des six patients ayant déjà été traités par des inhibiteurs du TNF- α . Le traitement a été bien toléré, sans effets indésirables graves signalés [131].

En 2023, le sécukinumab a été approuvé en Europe et aux États-Unis sur la base des résultats de deux grandes études multinationales de phase III : l'essai SUNSHINE ($n = 541$) et l'essai SUNRISE ($n = 543$) (Figure 27). Dans ces essais identiques, des adultes atteints d'HS modérée à sévère ont été randomisés pour recevoir du sécukinumab à une posologie de 300 mg toutes les deux semaines (Q2W), toutes les quatre semaines (Q4W) ou un placebo. Les résultats de l'essai SUNSHINE ont montré que 45 % des patients du groupe Q2W ont atteint une HiSCR à 16 semaines, contre 34 % dans le groupe placebo ($p = 0,0070$). Cependant, la différence entre le groupe Q4W (42 %) et le groupe placebo (34 %) n'était pas statistiquement significative ($p = 0,042$). Dans l'essai SUNRISE, les groupes Q2W (42 %, $p = 0,015$) et Q4W (46 %, $p = 0,0022$) ont tous deux montré des taux de HiSCR significativement plus élevés par rapport au groupe placebo (31 %) [115].

Les réponses cliniques ont été maintenues jusqu'à la semaine 52 des essais. Le sécukinumab a été généralement bien toléré dans tous les groupes, et son profil de tolérance est resté cohérent avec les données précédentes [132].

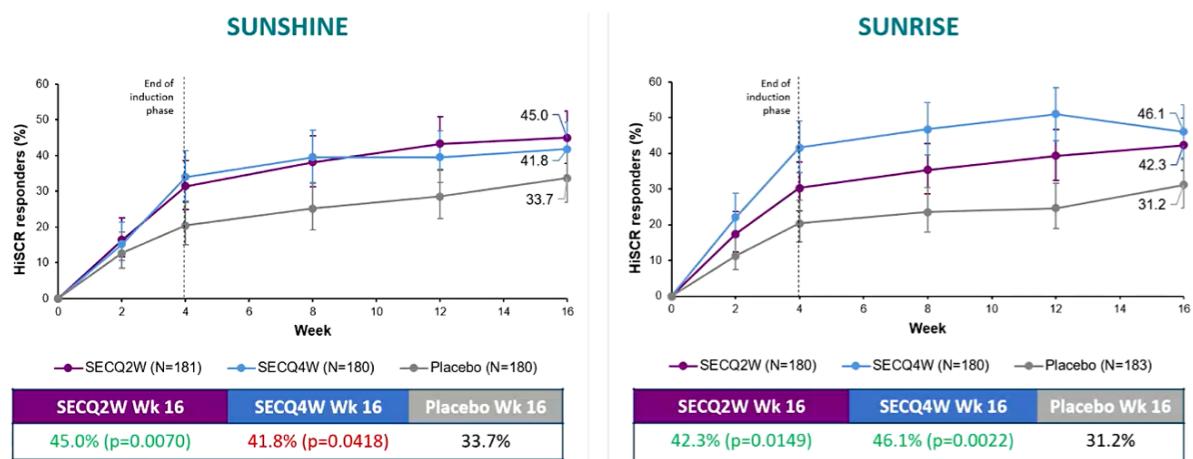


Figure 25 : Résultats des études cliniques de phase III évaluant le sécukinumab [132]

SECQ2W = sécukinumab toutes les 2 semaines ; SECQ4W = sécukinumab toutes les 4 semaines ; Placebo = groupe témoin sans traitement actif ; HiSCR = Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (réponse clinique selon les critères HiSCR) ; Wk = semaine (week).

Ixékizumab

L'ixékizumab cible les formes solubles de l'IL-17A et de l'IL-17A/F. Bien qu'il n'ait pas reçu d'approbation de la FDA pour le traitement de l'HS, certaines études ont suggéré son efficacité potentielle pour cette pathologie. Deux rapports de cas ont indiqué que l'ixékizumab pouvait être utilisé avec succès chez des patients atteints à la fois d'HS et de psoriasis [115].

Récemment, une étude a révélé que quatre des cinq patients inclus ont atteint l'objectif principal de HiSCR, et aucun effet indésirable n'a été rapporté [133].

Izokibep

L'izokibep, une protéine thérapeutique de petite taille inhibant l'IL-17A, présente un fort potentiel de pénétration tissulaire en raison de sa compacité [115].

Dans un essai clinique de phase III (Figure 28), 33 % des patients traités par izokibep ont atteint le HiSCR75, contre 21 % de ceux recevant un placebo. L'efficacité de l'izokibep était encore plus marquée pour les critères d'évaluation plus exigeants : 25 % des patients sous izokibep ont obtenu le HiSCR90 contre 9 % sous placebo ($p = 0,0009$), et 22 % ont atteint le HiSCR100 contre 8 % sous placebo [134].

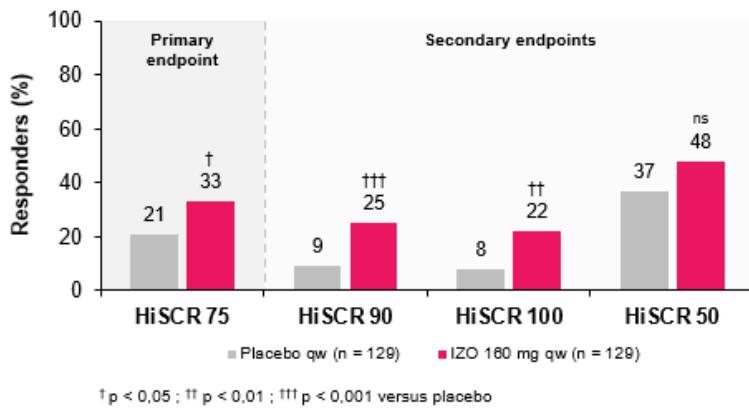


Figure 26 : Résultats d'une étude clinique de phase III évaluant l'izokibep [134]

IZO = izokibep ; mg = milligramme ; qw = une fois par semaine (once weekly) ; Placebo = groupe témoin sans traitement actif ; HiSCR 75/90/100/50 = Hidradenitis Suppurativa Clinical Response avec 75%, 90%, 100%, ou 50% d'amélioration ; †, ††, ††† = significativité statistique († p < 0,05 ; †† p < 0,01 ; ††† p < 0,001) ; ns = non significatif.

CMJ112

Le CMJ112, un anticorps monoclonal humain IgG1/κ ciblant l'IL-17A, a été évalué dans un essai de phase II. Le critère principal d'efficacité était le taux de répondeurs selon l'HS-Physician Global Assessment (HS-PGA), défini par une réduction d'au moins 2 points du score HS-PGA. Ce système de notation classe les patients en six catégories de sévérité, allant de 1 (absence de maladie) à 6 (maladie très sévère, caractérisée par plus de 5 abcès et fistules drainantes) [135].

À la 16e semaine, la proportion de répondeurs HS-PGA était significativement plus élevée dans le groupe CMJ112 que dans le groupe placebo (32,3 % vs. 12,5 %, p = 0,03) [135].

Bimékizumab

Le bimékizumab, le troisième agent biologique sur le marché, est un anticorps monoclonal humanisé ciblant l'IL-17A et l'IL-17F. Son efficacité a été évaluée dans un essai de phase II, randomisé, en double aveugle et contrôlé par placebo, impliquant 90 patients atteints d'HS modérée à sévère. À la 12e semaine, 57 % des patients traités par bimékizumab ont atteint le HiSCR, contre 26 % dans le groupe placebo. De plus, 46 % des patients sous bimékizumab ont atteint le HiSCR75, et 32 % ont obtenu le HiSCR90, définis respectivement comme une réduction d'au moins 75 % et 90 % du nombre total d'abcès et de nodules inflammatoires, sans augmentation du nombre d'abcès ou de fistules drainantes par rapport à l'inclusion. En comparaison, 10 % des patients du groupe placebo ont atteint le HiSCR75, et aucun n'a obtenu le HiSCR90, tandis que 35 % des patients traités par adalimumab ont atteint le HiSCR75 et 15 % ont obtenu le HiSCR90. Les taux d'événements indésirables étaient similaires entre les groupes bimékizumab, placebo et adalimumab. Actuellement, le bimékizumab est en cours d'évaluation pour l'HS dans trois essais cliniques de phase III (NCT04242446, NCT04242498, NCT04901195) [136].

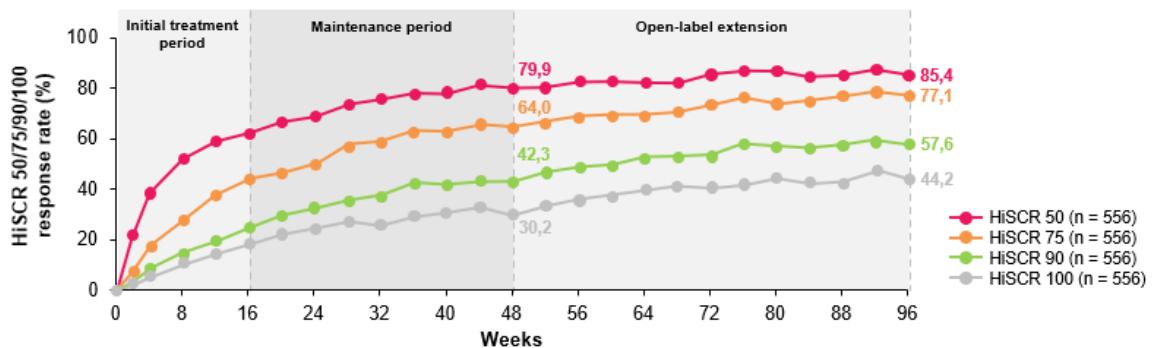


Figure 27 : Résultats d'une étude clinique de phase III évaluant le bimékizumab [136]

HiSCR 50/75/90/100 = Hidradenitis Suppurativa Clinical Response avec 50%, 75%, 90% ou 100% d'amélioration ; n = nombre de patients ; Initial treatment period = période de traitement initial ; Maintenance period = période de maintien ; Open-label extension = extension en ouvert ; Weeks = semaines ; Response rate (%) = taux de réponse en pourcentage.

Les derniers résultats de la phase III (BE-HEART et BE-HEART extension) ont été présentés lors du dernier congrès européen de dermatologie (EADV) en septembre 2024 (**Figure 29**). Nous pouvons noter une amélioration cliniquement significative observée à 1 an s'est maintenue à 2 ans, y compris pour le score IHS4 et la réduction du nombre de tunnels de drainage [136].

Solenokimab

Le solenokimab fait partie des nanoanticorps, représentent une nouvelle génération de biothérapies de faible poids moléculaire, capables d'inhiber leur cible de manière plus spécifique et d'assurer une meilleure pénétration tissulaire. Le solenokimab est un inhibiteur à haute affinité de l'IL-17A et de l'IL-17F [115].

Au cours d'une étude clinique de phase II, un total de 234 patients ont été randomisés (2:2:2:1) pour recevoir différentes doses de solenokimab (120 mg et 240 mg toutes les 4 semaines), un placebo ou de l'adalimumab pendant les 12 premières semaines, suivies d'un passage du placebo et de l'adalimumab au solenokimab (120 mg ou 240 mg toutes les 4 semaines). Dès la semaine 8, les patients traités par solenokimab ont montré une réponse significative. Une réduction rapide du score IHS4, du nombre de fistules drainantes, ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie et de divers critères rapportés par les patients ont été observées. Aucun signal de sécurité particulier n'a été noté, à l'exception de quelques cas de candidose. Une étude de phase III est en cours [137].

Brodalumab

Le brodalumab cible le récepteur de l'IL-17, perturbant ainsi la signalisation de plusieurs isoformes de l'IL-17. De nombreux rapports ont montré que le brodalumab peut améliorer l'HS chez les patients présentant également un psoriasis concomitant, les deux affections s'améliorant simultanément [115].

Une étude en ouvert a évalué les effets du brodalumab administré toutes les deux semaines. Une réponse HiSCR de 100 % a été observée à la semaine 4 avec un schéma posologique hebdomadaire. Contrairement au régime d'administration bihebdomadaire, aucune suppression cyclique de la maladie ni récidive n'a été notée sur une période de 24 semaines [115].

À ce jour, le statut des essais cliniques supplémentaires pour le brodalumab dans l'HS reste incertain [138].

iii. Inhibiteurs de l'IL-23 et de l'IL-12/23

Pourquoi cibler l'IL-23 ?

À l'instar de l'IL-17, l'IL-23 est une cytokine pro-inflammatoire associée à la lignée des cellules Th17. L'IL-23 favorise la survie et la prolifération des cellules Th17 et induit la libération d'autres cytokines, telles que l'IL-17 et le TNF- α . Bien que l'IL-23 partage avec l'IL-12 la sous-unité protéique p40, leurs fonctions diffèrent : l'IL-23 stimule spécifiquement la production d'IL-17 et la différenciation des cellules Th17. L'axe IL-23/Th17 joue un rôle clé dans le développement de plusieurs maladies autoinflammatoires, notamment le psoriasis et les maladies inflammatoires de l'intestin, ce qui a conduit à explorer l'inhibition de l'IL-23 comme stratégie thérapeutique potentielle dans l'HS [115].

Étant donné que ni l'utilisation d'un anticorps monoclonal ciblant la sous-unité p40 ou d'un inhibiteur de l'IL-23 n'ont démontré d'améliorations cliniques significatives par rapport au placebo après 16 semaines de traitement dans une récente étude de phase II portant sur des patients atteints d'HS modérée à sévère, l'IL-23 pourrait ne pas constituer une cible thérapeutique pertinente pour cette pathologie [139].

Ustekinumab

L'ustekinumab est un anticorps monoclonal ciblant la sous-unité p40 partagée par l'IL-12 et l'IL-23. Dans une étude de vie réelle, le critère d'évaluation principal, défini par une réduction d'au moins 50 % du score de l'échelle modifiée de Sartorius (mSS) à la semaine 40, a été atteint par 35 % des patients, tandis que 47 % des patients répondaient aux critères HiSCR50 [140].

Une série de cas a rapporté des améliorations chez des patients ayant reçu des doses d'entretien de 90 mg d'ustekinumab toutes les 8 à 12 semaines. De plus, une étude menée dans la clinique d'une institution spécialisée dans l'HS a montré des résultats positifs avec des doses d'entretien de 90 mg toutes les 4 semaines [141].

Guselkumab

Le guselkumab est un inhibiteur de l'IL-23. Les études prospectives ont montré des résultats moins concluants.

Dans une étude de phase II, le guselkumab a été administré par voie sous-cutanée tous les mois pendant 16 semaines à des patients atteints d'HS. Cette étude a révélé une réduction significative du nombre médian de nodules inflammatoires et d'abcès, ainsi qu'une diminution du score médian IHS4, avec plus de la moitié des patients atteignant le HiSCR. Cependant, ces améliorations ne se sont pas reflétées dans les résultats rapportés par les patients [142].

Pendant 36 semaines, près de 200 patients atteints d'HS ont participé à une étude de phase II. Les participants ont été répartis aléatoirement en trois groupes : un groupe placebo, un groupe recevant du guselkumab par voie sous-cutanée tous les mois, et un groupe recevant 1200 mg de guselkumab par voie intraveineuse toutes les 4 semaines pendant 12 semaines, suivi de 200 mg par voie sous-cutanée tous les mois de la semaine 16 à la semaine 36. À la semaine 16, les taux de HiSCR pour les groupes guselkumab sous-cutané et intraveineux étaient numériquement supérieurs à ceux du groupe placebo (50,8 %, 45,0 % et 38,7 %, respectivement), mais ces différences n'étaient pas statistiquement significatives [143].

Risankizumab

Le risankizumab est un anticorps humanisé IgG1 ciblant l'IL-23, ayant démontré une efficacité remarquable dans le traitement du psoriasis lors des essais de phase III et dans plusieurs études comparatives contre l'adalimumab, l'ustekinumab et le sécukinumab. Cependant, les données soutenant son utilisation dans l'HS restent limitées.

Une étude de vraie vie rapportant une série de cas impliquant six patients atteints d'HS traités par risankizumab : trois ont atteint le HiSCR au troisième mois, et tous ont atteint ce critère au sixième mois [144].

De plus, un essai de phase II (étude DETERMINED) a inclus près de 250 patients randomisés. À quatre mois, le HiSCR a été atteint par près de 50 % des patients du groupe risankizumab 180 mg, 43,4 % du groupe risankizumab 360 mg et 41,5 % du groupe placebo. Malgré ces résultats, l'essai a été arrêté prématurément en raison d'une efficacité insuffisante [144].

Sur le graphique ci-dessous (**Figure 30**), on observe qu'au quatrième mois, une proportion similaire de patients dans chaque groupe de traitement a atteint le critère d'évaluation principal (HiSCR).

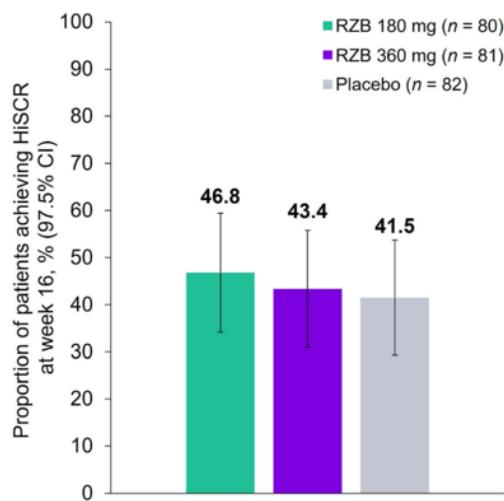


Figure 28 : Résultats d'une étude clinique de phase II évaluant le risankizumab [144]

RZB = risankizumab ; mg = milligramme ; n = nombre de patients ; Placebo = groupe témoin sans traitement actif ; HiSCR = Hidradenitis Suppurativa Clinical Response ; CI = intervalle de confiance ; Week 16 = semaine 16 ; Proportion of patients = proportion de patients ayant atteint le critère HiSCR.

iv. Inhibiteurs de l'IL-1

Pourquoi cibler l'IL-1 ?

La famille de l'IL-1 comprend plusieurs cytokines, parmi lesquelles l'IL-1 α , l'IL-1 β et l'IL-36 se distinguent par leurs propriétés pro-inflammatoires et leur implication dans la recherche sur le traitement de l'HS. Ces cytokines jouent un rôle essentiel dans l'immunité innée, en activant le système immunitaire adaptatif et en constituant ainsi un lien clé entre les deux. Notamment, les niveaux d'IL-1 β sont particulièrement élevés dans la peau lésionnelle de l'HS, dépassant même ceux observés dans la peau lésionnelle psoriasique. En revanche, les niveaux d'IL-1 α ne sont que légèrement plus élevés dans les lésions d'HS par rapport à la peau saine et psoriasique [115].

Anakinra

L'anakinra, un antagoniste du récepteur de l'IL-1 qui inhibe à la fois l'IL-1 α et l'IL-1 β , a montré des résultats variés et limités dans le traitement de l'HS au cours des essais cliniques.

Une seule étude de petite envergure a été publiée pour évaluer son efficacité dans l'HS. Cet essai randomisé, en double aveugle et contrôlé par placebo, a inclus des patients atteints d'HS de stade II ou III, avec une phase de traitement de trois mois suivis d'une période d'observation après l'arrêt du traitement. À l'issue des trois mois de traitement, 78 % des patients du groupe anakinra ont atteint le HiSCR, contre 30 % dans le groupe placebo. Cependant, les bénéfices n'ont pas été maintenus après l'arrêt du traitement : à la 24^e semaine, 33 % des patients du groupe placebo conservaient le HiSCR, contre seulement 10 % dans le groupe anakinra [145].

Bermekimab

Le bermekimab cible l'IL-1 α . Un essai mené chez des patients inéligibles au traitement par adalimumab a évalué son efficacité sur une période de 12 semaines. Dans cette étude, 60 % des patients recevant le bermekimab ont atteint le HiSCR à la 12^e semaine, contre seulement 10 % des patients sous placebo ($p = 0,035$). Après une période d'observation de 12 semaines suivant la dernière dose, 40 % des patients traités par bermekimab maintenaient le HiSCR, tandis qu'aucun patient du groupe placebo ne l'avait conservé [146].

Une autre étude de phase II, en ouvert, a réparti les patients en fonction de leur expérience préalable avec les thérapies anti-TNF, distinguant ceux ayant échoué à un traitement anti-TNF antérieur de ceux n'ayant jamais reçu ce type de traitement (24 et 18 patients, respectivement). Les deux groupes ont reçu 400 mg de bermekimab par voie sous-cutanée chaque semaine. Après 12 semaines, 63 % des patients ayant échoué à un traitement anti-TNF antérieur et 61 % des patients naïfs d'anti-TNF ont atteint le HiSCR [147].

Lutikizumab

L'hypothèse sous-jacente à l'utilisation du lutikizumab est que le blocage de l'IL-1 α et de l'IL-1 β inhibe ces deux voies immunitaires impliquées dans l'HS. Le lutikizumab, qui se lie et inhibe ces deux cytokines, fait actuellement l'objet d'investigations pour le traitement de l'HS.

Les résultats positifs de l'étude de phase II sur le lutikizumab dans l'HS ont été présentés lors du congrès de l'EADV 2024 et sont détaillés ci-dessous (**Figure 31**) :

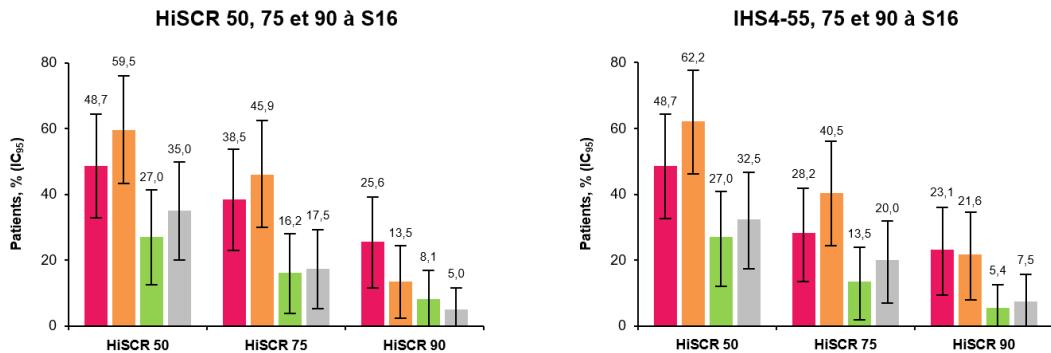


Figure 29 : Résultats d'une étude clinique de phase II évaluant le lutikizumab [148]

HiSCR = Hidradenitis Suppurativa Clinical Response ; IHS4 = International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System ; S16 = semaine 16 ; IC95 = intervalle de confiance à 95% ; q2w = toutes les 2 semaines (every two weeks) ; mg = milligramme ; Placebo = groupe témoin sans traitement actif.

Les patients traités par lutikizumab à raison de 300 mg toutes les deux semaines ou 300 mg par semaine ont montré des taux de réponse plus élevés pour l'IHS4-55, l'IHS4-75 et l'IHS4-90 à la 16^e semaine, comparativement au placebo. Une étude de phase III est en cours [148].

v. Inhibiteurs de l'IL-36

Pourquoi cibler l'IL-36 ?

Constattement produite par les cellules immunologiques et épithéliales, la famille des IL-36 joue un rôle essentiel dans le contrôle du système immunitaire inné. Récemment introduits dans la prise en charge des psoriasis pustuleux généralisés, les inhibiteurs du récepteur de l'IL-36 agissent en empêchant l'activation et l'accumulation des polynucléaires neutrophiles au niveau du derme.

Selon les recherches de Hessam et al., les lésions d'HS présentaient des niveaux plus élevés d'IL-36Ra et des membres pro-inflammatoires de cette famille par rapport à une peau saine. En revanche, l'expression d'IL-37 et d'IL-38 était significativement réduite dans la peau lésée, mais fortement augmentée dans la peau péri-lésionnelle de l'HS [149].

Une autre étude a confirmé que, bien que l'IL-36Ra ne soit pas fortement exprimée, les trois isoformes de l'IL-36 étaient surexprimées dans la peau lésée de l'HS.

Deux molécules sont actuellement en développement clinique (phase II). Il s'agit du spésolimab et de l'imsidolimab. Ces deux eux anticorps ciblant le récepteur de l'IL-36 ont montré des signes d'efficacité, en particulier sur l'inflammation profonde et les trajets fistuleux, avec un profil de tolérance globalement satisfaisant. Cependant, aucun bénéfice net et constant n'a encore été démontré sur les critères principaux des essais contrôlés, ce qui maintient ces approches à un stade encore exploratoire, en attente de résultats confirmatoires issus d'études de phase avancée.

vi. Inhibiteurs de JAK

En plus des biothérapies, de petites molécules ciblant la voie JAK-STAT sont en cours d'évaluation pour le traitement de diverses pathologies dermatologiques, y compris l'HS. Les inhibiteurs de JAK ont reçu l'approbation de la FDA pour des affections telles que la dermatite atopique, l'alopecie areata, la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante et les maladies inflammatoires de l'intestin.

L'un des principaux avantages des inhibiteurs de JAK par rapport aux anticorps monoclonaux est leur administration orale, évitant ainsi les méthodes invasives et réduisant les coûts de traitement. Les thérapies biologiques nécessitent souvent un transport réfrigéré, une élimination sécurisée des aiguilles et une formation des patients ou des aidants, ce qui peut entraîner frustration, non-adhésion ou arrêt du traitement. L'accès à des thérapies orales efficaces pourrait ainsi améliorer la commodité, l'adhésion et réduire les coûts [150].

Néanmoins, des préoccupations subsistent quant aux effets secondaires cardiovasculaires. Bien qu'aucune étude approfondie n'ait spécifiquement évalué le risque d'événements cardiovasculaires majeurs (MACE) chez les patients atteints d'HS sous inhibiteurs de JAK, une revue systématique et une méta-analyse en réseau récentes chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde n'ont montré aucune différence significative du taux de MACE entre les inhibiteurs de JAK et le placebo. Toutefois, elles ont révélé une augmentation de la mortalité toutes causes confondues par rapport à l'adalimumab. Ainsi, bien qu'il n'existe pas de contre-indication formelle à l'utilisation des inhibiteurs de JAK chez les patients atteints d'HS présentant des facteurs de risque cardiovasculaire, les cliniciens doivent soigneusement évaluer le rapport bénéfice-risque et surveiller les éventuels effets indésirables [150].

Des études sont en cours pour évaluer l'efficacité des inhibiteurs de JAK dans le traitement de l'HS.

Porvocitinib

Pour évaluer le porvocitinib chez les patients atteints d'HS, deux essais de phase II en ouvert ont été menés.

Dans le premier essai, près de la moitié des 10 patients traités pendant deux mois ont atteint le HiSCR à l'issue de cette période. Dans le second essai, 35 patients ont été randomisés pour recevoir des doses de 30, 60 ou 90 mg, ou un placebo, chaque jour pendant 8 semaines. Parmi eux, plus de la moitié (65 %) ont atteint le HiSCR, tandis qu'un peu plus de 60 % des patients sous placebo ont également répondu au traitement. Concernant la tolérance, aucune manifestation indésirable significative liée au traitement (TEAE) n'a été observée. Cependant, la majorité des patients du premier essai, et un nombre encore plus élevé dans le second, ont présenté au moins un TEAE [151].

Upadacitinib

L'upadacitinib, un inhibiteur de JAK-1 récemment approuvé par la FDA pour la dermatite atopique, est également en cours d'évaluation pour le traitement de l'HS. Un essai de phase II a été achevé et un essai de phase III est en cours de recrutement.

Les patients ayant reçu 30 mg d'upadacitinib (n = 47) ont présenté des taux plus élevés de réponse selon l'IHS4-75 (25,5 %, p nominal < 0,001), l'IHS4-90 (12,8 %, p nominal < 0,003) et l'IHS4-100 (6,4 %, p nominal = 0,0032) à la 12^e semaine, comparativement au groupe placebo, où aucun patient n'a atteint ces critères d'évaluation. À la 40^e semaine, les taux d'IHS4-75, IHS4-90 et IHS4-100 étaient respectivement de 34,0 %, 17,0 % et 8,5 % chez les patients ayant reçu 30 mg d'upadacitinib.

Par ailleurs, ces taux étaient de 36,8 %, 26,3 % et 10,5 % chez les patients (n = 19) ayant initialement reçu un placebo avant de passer à 15 mg d'upadacitinib. Globalement, une réponse soutenue a été observée, avec un pourcentage plus élevé de patients atteignant l'IHS4-75, l'IHS4-90 et l'IHS4-100, ainsi qu'une amélioration de la sévérité de la maladie jusqu'à la 40^e semaine [152].

Ruxolitinib

Le ruxolitinib est un inhibiteur sélectif de JAK1 et JAK2, il existe sous forme topique, dans l'espoir de pouvoir traiter les formes légères d'HS. Il n'existe actuellement aucun traitement approuvé pour l'HS légère. Les traitements antibiotiques topiques et/ou les corticostéroïdes ne fournissent pas une réponse adéquate.

Dans une étude de phase II, la crème de ruxolitinib à 1,5% utilisée deux fois par jour a montré une efficacité considérable pour améliorer la fréquence des nodules inflammatoires et des abcès à la semaine 16 par rapport à un placebo. Cette étude visait à évaluer la tolérance et l'efficacité de la crème de ruxolitinib à 1,5% administrée selon les besoins jusqu'à la semaine 32 (période d'extension) de la recherche de phase II [153].

Les résultats de cette étude de phase 2 ont été présentés au congrès EADV 2024 (**Figure 32**). L'efficacité a été évaluée par l'amélioration du nombre de lésions. Les patients initialement randomisés pour recevoir la crème de ruxolitinib ont maintenu leur réponse clinique de la semaine 16 à la semaine 32 (amélioration du nombre d'abcès et de nodules (AN), -4,04 à -3,95 ; AN50, 79,2% à 81,0% ; AN75, 54,2% à 66,7% ; AN90 et AN100, tous deux 20,8% à 19,0% ; HiSCR50, 79,2% à 81,0%). Les patients passés du placebo à la crème de ruxolitinib à la semaine 16 ont montré une amélioration clinique à la semaine 32 (amélioration des AN, -2,38 à -3,96 ; AN50, 56,3% à 88,5% ; AN75, 25,0% à 61,5% ; AN90 et AN100, tous deux 12,5% à 38,5% ; HiSCR50, 50% à 88,5%) [153].

Dans l'ensemble, la crème de ruxolitinib a été bien tolérée, avec une faible incidence d'effets indésirables graves liés au traitement. L'application de la crème de ruxolitinib à 1,5% selon les besoins jusqu'à la semaine 32 a permis de maintenir ou d'améliorer les signes cliniques de l'HS et a été généralement bien tolérée.

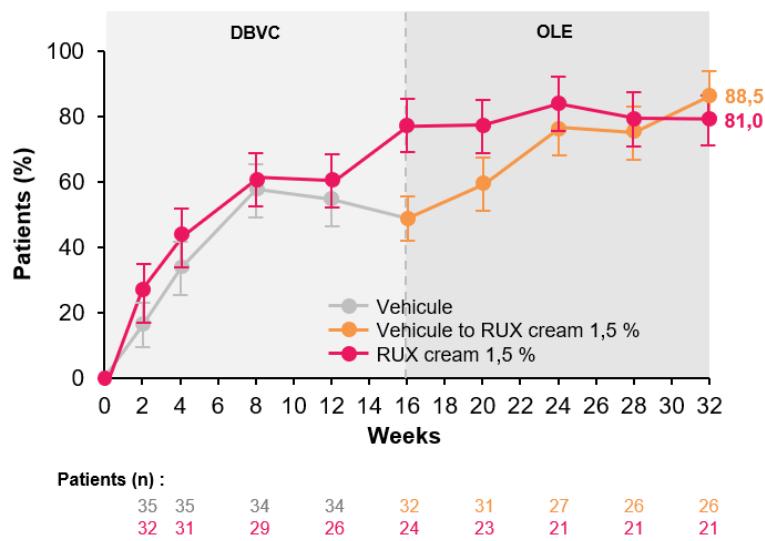


Figure 30 : Résultats d'une étude clinique de phase II évaluant le ruxolitinib [153].

DBVC = double-blind vehicle-controlled (phase en double aveugle contrôlée par véhicule) ; OLE = open-label extension (phase d'extension ouverte) ; RUX = crème de ruxolitinib ; Vehicle = véhicule (substance sans principe actif) ; Patients (n) = nombre de patients à chaque visite ; Les courbes indiquent le pourcentage de patients ayant atteint l'objectif clinique à chaque semaine d'étude, en fonction du groupe de traitement.

La crème de ruxolitinib pourrait offrir une nouvelle approche pour répondre à un besoin médical non satisfait dans le traitement de l'HS légère, pour laquelle il n'existe actuellement aucun traitement approuvé. La confirmation de ces résultats dans des essais plus vastes, randomisés et contrôlés par placebo est nécessaire.

En résumé, les inhibiteurs de JAK montrent un potentiel prometteur en tant qu'option thérapeutique pour l'HS, notamment grâce à leur administration orale et leur rapport coût-efficacité. De nouvelles données issues d'essais cliniques sont attendues avec impatience.

vii. Comparaison clinique des thérapies ciblées

À ce jour, aucune étude randomisée contrôlée n'a comparé l'efficacité des différentes biothérapies entre elles dans l'hidradénite suppurée, et les données de vie réelle disponibles restent encore limitées et hétérogènes. Ainsi, une présentation structurée des grandes classes thérapeutiques actuellement utilisées – anti-TNF, anti-IL-17 et anti-IL-23 – s'impose afin de mieux comprendre leur statut respectif dans la prise en charge de la maladie. Cette approche permet également de mettre en évidence les lacunes actuelles de la littérature et l'intérêt croissant pour la collecte de données en vie réelle, indispensables pour guider les décisions thérapeutiques dans une pathologie aussi complexe que l'HS.

L'efficacité et la tolérance des thérapies ciblées dans la prise en charge de l'HS ne peut être réduite à leur simple réponse clinique à court terme. Un indicateur essentiel de performance à long terme est leur survie thérapeutique, c'est-à-dire la durée pendant laquelle un patient maintient le traitement avant arrêt, qu'il soit motivé par une inefficacité, des effets secondaires ou des contraintes d'utilisation. À cet égard, plusieurs études récentes offrent une perspective comparative précieuse sur la place respective des thérapies utilisées, à savoir les anti-TNF, tels que l'adalimumab, qui bénéficie d'une AMM l'indication, et l'infliximab, utilisé hors AMM mais recommandé par les autorités européennes et françaises. On retrouve également les anti-IL-17, avec le sécukinumab, autorisé dans cette indication, et le bimékizumab, encore non remboursé à ce jour. Enfin, les anti-IL-23, bien qu'employés hors AMM, n'ont pas encore démontré une efficacité convaincante dans cette pathologie.

Une étude rétrospective menée dans une clinique spécialisée américaine a analysé la survie de cinq biothérapies majeures sur une cohorte de 187 patients atteints de HS, dont 78 % au stade Hurley III. Les résultats (**Figure 33**) révèlent une supériorité notable de l'infliximab, avec une survie médiane de 58,1 semaines, contre des durées significativement plus courtes pour l'adalimumab, l'ustékinumab, le guselkumab et le sécukinumab. Parmi les motifs d'arrêt recensés au bout d'un an, l'inefficacité ressort comme la cause principale, avec des taux particulièrement élevés pour le sécukinumab (86,7 %), le guselkumab (75 %) et l'ustékinumab (56 %), alors qu'il n'était que de 9,9 % pour l'infliximab. La posologie semble également jouer un rôle critique. En effet, les patients traités par infliximab à une dose de 10 mg/kg toutes les quatre semaines (représentant près de 70 % de ceux sous infliximab) ont présenté une meilleure survie thérapeutique que ceux recevant des doses plus faibles ou espacées. Cela suggère l'importance d'une optimisation posologique dans l'efficacité réelle de cette molécule [154].

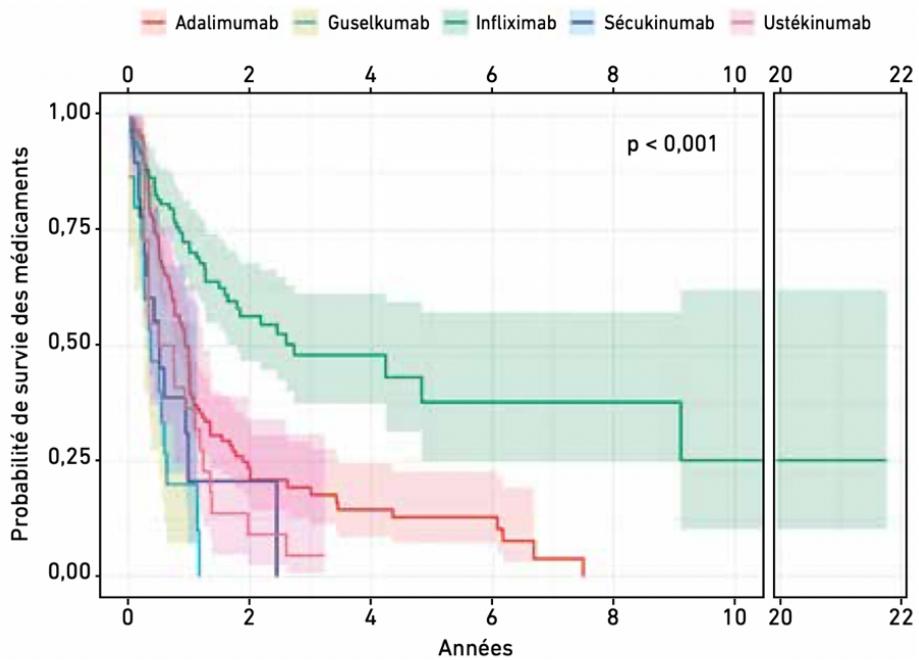


Figure 31 : Survie des thérapies ciblées au cours du temps [154]

Les résultats d'une seconde étude, danoise cette fois, apportent des nuances importantes (Figure 34). Sur 452 patients traités avec une variété de biothérapies, incluant infliximab, adalimumab, et séukinumab, la survie médiane d'infliximab et d'adalimumab était similaire (respectivement 34 et 33 semaines). En revanche, la survie du séukinumab était nettement plus faible (13 semaines). Ce dernier étant un traitement plus récent, il est probable qu'il ait été administré à des patients en échec thérapeutique, ce qui biaise son apparence moindre efficacité [155].

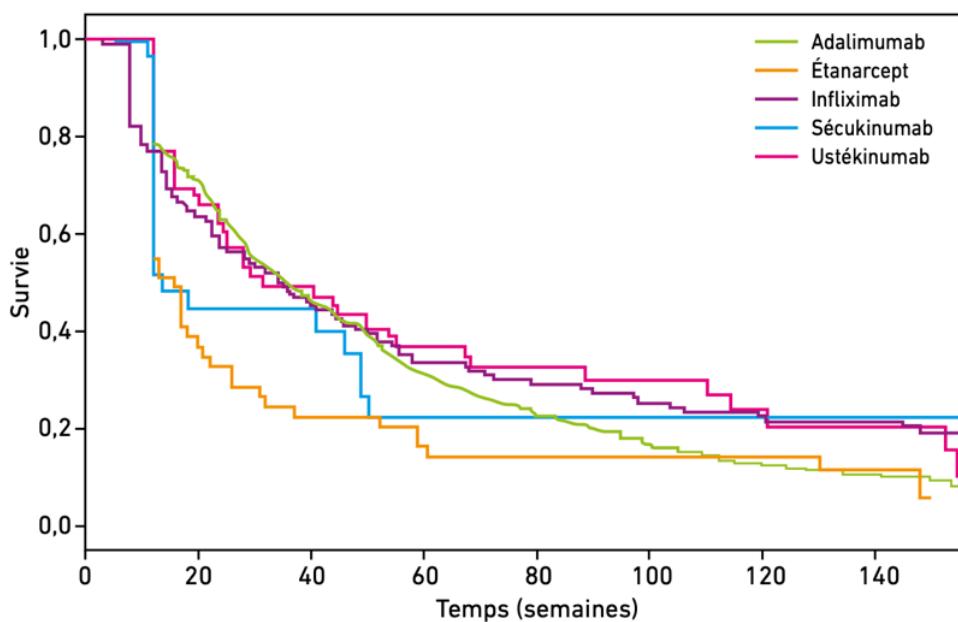


Figure 32: Survie des thérapies ciblées au cours du temps [155]

Un troisième travail, mené en Espagne sur 539 patients, met en lumière les déterminants de la survie du traitement par adalimumab. La survie médiane y est de 56,2 mois, soit une durée bien supérieure à celle rapportée dans d'autres contextes, probablement en lien avec le fait que la majorité des patients étaient bio-naïfs. L'inefficacité et les effets indésirables restent toutefois les principales causes d'arrêt, respectivement dans 51,7 % et 21,4 % des cas. Le sexe féminin et la sévérité de la maladie ont été associés à une moins bonne persistance du traitement [156].

Ces divergences entre études illustrent la complexité de l'évaluation comparative des biothérapies dans le HS. Plusieurs facteurs peuvent affecter la survie thérapeutique : le profil du patient (bio-naïf ou bio-expérimenté, comorbidités, sévérité), les conditions d'accès au traitement (AMM, remboursement, infrastructure), mais aussi la posologie administrée. Par exemple, le fait que l'adalimumab ait longtemps été le seul traitement ayant l'AMM a pu conduire à un maintien prolongé chez certains patients malgré des réponses cliniques insuffisantes.

En synthèse, bien que l'adalimumab reste la biothérapie la plus utilisée et la seule avec une AMM bien établie jusqu'à récemment, l'infliximab semble, dans certaines configurations posologiques, offrir une survie thérapeutique supérieure, ce qui milite pour une meilleure reconnaissance de son potentiel en pratique clinique, malgré son absence d'AMM officielle dans cette indication. À l'inverse, les anti-IL-17 et anti-IL-23 présentent des résultats moins convaincants dans les études disponibles à ce jour, en particulier lorsqu'ils sont administrés en seconde ou troisième ligne. Ces résultats renforcent également l'idée selon laquelle l'évaluation des thérapies ciblées dans le HS ne peut être dissociée d'une approche personnalisée, tenant compte à la fois des caractéristiques intrinsèques du patient, de la dynamique de la maladie, et du profil pharmacologique du traitement considéré.

III.3.B Point de vue des experts

i. Entretiens semi-directifs

Matériel et méthodes

- Choix d'une étude qualitative par entretiens semi-directifs

La méthodologie qualitative constitue une approche de recherche particulièrement adaptée à l'exploration de la prise en charge et du traitement des maladies inflammatoires chroniques de la peau.

Elle repose sur la collecte et l'analyse de données exprimées à travers des entretiens, des observations et des échanges approfondis. Ce type d'approche permet d'accéder à des informations non conventionnelles, nécessitant une interprétation et une catégorisation, afin de mieux comprendre la complexité des pratiques médicales et des perceptions liées à l'utilisation des thérapies ciblées. L'objectif principal de la méthodologie qualitative est de saisir la diversité et la richesse des expériences des différents acteurs de santé, en privilégiant la compréhension et la conceptualisation des informations recueillies plutôt que leur quantification

Pour atteindre les objectifs de l'étude, des thématiques principales et secondaires ont été définies en amont, puis déclinées sous forme de questions ouvertes servant de fil conducteur aux entretiens. Cette préparation garantissait une cohérence d'ensemble tout en laissant aux participants la liberté d'exprimer leurs points de vue.

L'usage d'un guide semi-directif a permis d'adapter l'ordre des questions et d'ajouter, lorsque nécessaire, des interrogations complémentaires, afin d'approfondir certains aspects et de recueillir des perspectives variées en adéquation avec les objectifs de recherche.

- Mise en place du questionnaire

Dans la conception du questionnaire, une stratégie volontaire a été adoptée consistant à débuter par des questions larges et générales, puis à progresser graduellement vers des interrogations plus précises portant sur les thérapies ciblées. Cette démarche poursuit plusieurs objectifs. Dans un premier temps, les questions générales sur l'expérience des participants avec la maladie et sur les pratiques actuelles de prise en charge. Au fur et à mesure de la discussion, des questions plus ciblées sont introduites afin d'explorer de manière approfondie les spécificités de la gestion de l'HS. Cette progression graduelle favorise un déroulement naturel du dialogue et incite les participants à développer leurs réflexions de façon plus complète. Ainsi, lorsque la conversation aborde les thérapies ciblées, les intervenants sont déjà impliqués et disposés à fournir des réponses plus riches et éclairées.

Cette structuration de l'entretien contribue non seulement à instaurer un climat confortable et cohérent pour les participants, mais aussi à assurer une logique dans le déroulement de la discussion. En commençant par un contexte large avant de se concentrer progressivement sur les thérapies émergentes. Voici ci-dessous la structure détaillée du questionnaire :

Thèmes	Question		Objectifs
Questions générales sur la maladie	1	Comment imaginez-vous ce que signifie vivre avec l'HS ?	Pour saisir les expériences et défis quotidiens rencontrés, et fournir un contexte à l'impact de la maladie.
Prise en charge actuelle de l'HS	2	Trouvez-vous la prise en charge actuelle de l'HS suffisante ?	Pour évaluer l'efficacité des traitements existants et identifier les domaines nécessitant des améliorations.
	3	Comment évalueriez-vous les besoins non couverts dans la prise en charge de l'HS ?	Pour comprendre les lacunes de la prise en charge actuelle et identifier des opportunités pour de nouveaux traitements.
	4	Quel rôle joue l'éducation des patients dans la prise en charge de l'HS ?	Pour explorer l'importance d'informer les patients sur leur maladie et sa gestion.
	5	Quel est votre niveau de connaissance concernant les dernières thérapies ciblées pour l'HS ?	Pour évaluer la connaissance (et l'adoption si médecin) des nouveaux traitements.
Thérapies ciblées	6	Comment imaginez-vous l'avenir du traitement de l'HS dans les 5 à 10 prochaines années ?	Pour recueillir des perspectives et des prédictions sur les avancées dans le traitement de l'HS.
	7	Quelle est l'efficacité des thérapies ciblées actuelles dans la prise en charge de l'HS, et quelles en sont les limites ? (Sur la base des résultats d'essais cliniques)	Pour évaluer l'efficacité et les défis associés aux thérapies ciblées.
	8	Que pensez-vous de la tolérance associée aux thérapies ciblées actuelles ?	Pour discuter des préoccupations et expériences relatives à la tolérance thérapies ciblées.
	9	Quels sont, selon vous, les perspectives et les défis liés au développement et à l'intégration des thérapies ciblées dans les recommandations de prise en charge standard de l'HS ?	Pour identifier le potentiel futur et les obstacles à l'intégration des thérapies ciblées dans la pratique clinique courante.
	10	Existe-t-il, selon vous, une thérapie ciblée en développement qui se démarque ? (Sur la base de données cliniques)	Pour mettre en lumière les nouvelles thérapies prometteuses susceptibles de transformer le paysage thérapeutique de l'HS.

- Entretiens

Les entretiens ont été introduits par une présentation du contexte de l'étude ainsi qu'une synthèse des thèmes traités dans le cadre de cette thèse d'exercice. Cette introduction a été suivie d'une présentation détaillée de l'enquête, de sa méthodologie et de ses objectifs. Au total deux entretiens ont été enregistrés entre octobre 2023 et juin 2024, à savoir un entretien commun à deux participants et un troisième entretien.

La conduite des entretiens a été assurée par le même enquêteur, au moyen d'appels en visioconférence via l'application « Teams », et s'est appuyée sur un questionnaire d'entretien semi-directif précédemment présentée. Les hésitations ont été corrigées dans les transcriptions des entretiens. En cas de réponse anticipée à une question par un participant, cette dernière n'était pas posée.

Résultats

- Profil des participants à l'étude

Trois personnes ont accepté de participer à cette étude ; deux dermatologues experts dans la prise en charge de l'HS, et un responsable du département dermatologie des affaires médicales au sein d'un laboratoire pharmaceutique. Aucun des trois participants n'a accepté que son nom soit inscrit dans ce travail. Le profil de ces trois participants sont les suivants :

Entretien n°1	[Pr 1]	Dermatologue hospitalier spécialiste reconnu de l'HS avec une expertise dans les thérapies immunomodulatrices, prenant fréquemment en charge des cas complexes et réfractaires.
Entretien n°2	[Dr 2]	Dermatologue mixte (libéral et hospitalier). Spécialité en dermatoses inflammatoires et immuno-dermatologie.
Entretien n°3	[Indus 3]	Expérience de longue date en industrie pharmaceutique et au sein des affaires médicales. Ce département établi un lien entre la recherche clinique et l'application commerciale. Expertise concernant la dynamique du marché des traitements de l'HS ainsi que les considérations réglementaires. Collaboration étroite avec des leaders d'opinion en dermatologie afin d'aligner les nouvelles thérapies sur les besoins cliniques et ceux des patients.

- Résultats du questionnaire

Les extraits de l'entretien sont écrits entre guillemets et en italique.

- Question 1

Les répondants soulignent que l'HS constitue une affection particulièrement invalidante, caractérisée par des douleurs chroniques liées à la récurrence de nodules et d'abcès localisés dans des zones sensibles. Ces manifestations cliniques entraînent une gêne fonctionnelle importante et altèrent la qualité de vie.

Au-delà de l'impact physique, ils insistent sur la charge psychologique et sociale de la maladie : anxiété, dépression, isolement et stigmatisation sont fréquemment rapportés, traduisant une atteinte globale du bien-être et de la vie sociale des patients. Cela montre l'atteinte multidimensionnelle de l'HS.

[Pr 1] : « [...] Au-delà de la dimension physique, particulièrement sévère, s'ajoute un poids psychologique important : de nombreux patients souffrent de dépression et d'anxiété en raison du caractère chronique de la maladie et de la stigmatisation associée à ses symptômes [...] »

- Question 2

Les trois intervenants reconnaissent des avancées dans la prise en charge de l'HS, mais jugent les résultats encore insuffisants. Ils mettent en avant la variabilité des réponses aux traitements, le manque de thérapies réellement ciblées et la nécessité d'une approche plus globale et précoce, incluant soutien psychologique et accès facilité aux spécialistes.

[Indus 3] : « [...] Ce qu'il faut développer, ce n'est pas seulement des traitements efficaces, mais aussi une prise en charge globale : accompagnement psychologique, accès facilité à des spécialistes, et surtout une intervention plus précoce pour ralentir l'évolution de la maladie [...] »

- Question 3

Les trois réponses convergent vers un constat clair : les besoins non couverts dans l'HS sont considérables. Les traitements actuels offrent des bénéfices limités et inconstants, avec des rémissions rarement durables. Tous soulignent la nécessité urgente de thérapies plus efficaces et véritablement ciblées, capables d'agir sur les causes profondes et de maintenir une amélioration à long terme. Enfin, ils insistent sur l'importance d'élargir l'approche au-delà du médical, en intégrant soutien psychologique, accompagnement au mode de vie et stratégies de prise en charge plus flexibles.

[Dr 2] : « [...] Les traitements actuels peinent à induire une rémission durable. On a donc un besoin urgent de thérapies plus efficaces, qui ciblent véritablement les causes profondes de la maladie [...] »

- Question 4

Les trois réponses mettent en avant le rôle clé de l'éducation dans la prise en charge de l'HS. Elles soulignent qu'un patient informé est plus impliqué, adhère mieux aux traitements et parvient à mieux anticiper et gérer ses symptômes, ce qui améliore sa qualité de vie. L'éducation permet aussi de redonner du contrôle aux patients sur leur parcours de soins. Enfin, un point ressort : il ne faut pas limiter l'information aux seuls patients, mais aussi sensibiliser les professionnels de santé hors dermatologie, afin de réduire les erreurs diagnostiques et favoriser une prise en charge plus précoce et adaptée.

[Dr 2] : « [...] Donner de la connaissance aux patients, c'est aussi leur rendre une forme de contrôle sur leur parcours de soins. »

- Question 5

Les réponses mettent toutes en avant une veille active et un suivi attentif des biothérapies récentes, vues comme des avancées majeures car elles ciblent des mécanismes spécifiques de l'HS. Les interviewés insistent sur l'importance de rester à jour pour offrir aux patients les traitements les plus adaptés et les plus innovants.

[Dr 2] : « [...] Se tenir à jour, c'est essentiel pour pouvoir proposer à nos patients les options les plus innovantes et les plus adaptées. »

- Question 6

Les trois intervenants s'accordent sur une vision optimiste : l'avenir du traitement de l'HS passera par une médecine plus personnalisée, adaptée aux profils biologiques des patients. Ils mettent aussi en avant le rôle de l'innovation technologique : nouvelles biothérapies et immunomodulateurs, méthodes de diagnostic et de suivi moins invasives. Le *tape stripping* en est un exemple qui a été mentionné par le [Dr 2] : « [...] Des techniques innovantes comme le *tape stripping* – un simple prélèvement cutané non invasif – ouvrent des perspectives passionnantes [...] »

Une étude récente a montré que la technique du *tape stripping* permet de détecter l'augmentation de biomarqueurs connus de l'HS, comme l'IL-17A, tout en identifiant de nouvelles cibles thérapeutiques potentielles telles que OX40 et JAK3. Les résultats révèlent une forte corrélation entre l'expression des voies Th17 et TNF- α obtenue par *tape stripping* et celle mesurée par biopsie. La sévérité clinique de l'HS s'avère également associée à l'expression de biomarqueurs clés (TNF- α , IL-17 A/F, OX40, JAK1-3, IL-4R). Malgré certaines limites, notamment la taille réduite de l'échantillon et la profondeur d'analyse restreinte, cette approche non invasive apparaît prometteuse pour le suivi thérapeutique et ouvre la voie à une prise en charge plus personnalisée de l'HS [157].

Enfin, tous insistent sur l'importance d'une approche globale, intégrant soutien psychologique, hygiène de vie et suivi à distance, afin de mieux répondre à la complexité de la maladie.

- Question 7

Tous soulignent les mêmes limites des traitements avancés : une efficacité inconstante selon les patients, des effets secondaires parfois contraignants et un coût élevé qui freine l'accessibilité. De ce constat émerge une nouvelle fois cette idée commune : la nécessité de développer des approches plus personnalisées et de diversifier les options thérapeutiques pour répondre à l'hétérogénéité de la maladie.

[Dr 2] : « [...] Cette variabilité de réponse souligne encore une fois la nécessité d'une médecine plus personnalisée »

- Question 8

Les trois interviewés s'accordent à dire que les biothérapies sont globalement bien tolérées mais exposent à un risque infectieux et immunitaire, avec un manque de recul sur le long terme qui impose une surveillance stricte et un suivi patient étroit. Tous soulignent l'importance de mieux équilibrer efficacité et tolérance, et la perspective de traitements plus sûrs reste un enjeu clé.

[Indus 3] : « [...] L'idéal serait d'avoir à terme des traitements aussi efficaces, avec encore moins de conséquences sur l'immunité et la santé à long terme [...] »

- Question 9

Les trois réponses soulignent un fort potentiel des thérapies ciblées, avec de nouvelles molécules et des résultats prometteurs qui laissent espérer leur intégration future dans les standards de traitement. Toutefois, les obstacles sont récurrents : manque de données robustes à long terme, nécessité d'études à grande échelle, coût et accessibilité des traitements, ainsi que l'organisation du suivi médical et la formation des équipes. L'intégration dépendra donc autant des preuves scientifiques que de la capacité à surmonter ces défis pratiques et économiques.

[Indus 3] : « [...] Les comités de recommandations ont besoin de preuves robustes avant de les intégrer [...] »

- Question 10

Les trois experts ont mis en exergue trois thérapies différentes, à savoir :

1. [Pr 1] : L'izokibep apparaît comme une molécule innovante et prometteuse grâce à son efficacité clinique et sa petite taille qui favorise une meilleure pénétration tissulaire et donc une efficacité accrue.

« [...] *Sa petite taille lui permet de mieux pénétrer dans les tissus, ce qui pourrait améliorer encore l'efficacité [...]* »
2. [Dr 2] : Les anti-IL-17, et en particulier le bimékizumab, car il se distingue par sa double cible (IL-17A et IL-17F), ouvrent la voie à de nouvelles alternatives en ciblant plus largement les mécanismes inflammatoires.

« [...] *Le bimékizumab [...] cible à la fois IL-17A et IL-17F, deux cytokines clés dans les maladies inflammatoires. [...]* »
3. [Indus 3] : Les inhibiteurs de JAK et Syk représentent une perspective intéressante pour les patients réfractaires, mais leur intégration dépendra de la confirmation de leur sécurité à long terme.

« *Oui, les inhibiteurs de JAK et de Syk suscitent beaucoup d'intérêt dans l'HS modérée à sévère. [...] Les premières données sont encourageantes, avec un réel potentiel d'amélioration des symptômes pour les patients réfractaires aux autres traitements [...]* »

ii. Discussion

Une réelle innovation

L'introduction des thérapies ciblées dans l'HS représente une véritable rupture dans la prise en charge de cette maladie longtemps restée sans solutions efficaces. Tous les experts interrogés reconnaissent que l'arrivée de l'adalimumab, premier biomédicament homologué, a marqué un tournant décisif : diminution de l'inflammation, espace des poussées, amélioration de la qualité de vie et intégration progressive dans les recommandations. Au-delà de cette première avancée, le développement de nouvelles cibles thérapeutiques – notamment les anti-IL-17 comme le sécukinumab ou le bimékizumab – ouvre des perspectives prometteuses, à l'image de ce qui a déjà été observé dans d'autres dermatoses inflammatoires chroniques telles que le psoriasis ou la dermatite atopique.

Les entretiens soulignent que l'innovation ne réside pas seulement dans l'efficacité clinique, mais également dans la dynamique créée autour de l'HS : meilleure reconnaissance de la maladie, élargissement de l'arsenal thérapeutique et espoir pour des patients souvent en errance thérapeutique. Les experts insistent également sur le rôle central de ces traitements dans la transformation du paysage de l'HS, en permettant d'envisager une prise en charge plus précoce et plus globale, intégrant les comorbidités et la dimension psychosociale ([Indus 3] : « *Ce qu'il faut développer, ce n'est pas seulement des traitements efficaces, mais aussi une prise en charge globale : accompagnement psychologique, accès facilité à des spécialistes, et surtout une intervention plus précoce pour ralentir l'évolution de la maladie [...]* »).

Au-delà de leur mécanisme d'action, les thérapies ciblées apportent une innovation dans leurs modalités d'utilisation. Les inhibiteurs de JAK, notamment, offrent l'avantage d'une administration orale, comme le précise un expert, évitant [Indus 3] : « [...] *les méthodes invasives et réduisant les coûts de traitement [...]* ». Cette facilité d'utilisation pourrait améliorer l'adhésion thérapeutique, un enjeu majeur dans une pathologie chronique comme l'HS.

Les essais cliniques contrôlés restent essentiels, mais la littérature sur l'HS s'enrichit désormais d'études observationnelles, de registres de patients ou de séries de cas à plus large échelle.

Ces données permettent d'évaluer l'efficacité et la tolérance dans des contextes variés, avec des patients souvent plus complexes que ceux des essais réglementaires. Elles aident aussi à identifier des "phénotypes de bon répondeurs" ou à observer des effets tardifs, ce qui renforce la pertinence des biomarqueurs de réponse ou d'échec.

Au total, les thérapies ciblées apparaissent comme un véritable levier d'innovation : elles ont permis de dépasser les approches symptomatiques classiques (antibiotiques, chirurgie) et d'ouvrir la voie à une médecine de précision dans l'HS, à travers des stratégies potentiellement personnalisées et intégrées.

Limites et questions en suspens

Malgré ces avancées indéniables, les limites restent nombreuses et ont été clairement exprimées par les experts interrogés. Le premier obstacle est la variabilité de la réponse : si certains patients obtiennent un contrôle durable de la maladie, d'autres présentent une réponse partielle ou nulle, traduisant l'hétérogénéité physiopathologique de l'HS. Cette variabilité souligne l'absence actuelle de biomarqueurs fiables permettant de prédire la réponse au traitement, problématique récurrente rappelée par les dermatologues interrogés.

La tolérance, bien que jugée globalement satisfaisante, constitue une autre zone d'incertitude. Les experts rappellent le risque accru d'infections et les déséquilibres immunitaires, ainsi que le manque de recul sur la sécurité à long terme, ce qui impose un suivi rigoureux et un dialogue constant avec les patients. Le coût élevé des biothérapies, ainsi que les contraintes d'accessibilité et d'organisation du suivi, sont également pointés comme des obstacles majeurs à leur intégration généralisée dans la pratique clinique courante.

Les experts pointent le manque de données robustes pour guider les décisions thérapeutiques : *[Indus 3] « [...] les comités de recommandations ont besoin de preuves robustes avant de les intégrer [...] »*. L'absence d'études comparatives directes entre les différentes biothérapies limite la capacité à établir des algorithmes thérapeutiques fondés sur les preuves.

Par ailleurs, les besoins non couverts demeurent considérables : absence de rémission durable, rechutes fréquentes après arrêt du traitement, et impact psychologique et social encore trop peu pris en charge dans les parcours actuels. Les experts insistent sur la nécessité de stratégies thérapeutiques combinatoires ou séquentielles, de recherches sur de nouvelles cibles immunitaires (comme IL-1, complément, ou tyrosine kinases), et de l'intégration de biomarqueurs génétiques ou inflammatoires dans les essais cliniques pour guider les décisions thérapeutiques.

Les registres et les études observationnelles en vie réelle sont précieux, mais pâtissent souvent de biais de sélection, de perte de suivi ou de mesures non standardisées. Il faudra veiller à une meilleure intégration des données réelles dans la recherche clinique rendre ces données plus robustes et exploitables.

En résumé, si les thérapies ciblées incarnent une innovation majeure, leur potentiel reste limité par des incertitudes cliniques, économiques et organisationnelles.

Recommandations

L'essor des biomédicaments marque une avancée significative dans la prise en charge de l'HS, en offrant des perspectives thérapeutiques inédites et potentiellement plus efficaces. Toutefois, il reste incertain si ces nouvelles approches permettront d'obtenir un contrôle de la maladie équivalent à celui observé dans le psoriasis, notamment en monothérapie. Bien que les données actuelles ne permettent pas d'identifier avec certitude le traitement idéal pour chaque patient, plusieurs recommandations sont exposées par les experts :

D'une part, l'intensification des doses ou de la fréquence d'administration s'impose progressivement comme une nécessité, indiquant que l'HS requiert une modulation immunitaire plus marquée que le psoriasis.

D'autre part, l'association de traitements, qu'il s'agisse de combinaisons entre biomédicaments, entre biomédicaments et immunosupresseurs conventionnels, ou encore avec des antibiotiques, se révèle être une stratégie essentielle pour dépasser les limites de chaque modalité thérapeutique prise isolément. Néanmoins cette technique n'est pas standardisée dans l'HS et n'a été évaluée que de façon ponctuelle via séries de cas et expériences hors AMM, sans essais randomisés démontrant un gain clair de bénéfice/risque par rapport à une monothérapie. Compte tenu de la physiopathologie pléiotropique (TNF, IL-17, IL-1, complément) et des non-répondeurs aux agents uniques, des essais contrôlés dédiés à des associations rationnelles pourraient être intéressants.

À l'avenir, l'élaboration de protocoles personnalisés combinant biomédicaments et petites molécules pourrait permettre une prise en charge plus ciblée et synergique des divers mécanismes physiopathologiques de l'HS. En outre, tous les traitements ne ciblant pas la maladie de la même façon, il convient d'aller au-delà des critères classiques d'évaluation, comme le HiSCR, et de ne pas écarter trop rapidement une nouvelle option thérapeutique si celle-ci présente un bon profil de sécurité. De nombreuses molécules en développement, telles que le fostamatinib (inhibiteur de la tyrosine kinase associée à la rate - SYK), le spesolimab ou le vilobelimab, visent des voies inflammatoires spécifiques et pourraient trouver leur place dans des protocoles combinés.

L'identification de nouvelles cibles thérapeutiques repose sur une meilleure compréhension de la physiopathologie de l'HS. Dans cette optique, le séquençage de l'exome entier (WES) représente un outil diagnostique prometteur, permettant d'identifier des variants ou des gènes impliqués dans la maladie et ouvrant ainsi la voie à de nouvelles stratégies thérapeutiques ciblées.

Enfin, dans un contexte de médecine personnalisée, le besoin de biomarqueurs fiables pour un diagnostic précoce, un suivi clinique optimisé et une prédiction de la réponse aux traitements devient de plus en plus crucial. Bien que plusieurs biomarqueurs aient déjà été identifiés, aucun n'a encore démontré une validité suffisante pour une utilisation en routine clinique. Les experts préconisent alors des efforts de recherche supplémentaires, notamment à travers l'intégration des biomarqueurs dans les essais cliniques et la réalisation d'études génétiques à large échelle, sont nécessaires pour améliorer la prise en charge de l'HS et enrichir les options thérapeutiques disponibles.

IV. CONCLUSION

Les DIC constituent un véritable défi thérapeutique, tant par leur fréquence que par leur retentissement fonctionnel, esthétique et psychologique. Parmi elles, l'HS illustre de façon exemplaire la complexité des mécanismes physiopathologiques et la lourdeur du fardeau pour les patients. Longtemps considérée comme une maladie rare et insuffisamment reconnue, l'HS bénéficie aujourd'hui d'un intérêt croissant grâce aux progrès de la recherche translationnelle et au développement de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Les recommandations disponibles pour la prise en charge de l'HS ne prennent cependant pas encore en compte les acquisitions physiopathologiques et cliniques récentes. Elles préconisent généralement les antibiotiques pour les formes légères de la maladie ainsi que l'adalimumab, premier biomédicament homologué, pour les formes modérées à sévères [158]. Cette approche, bien qu'elle ait marqué un tournant, demeure insuffisante. En pratique, un besoin médical majeur persiste en raison d'une absence de réponse initiale ou d'une perte secondaire de réponse au traitement [159].

Les thérapies ciblées, qu'il s'agisse des biothérapies (anti-TNF, anti-IL-17, anti-IL-23, etc.) ou des inhibiteurs de JAK, ont ouvert une ère nouvelle dans la prise en charge des DIC. Elles offrent une modulation plus spécifique des voies immunitaires impliquées, et ont déjà transformé le pronostic de maladies comme le psoriasis ou la dermatite atopique [161]. Dans l'HS, leur place est encore en construction : si l'adalimumab reste à ce jour la molécule de référence, l'arrivée récente d'autres anticorps monoclonaux (sécukinumab, bimézikumab) et l'émergence de nouvelles pistes thérapeutiques illustrent une dynamique en constante évolution.

Cependant, les données actuelles révèlent aussi les limites de ces approches : réponses cliniques souvent partielles ou inconstantes, absence de biomarqueurs fiables pour prédire l'efficacité, hétérogénéité des phénotypes de patients et poids persistant des rechutes. Les entretiens avec les experts confirment que, malgré les avancées, de larges besoins non couverts subsistent. Ils insistent sur l'importance d'une médecine personnalisée, reposant sur une meilleure caractérisation des patients, une approche combinatoire potentiellement plus efficace et une prise en charge globale incluant les dimensions psychologiques et sociales.

Le choix d'un schéma thérapeutique adapté à la prise en charge de l'HS et de ses comorbidités est une problématique centrale. L'HS étant fréquemment associée à des troubles métaboliques, cardiovasculaires, rhumatologiques ou gastro-intestinaux, la prise en charge multidisciplinaire des patients apparaît comme une nécessité croissante. À ce jour, il existe un manque de données probantes concernant les prédicteurs cliniques et/ou les biomarqueurs permettant d'orienter le choix entre les différentes options thérapeutiques. En pratique, la décision repose encore largement sur la présence et la nature des comorbidités, ce qui souligne la nécessité d'avancer vers une médecine plus personnalisée.

Les perspectives d'avenir passent ainsi par le développement de molécules innovantes ciblant de nouvelles voies immunitaires, l'identification et la validation de biomarqueurs prédictifs de réponse permettant une véritable personnalisation des traitements, ainsi que l'évaluation de stratégies combinatoires ou séquentielles susceptibles d'optimiser l'efficacité thérapeutique et de limiter les pertes de réponse observées avec les approches actuelles.

L'HS apparaît donc comme un modèle paradigmique de la transition thérapeutique en dermatologie : d'une prise en charge longtemps limitée à des traitements symptomatiques et chirurgicaux, elle évolue progressivement vers une ère de médecine de précision. Si de nombreux défis restent à relever, les avancées actuelles et futures nourrissent l'espoir d'un meilleur contrôle de la maladie, d'une amélioration tangible de la qualité de vie des patients et, à terme, d'une rémission durable.

ANNEXES

ANNEXE 1 : RECOMMANDATIONS FRANÇAISES POUR LA PRISE EN CHARGE DE L'HS

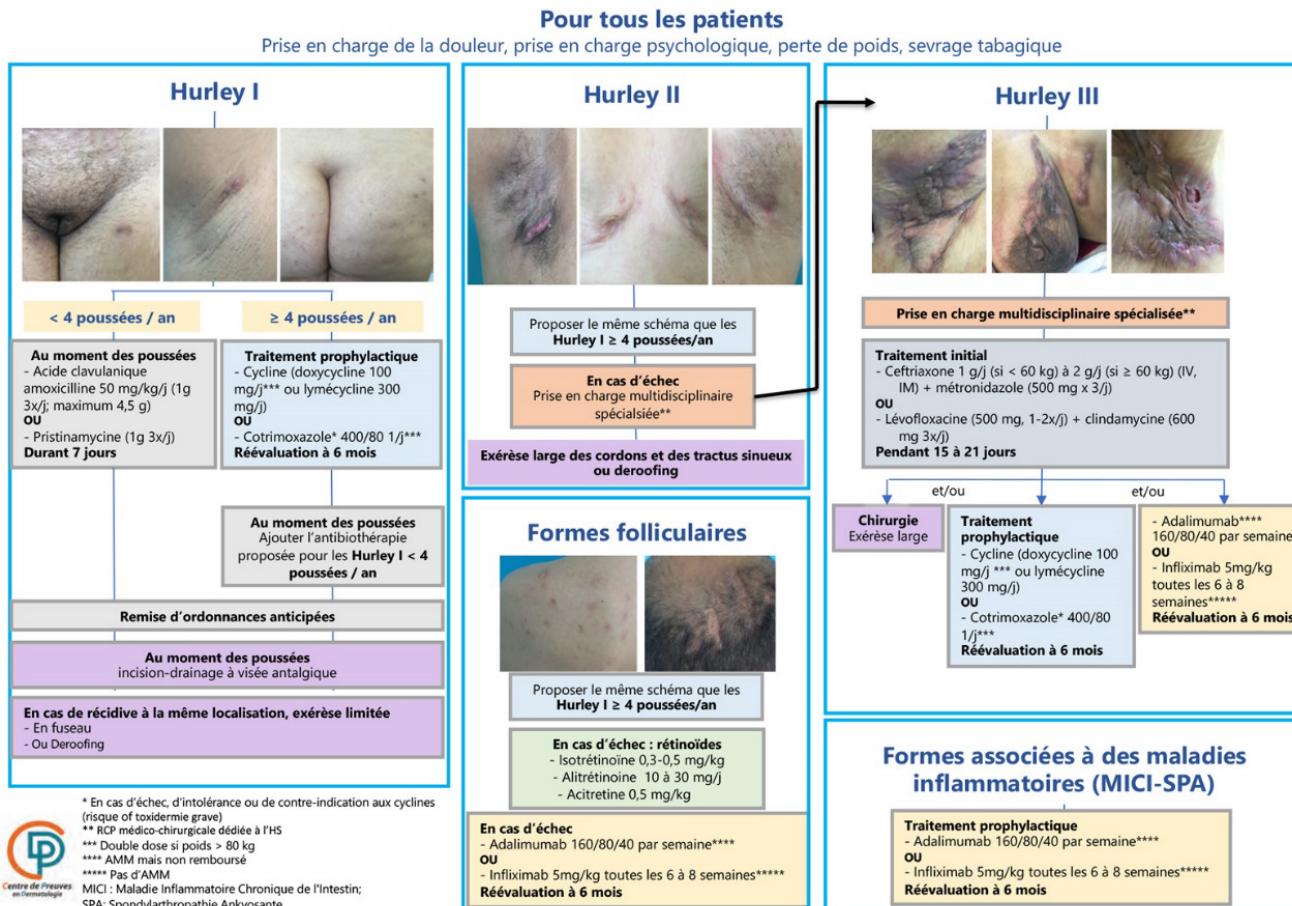


Figure 33 : Recommandations françaises pour la prise en charge de l'HS (2019) [103]

ANNEXE 2 : THERAPIES CIBLEES EN DEVELOPPEMENT CLINIQUE ET SUR LE MARCHE POUR LE TRAITEMENT DE L'HS

A la date de juillet 2025

Numéro d'essai (NCT)	Traitement	Administration	Phase	Promoteur principal	Statut (fr)	Début de l'étude	Cible thérapeutique
NCT06603077	AVTX-009	Perfusion IV	Phase 1	Avalo Therapeutics, Inc.	En recrutement	01/07/2024	Anti-IL-1 β (anticorps monoclonal)
NCT06799000	Remibrutinib	Comprimé oral	Phase 3	Novartis Pharmaceuticals	En recrutement	10/06/2025	Inhibiteur de BTK
NCT05905783	Izokibep	SC	Phase 3	ACELYRIN Inc.	Arrêté (terminé par le promoteur)	10/03/2023	Inhibiteur de l'IL-17A
NCT06958211	Ruxolitinib crème	Topique	Phase 2	Incyte Corporation	En recrutement	15/06/2025	Inhibiteur de JAK1/2 (topique)
NCT03512275	Bermekimab	SC	Phase 2	Janssen Research & Development, LLC	Terminée	10/06/2023	Anti-IL-1 α (anticorps monoclonal)
NCT05663268	Infliximab-dyyb	Perfusion IV	Phase 1	Services Institute of Medical Sciences	Terminée	05/03/2023	Anti-TNF- α (biosimilaire)
NCT04249713	Brodalumab	SC	Phase 1	Rockefeller University	Retirée	01/02/2022	Antagoniste du récepteur IL-17RA
NCT04901195	Bimekizumab	SC	Phase 3	UCB Biopharma SRL	Actif, non recruteur	15/04/2024	Anti-IL-17A/F
NCT04762277	Spesolimab	IV puis SC	Phase 3	Boehringer Ingelheim	Terminée	17/02/2021	Anti-IL-36R (anticorps)
NCT05322473	Sonelokimab	SC	Phase 2	MoonLake Immunotherapeutics AG	Terminée	01/10/2023	Nanobody IL-17A/F
NCT06058520	FMT (capsule)	Oral	Phase 1	University of Minnesota	En recrutement	20/12/2024	Microbiote intestinal
NCT05663268	Infliximab-dyyb	Perfusion IV	Phase 1	Services Institute of Medical Sciences	Terminée	05/03/2023	Anti-TNF- α (biosimilaire)
NCT06028230	SAR444656 (KT-474)	Oral	Phase 2	Sanofi / Kymera Therapeutics	Actif, non recruteur	10/07/2025	Dégradeur IRAK4 (PROTAC ciblant la voie IL-1/TLR)
NCT06212999	Upadacitinib	Oral	Phase 3	AbbVie	En recrutement	15/09/2024	Inhibiteur de JAK1
NCT06956235	Tulisokibart	Oral	Phase 1	Merck Sharp & Dohme LLC	En recrutement	01/05/2025	Ciblage voie inflammatoire (dénomination interne; inhibiteur de kinase, préclinique)
NCT06361836	SBT777101	SC	Phase 1	Sonoma Biotherapeutics, Inc.	En recrutement	01/04/2025	Thérapie cellulaire Treg (immunorégulation)
NCT03569371	INCB054707	Oral	Phase 1	Incyte Corporation	Terminée	01/06/2023	Inhibiteur de JAK1

NCT06291948	Povorcitinib	Oral	Phase 3	Incyte Corporation	En recrutement	15/07/2025	Inhibiteur de JAK1
NCT06685835	Brensocatib	Oral	Phase 2	Insmed Incorporated	En recrutement	01/08/2025	Inhibiteur de la DPP-1 (élastase neutrophile)
NCT05821478	Antibiothérapie adaptée	IV/Oral combinés	Phase 2	Institut Pasteur / CHU Caen	En recrutement	01/06/2025	Ciblage microbiote/biofilm (antibiotiques guidés)
NCT05348681	Imsidolimab (ANB019)	IV	Phase 2	AnaptysBio, Inc.	Terminée	01/05/2024	Anti-IL-36R
NCT03852472	Avacopan	Oral	Phase 2	Amgen	Terminée	01/08/2023	Antagoniste du récepteur C5a (voie du complément)
NCT03001622	Apremilast	Oral	Phase 2	Celgene	Terminée	01/04/2023	Inhibiteur de la PDE4
NCT05093855	BDB-001	SC	Phase 2	Staidson Biopharma Co., Ltd.	Terminée	01/08/2024	Anti-C5a (anticorps)
NCT05216224	ATI-450	Oral	Phase 2	Aclaris Therapeutics, Inc.	Terminée	01/06/2023	Inhibiteur de MK2 (voie p38/MAPK)
NCT04019041	Guselkumab	SC	Phase 1	Rockefeller University	Retirée	01/05/2023	Anti-IL-23p19
NCT04092452	PF-06550833 / PF-06700841 / PF-06826647	Oral	Phase 1	Pfizer	Terminée	01/06/2023	Inhibiteurs JAK
NCT03099800	Risankizumab	SC	Phase 2	AbbVie	Terminée	22/04/2019	Anti-IL-23p19
NCT03960268	Brodalumab	SC	Phase 1	Rockefeller University / Valeant	Terminée	01/06/2019	Antagoniste IL-17RA
NCT01516749	Anakinra	SC	Phase 2	UCSF	Terminée	01/02/2017	Antagoniste du récepteur IL-1 (IL-1Ra)
NCT00134134	Efalizumab	SC	Phase 1	NYU Langone Health	Terminée	01/05/2002	Anti-CD11a (anti-LFA-1)
NCT00795574	Etanercept	SC	Phase 2	Univ. Pennsylvania	Terminée	01/08/2001	Anti-TNF-α
—	Adalimumab (commercialisé)	SC	—	—	Commercialisé	—	Anti-TNF-α
—	Secukinumab (commercialisé)	SC	—	—	Commercialisé	—	Anti-IL-17A
—	Bimekizumab (commercialisé)	SC	—	—	Commercialisé	—	Anti-IL-17A/F (dual)

ANNEXE 3 : TRANSCRIPTION DES ENTRETIENS SEMI-DIRECTIFS

Entretien n°1

Q1 : Comment imaginez-vous ce que signifie vivre avec l'HS ?

« En réalité, vivre avec l'HS, c'est extrêmement difficile pour les patients. Ils doivent supporter au quotidien des douleurs liées à ces nodules et furoncles récurrents, qui s'infectent souvent et qui suintent. Imaginez avoir en permanence des plaies dans des zones très sensibles : c'est très gênant et perturbant. Et au-delà de l'aspect physique, qui est déjà lourd, il y a un vrai poids psychologique. Beaucoup de patients développent de l'anxiété ou de la dépression, parce que la maladie est chronique et que ses symptômes sont stigmatisants. Ce n'est pas juste une maladie de peau : elle impacte profondément la qualité de vie et la santé mentale. »

Q2 : Trouvez-vous la prise en charge actuelle de l'HS suffisante ?

« Je dirais que c'est assez mitigé. On a fait des progrès, notamment avec des traitements plus modernes et un meilleur diagnostic, mais ça reste insuffisant. Un gros problème, c'est la variabilité de la réponse aux traitements : certains patients répondent bien, d'autres beaucoup moins. On a besoin de solutions plus fiables, plus ciblées. Et puis il y a tout ce qui relève du soutien, notamment psychologique et social, qui est souvent oublié. Une approche plus globale, plus holistique, changerait beaucoup de choses. »

Q3 : Comment évaluez-vous les besoins non couverts dans la prise en charge de l'HS ?

« Ils sont considérables. L'HS est une maladie complexe, sur le plan physiopathologique, et surtout chronique. Avec des symptômes qui reviennent sans cesse, il faut penser à des stratégies de traitement sur le long terme, efficaces et soutenables. Aujourd'hui, les traitements marchent de façon inconstante : les patients connaissent des périodes de répit, puis rechutent. On a donc besoin de thérapies ciblées capables de maintenir une rémission prolongée. Et il ne faut pas oublier le soutien psychologique et les conseils liés au mode de vie, qui sont largement sous-représentés dans les parcours actuels de soins. Et si je développe un peu, je dirais que ce qui frappe dans l'HS, c'est l'ampleur de l'impact au quotidien. On parle non seulement de douleurs physiques intenses, de lésions chroniques, mais aussi de conséquences sociales, professionnelles, intimes... Les patients sont souvent jeunes, actifs, et la maladie peut être extrêmement invalidante. Donc, au-delà du besoin de traitements plus efficaces et plus constants, il y a un vrai besoin d'un accompagnement global, multidisciplinaire. On a encore peu de solutions validées et accessibles, et souvent, le parcours de soins est marqué par un retard diagnostique important. Les patients voient plusieurs médecins avant d'avoir un diagnostic clair, ce qui ajoute à la frustration et à la perte de confiance. Donc pour moi, les besoins non couverts sont à la fois médicaux — en termes de traitements — mais aussi organisationnels et humains, dans la prise en charge globale. Ce qui manque, c'est une approche intégrée qui combine innovation thérapeutique, soutien psychologique, prise en charge de la douleur, et accompagnement sur le mode de vie. C'est ce qui pourrait vraiment transformer la trajectoire de la maladie pour les patients. »

Q4 : Quel rôle joue l'éducation des patients dans la prise en charge de l'HS ?

« L'éducation est essentielle. Quand un patient comprend bien sa maladie, il est plus impliqué et prend de meilleures décisions pour sa prise en charge. Cela lui permet aussi d'anticiper, de mieux gérer les symptômes et d'éviter certains facteurs déclenchants. Personnellement, je consacre beaucoup de temps à expliquer aux patients ce qu'est l'HS, comment elle fonctionne et ce qu'ils peuvent mettre en place : hygiène de peau, repérage des signes précoce de poussée, etc. Cela les aide à se sentir plus acteurs, à reprendre un peu de contrôle sur leur maladie, et ça, c'est très précieux. »

Q5 : Quel est votre niveau de connaissance des dernières biothérapies pour l'HS ?

« Je suis de près les évolutions dans ce domaine, parce que c'est un champ qui bouge énormément. On a déjà beaucoup progressé avec des molécules comme l'adalimumab, et de nouvelles arrivent régulièrement. Ces biothérapies ciblent des mécanismes précis de la maladie, ce qui les rend souvent plus efficaces. Être à jour sur ces avancées, c'est indispensable pour proposer à mes patients les meilleures options possibles, en phase avec les données scientifiques les plus récentes. »

Q6 : Comment imaginez-vous l'avenir du traitement de l'HS dans les 5 à 10 prochaines années ?

« Je pense qu'on est à l'aube de grandes avancées. Dans les prochaines années, on va aller vers des prises en charge plus personnalisées, adaptées au profil génétique et moléculaire des patients. On arrivera aussi à poser le diagnostic plus tôt, ce qui permettra d'intervenir avant que la maladie ne s'installe trop. Je crois aussi beaucoup à des plans de traitement intégrés, qui associent soins physiques, accompagnement psychologique et conseils sur l'hygiène de vie. Enfin, les outils numériques auront sûrement leur place, notamment pour le suivi à distance et l'adaptation en temps réel des soins. Pour préciser un peu, je pense que la recherche actuelle sur les biomarqueurs et la compréhension des mécanismes inflammatoires ouvre la voie à une médecine beaucoup plus ciblée, où l'on saura dire quel patient a le plus de chances de répondre à telle ou telle thérapie. Ça, c'est un changement majeur, parce qu'aujourd'hui on est encore beaucoup dans le "try and see". Le fait de pouvoir identifier la maladie plus tôt va, à mon avis, réduire énormément la charge de souffrance et de complications à long terme. C'est quelque chose de très attendu, parce que la majorité des patients reçoivent leur diagnostic avec plusieurs années de retard. Si dans 10 ans on peut réduire ce délai à quelques mois, l'impact sera énorme. J'insiste aussi sur l'importance d'une approche globale : l'HS n'est pas qu'une maladie de peau, elle a des répercussions psychologiques, sociales, professionnelles... donc l'avenir du traitement passe par des parcours intégrés, multidisciplinaires, où dermatologues, psychologues, nutritionnistes, voire chirurgiens travaillent ensemble. »

Q7 : Quelle est l'efficacité des thérapies ciblées actuelles, et quelles en sont les limites ?

« Les inhibiteurs du TNF, par exemple, ont donné des résultats encourageants, en réduisant la fréquence et l'intensité des symptômes. Mais le problème, c'est que ça ne marche pas chez tout le monde. Certains patients ne répondent pas, ou pas assez. Et puis il y a les effets secondaires, sans parler du coût, qui reste une vraie barrière. Donc oui, les essais cliniques nous donnent de l'espoir, mais il est clair qu'on doit diversifier l'arsenal thérapeutique pour s'adapter à l'hétérogénéité de l'HS. »

Q8 : Que pensez-vous de la tolérance et des effets secondaires des biothérapies actuelles ?

« Globalement, elles sont bien tolérées, mais il y a des risques : infections, complications immunitaires, et on n'a pas encore tout le recul nécessaire sur le long terme. C'est pour ça que le suivi régulier et l'éducation des patients sont essentiels. On essaie toujours de trouver le bon équilibre entre efficacité et tolérance. »

Q9 : Quelles sont, selon vous, les perspectives et les défis pour intégrer les thérapies ciblées dans les recommandations standards ?

« Les perspectives sont excellentes, la recherche avance vite avec de nouvelles biothérapies et de nouvelles approches moléculaires. Mais il y a des obstacles : il faut des données solides à long terme, il faut aussi régler la question du coût et de l'accessibilité. Et puis ces traitements nécessitent une organisation adaptée, avec du suivi rapproché pour gérer les effets secondaires. »

Q10 : Y a-t-il une thérapie ciblée en développement qui vous paraît particulièrement prometteuse ?

« Oui, l'izokibep est très intéressant. C'est une petite protéine thérapeutique qui inhibe l'IL-17A. Les résultats cliniques montrent une nette amélioration des lésions et des symptômes. Sa petite taille lui permet de mieux pénétrer dans les tissus, ce qui pourrait améliorer encore l'efficacité. Les patients traités rapportent aussi une meilleure qualité de vie. Je pense que cette molécule a un vrai potentiel pour devenir un traitement majeur de l'HS dans un avenir proche. »

Entretien n°2

Q1 : Comment imaginez-vous ce que signifie vivre avec l'HS ?

« Vivre avec l'HS, c'est extrêmement contraignant et souvent décourageant. Les patients doivent composer avec des douleurs chroniques liées aux nodules et abcès inflammatoires récidivants, ce qui complique même les gestes du quotidien. Les localisations fréquentes – aisselles, plis de l'aine, sous les seins – rendent les mouvements douloureux et gênants. Mais au-delà des symptômes physiques, il y a un vrai retentissement psychologique : anxiété, isolement social, perte de confiance. C'est une maladie qui touche le corps, bien sûr, mais aussi le mental et la vie sociale dans son ensemble. »

Q2 : Trouvez-vous la prise en charge actuelle de l'HS suffisante ?

« Malgré des progrès notables, je ne peux pas dire que je suis pleinement satisfait. Trop de patients restent partiellement répondeurs ou résistants aux traitements disponibles. Ce qui manque encore, ce sont des thérapies qui s'attaquent réellement aux mécanismes de la maladie, et pas seulement à ses manifestations cliniques. Si je détaille un peu, je dirais que les avancées récentes, notamment l'arrivée des biothérapies, ont clairement marqué un tournant, et elles offrent de l'espoir à beaucoup de patients. Mais dans la pratique, on observe encore trop de situations où la réponse est incomplète, ou alors transitoire. Autrement dit, les symptômes diminuent pendant un temps, puis reviennent, et cela reste très frustrant, aussi bien pour les patients que pour les soignants. En plus, la prise en charge est encore trop centrée sur l'aspect dermatologique strict, alors que l'HS est une maladie qui touche bien plus que la peau. Elle a des répercussions profondes sur la qualité de vie, sur la santé mentale, sur la vie sociale... Et ces dimensions sont encore insuffisamment intégrées dans les parcours actuels. Donc, pour répondre clairement : non, la prise en charge actuelle n'est pas suffisante. Elle a permis des progrès indéniables, mais elle reste en décalage avec l'ampleur des besoins. On attend vraiment des thérapies qui ciblent plus précisément les mécanismes physiopathologiques, qui apportent une efficacité durable, et surtout une approche globale, qui prenne en compte l'ensemble du vécu du patient. C'est ce qui permettrait de franchir un cap dans les prochaines années. »

Q3 : Comment évalueriez-vous les besoins non couverts dans la prise en charge de l'HS ?

« Les besoins non couverts sont majeurs. Beaucoup de patients vivent dans un cycle sans fin : un peu de soulagement, puis les symptômes reviennent. Les traitements actuels peinent à induire une rémission durable. On a donc un besoin urgent de thérapies plus efficaces, qui ciblent véritablement les causes profondes de la maladie. »

Q4 : Quel rôle joue l'éducation des patients dans la gestion de l'HS ?

« Un patient informé, c'est un patient qui gère mieux sa maladie. Comprendre les traitements, savoir reconnaître les signes précoces de poussées, identifier ses propres déclencheurs... tout ça favorise l'adhésion thérapeutique et améliore la qualité de vie. Dans ma pratique, j'explique toujours en détail le « pourquoi » de chaque traitement, et j'insiste sur l'importance de la régularité. Donner de la connaissance aux patients, c'est aussi leur rendre une forme de contrôle sur leur parcours de soins. »

Q5 : Quel est votre niveau de connaissance des thérapies biologiques récentes dans l'HS ?

« Je suis très familier avec les dernières avancées en biothérapies. J'ai besoin de l'être pour ma pratique courante, que ça soit avec les patients ou lors de mon travail de conseil auprès de l'industrie pharmaceutique. Les nouvelles molécules en développement, qui ciblent des voies inflammatoires spécifiques de l'HS, sont particulièrement intéressantes. Se tenir à jour, c'est essentiel pour pouvoir proposer à nos patients les options les plus innovantes et les plus adaptées. »

Q6 : Comment imaginez-vous l'avenir du traitement de l'HS dans 5 à 10 ans ?

« L'HS est une maladie hétérogène. Mieux définir les profils moléculaires ou d'activité pourrait permettre une prise en charge beaucoup plus personnalisée. Aujourd'hui, on se base sur des biopsies ou des prélèvements sanguins pour évaluer certains biomarqueurs, mais ce sont des méthodes invasives. Des techniques innovantes comme le tape stripping – un simple prélèvement cutané non invasif – ouvrent des perspectives passionnantes. On a déjà montré une corrélation entre ces marqueurs cutanés et des signatures géniques de l'HS. Cela pourrait devenir un outil de suivi thérapeutique et, à terme, nous mener vers une médecine véritablement individualisée. Dans dix ans, ce type d'approche pourrait être la norme. »

Q7 : Quelle est l'efficacité des thérapies ciblées actuelles dans l'HS, et quelles sont leurs limites ?

« Les anti-TNF, comme l'adalimumab, ont clairement changé la donne pour beaucoup de patients : moins d'inflammation, moins de poussées, une qualité de vie améliorée. Mais tout le monde ne répond pas, et certains présentent des effets indésirables parfois difficiles à gérer. À cela s'ajoute le coût élevé de ces traitements, qui limite leur accessibilité. Cette variabilité de réponse souligne encore une fois la nécessité d'une médecine plus personnalisée. »

Q8 : Que pensez-vous de la tolérance et des effets indésirables des biothérapies actuelles ?

« Globalement, elles sont sûres, mais elles augmentent le risque infectieux et certains déséquilibres immunitaires. On n'a pas encore beaucoup de recul sur les effets à très long terme, d'où l'importance d'une surveillance rapprochée. Le dialogue avec le patient est essentiel pour bien peser le bénéfice-risque, et le suivi clinique doit être rigoureux. »

Q9 : Quels sont, selon vous, les atouts et les obstacles à l'intégration des thérapies ciblées dans les recommandations standards de l'HS ?

« Les perspectives sont enthousiasmantes : de nouvelles cibles, de nouvelles molécules, des résultats cliniques encourageants. Mais l'intégration dans la pratique courante pose plusieurs défis : il nous faut plus de données robustes sur l'efficacité et la tolérance à long terme, et il faudra aussi régler la question du coût et de l'accessibilité. Sans oublier la formation et l'organisation des équipes médicales pour prescrire et suivre ces traitements. »

Q10 : Parmi les thérapies ciblées en développement, certaines vous paraissent-elles particulièrement prometteuses ?

« Pour l'instant, en pratique, on utilise surtout antibiotiques, rétinoïdes, chirurgie et l'adalimumab, avec des résultats variables. Mais les anti-IL-17 suscitent beaucoup d'espérance. Le sécukinumab est déjà disponible, et le bimékizumab devrait arriver bientôt. Il cible à la fois IL-17A et IL-17F, deux cytokines clés dans les maladies inflammatoires. Vu ses bons résultats dans le psoriasis, on espère qu'il offrira une alternative précieuse pour nos patients HS, notamment ceux qui n'ont pas répondu aux autres traitements. »

Entretien n°3

Q1 : Comment imaginez-vous ce que signifie vivre avec l'HS ?

« Vivre avec l'HS, c'est un combat de tous les jours. Les patients que j'ai rencontrés parlent d'un parcours douloureux et imprévisible. C'est une maladie physiquement éprouvante, mais aussi très lourde sur le plan psychologique, du fait de son caractère chronique et visible. Beaucoup disent souffrir d'un manque de compréhension de la part du grand public, ce qui renforce le sentiment d'isolement et parfois de stigmatisation. »

Q2 : Trouvez-vous la prise en charge actuelle de l'HS suffisante ?

« Les options thérapeutiques restent limitées. Les biothérapies ont été une avancée majeure, mais elles ne fonctionnent pas chez tout le monde. Ce qu'il faut développer, ce n'est pas seulement des traitements efficaces, mais aussi une prise en charge globale : accompagnement psychologique, accès facilité à des spécialistes, et surtout une intervention plus précoce pour ralentir l'évolution de la maladie. Plus on agit tôt et de façon complète, mieux on répond aux besoins des patients. »

Q3 : Comment évalueriez-vous les besoins non couverts dans la prise en charge de l'HS ?

« Ils sont énormes. Le fait que beaucoup de patients n'obtiennent pas un soulagement suffisant, même avec les thérapies récentes, montre bien l'ampleur du problème. L'HS est une maladie complexe, qui demande une palette thérapeutique plus large et une approche beaucoup plus flexible. On a besoin à la fois de nouveaux médicaments et de ressources d'accompagnement pour aider les patients à gérer aussi la charge émotionnelle liée à la maladie. »

Q4 : Quel rôle joue l'éducation des patients dans la gestion de l'HS ?

« L'éducation est centrale. Quand un patient comprend sa maladie, il est mieux armé pour la gérer et prendre des décisions éclairées. Mais il ne faut pas oublier la formation des professionnels de santé hors dermatologie, car les erreurs diagnostiques restent fréquentes. Plus l'information est précoce et juste, plus on peut instaurer rapidement un traitement adapté et limiter l'impact psychologique de la maladie. »

Q5 : Quel est votre niveau de connaissance des biothérapies récentes dans l'HS ?

« Je suis de très près les développements dans ce domaine. Si les biothérapies confirment leur efficacité et leur sécurité, elles pourraient devenir une option de référence pour les patients atteints d'HS modérée à sévère. »

Q6 : Comment imaginez-vous l'avenir du traitement de l'HS dans 5 à 10 ans ?

« On va probablement vers des traitements plus spécifiques et personnalisés. Les progrès dans les biothérapies et les immunomodulateurs laissent espérer de meilleurs résultats cliniques. Mais au-delà des médicaments, je pense qu'on verra aussi se développer des outils complémentaires : applications de suivi des symptômes, programmes de soutien psychologique... bref, une approche plus globale de la maladie et de son impact sur la vie des patients. »

Q7 : Quelle est l'efficacité des thérapies ciblées actuelles, et quelles sont leurs limites ?

« Elles ont montré leur efficacité chez une partie des patients, mais beaucoup n'obtiennent pas une rémission complète ou seulement un bénéfice partiel. Les effets secondaires et les coûts constituent aussi des obstacles majeurs. Le vrai problème, c'est qu'on n'a pas encore trouvé de solution universelle, qui traite à la fois les symptômes et les mécanismes sous-jacents de manière durable. »

Q8 : Que pensez-vous de la tolérance et des effets secondaires des biothérapies actuelles ?

« Globalement, les biothérapies sont bien tolérées, avec des effets secondaires souvent gérables. Mais l'immunosuppression reste un point de vigilance, et il faut surveiller les patients de près. L'industrie a fait des progrès pour limiter les risques, mais l'idéal serait d'avoir à terme des traitements aussi efficaces, avec encore moins de conséquences sur l'immunité et la santé à long terme. »

Q9 : Quels sont les atouts et les obstacles à l'intégration des thérapies ciblées dans les recommandations officielles de l'HS ?

« Le potentiel est énorme, et je pense qu'elles feront partie du traitement standard. Mais l'obstacle principal, c'est le manque de données solides, notamment à grande échelle et sur le long terme. Les comités de recommandations ont besoin de preuves robustes avant de les intégrer. On y arrivera, mais cela demandera du temps et des études plus larges. Pour préciser un peu, du côté des atouts, il y a une vraie logique scientifique : ces thérapies ciblées s'attaquent directement aux voies clés de l'inflammation, ce qui correspond parfaitement à ce qu'on attend d'un traitement moderne. On a déjà des résultats encourageants en vie réelle et dans les premiers essais cliniques, donc on sait qu'il y a un bénéfice tangible pour les patients. Et puis, l'arrivée de ces molécules permet aussi de diversifier l'arsenal thérapeutique, ce qui est essentiel dans une maladie aussi hétérogène que l'HS. Maintenant, du côté des obstacles, c'est vrai que le niveau de preuve reste limité. On a besoin d'essais plus larges, plus longs, qui incluent des populations diversifiées, parce que les recommandations ne peuvent pas se baser uniquement sur des signaux précoce ou sur des cohortes réduites. Il y a aussi la question de l'accès et du coût : tant que les données médico-économiques ne sont pas solides, les payeurs et les autorités de santé resteront prudents. »

Q10 : Parmi les thérapies ciblées en développement, certaines vous paraissent-elles particulièrement prometteuses ?

« Oui, les inhibiteurs de JAK et de Syk suscitent beaucoup d'intérêt dans l'HS modérée à sévère. Ils ciblent la voie de signalisation JAK/STAT, impliquée dans la production de cytokines pro-inflammatoires clés dans la maladie. Les premières données sont encourageantes, avec un réel potentiel d'amélioration des symptômes pour les patients réfractaires aux autres traitements. Mais la sécurité à long terme reste une question cruciale, surtout chez des patients qui ont souvent des comorbidités cardiovaskulaires. »

BIBLIOGRAPHIE

1. Flohr C, Hay R. Putting the burden of skin diseases on the global map. *Br J Dermatol.* 2021;184(2):189-190.
2. Liu Y, Wang H, Taylor M, Cook C, Martínez-Berdeja A, North JP, et al. Classification of human chronic inflammatory skin disease based on single-cell immune profiling. *Sci Immunol.* 2022;7(70):eabl9165.
3. Reid C, Griffiths CEM. Psoriasis and Treatment: Past, Present and Future Aspects. *Acta Derm Venereol.* 2020;100(3):adv00032.
4. Sójka A, Krajewski PK. Current Landscape of Chronic Inflammatory Dermatoses: Where We Are and Where We Are Heading. *Curr Issues Mol Biol.* 2024;46(9):10259-10263.
5. Mekinian A, Fain O. Biothérapies et thérapies ciblées. *Rev Prat.* 2016;66(7):e305-e309.
6. FMC Gastro, 2023. Maladie de Verneuil : nouvelles recommandations [en ligne]. Disponible sur : <https://www.fmchgastro.org/texte-postu/postu-2023/maladie-de-verneuil-nouvelles-recommandations/>, consulté en septembre 2025.
7. ANSM. Séance du Conseil scientifique permanent : Médicaments de dermatologie (06 janvier2023)[enligne].Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2023/01/16/20230106-cr-csp-dermato.pdf> ANSM, consulté en septembre 2025.
8. Bécherel PA, Fougerousse AC, Maccari F, Reguiai Z. Efficacité et tolérance du bimékizumab (BMZ) au cours de l'hidradénite suppurée (HS) : 1ère étude disponible en vie réelle (série de 44 patients). *Ann Dermatol Venereol - FMC.* 2023;3(8 Suppl 1):A128.
9. Alavi A, Reguiai Z, Jemec GBE, Gottlieb AB, Wozniak MB, Uhlmann L, et al. Secukinumab in the Treatment of Moderate-to-Severe Hidradenitis Suppurativa: Pooled Pharmacokinetics and Safety Results From the SUNSHINE and SUNRISE Phase 3 Studies. *Int J Dermatol.* 2025.
10. Yousef H., Alhajj M. *Anatomy, Skin (Integument), Epidermis.* In : StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing ; 2025 Jan- . [Mise à jour : 2024 Jun 8]. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470464/>, consulté en septembre 2025.

11. Dubernard J.M., Duteille F., Servant J.M. *Traitements chirurgicaux des séquelles des brûlures*. 1^{re} éd. Paris : Elsevier Masson, 2019, 288 p. 288
12. Kamp S, Fiehn AM, Stenderup K, Rosada C, Pakkenberg B, Kemp K, et al. Hidradenitis suppurativa: a disease of the absent sebaceous gland? Sebaceous gland number and volume are significantly reduced in uninvolved hair follicles from patients with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2011.
13. Martel J.L., Miao J.H., Badri T., 2025. Anatomy, Hair Follicle. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing ; 2025 Jan- . [Mise à jour : 2024 Jun 22]. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470321/>, consulté en septembre 2025.
14. Hodge B.D., Sanvictores T., Brodell R.T., 2025. Anatomy, Skin Sweat Glands. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing ; 2025 Jan- . [Mise à jour : 2022 Oct 10]. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482278/>, consulté en septembre 2025.
15. Abdallah F, Mijouin L, Pichon C. Skin Immune Landscape: Inside and Outside the Organism. *Mediators Inflamm*. 2017;2017:5095293.
16. Quaresma JAS. Organization of the Skin Immune System and Compartmentalized Immune Responses in Infectious Diseases. *Clin Microbiol Rev*. 2019;32(4).
17. Bird JA, Sánchez-Borges M, Ansotegui IJ, Ebisawa M, Ortega Martell JA. Skin as an immune organ and clinical applications of skin-based immunotherapy. *World Allergy Organ J*. 2018;11(1):38.
18. Kupper TS, Fuhlbrigge RC. Immune Surveillance in the Skin: Mechanisms and Clinical Consequences. *Nat Rev Immunol*. 2004;4(3):211-22.
19. Lundberg P, Bäck O, Ståhle M. Pathobiology of chronic inflammatory skin diseases. *J Invest Dermatol*. 2010 Mar;130(3):560-569.
20. Sroka-Tomaszewska J, Trzeciak M. Molecular Mechanisms of Atopic Dermatitis Pathogenesis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(8):4130.
21. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci*. 2019;20(6):1475.
22. Williams KA, Huang AH, Belzberg M, Kwatra SG. Prurigo nodularis: Pathogenesis and management. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(6):1567-1575.

23. Syder N, Sicco K, Gutierrez D. Updates In Therapeutics for Lichen Planus Pigmentosus. *J Drugs Dermatol.* 2022;21(3):324-330.

24. Speeckaert R, Caelenbergh EV, Belpaire A, Speeckaert MM, Geel NV. Vitiligo: From Pathogenesis to Treatment. *J Clin Med.* 2024;13(17):5225.

25. Abarca YA, Scott-Emuakpor R, Tirth J, Moroz O, Thomas GP, Yateem D, et al. Alopecia Areata: Understanding the Pathophysiology and Advancements in Treatment Modalities. *Cureus.* 2025;17(1):e78298.

26. Piletta-Zanin A, Hsieh A, Mühlstädt M, Andenmatten-Trigona B. Dermatologie - Dernières avancées des thérapies ciblées dans la dermatite atopique, la pelade et l'urticaire chronique spontanée. *Rev Med Suisse.* 2022;18(767):156-160.

27. McDaniel B, Sukumaran S, Koritala T, Tanner LS. Discoid Lupus Erythematosus. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. [Updated 2023 Aug 28].

28. Hafsi W, Arnold DL, Kassardjian M. Acne Conglobata. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. [Updated 2023 Jun 1].

29. Del Duca E, Morelli P, Bennardo L, Di Raimondo C, Nisticò SP. Cytokine Pathways and Investigational Target Therapies in Hidradenitis Suppurativa. *Int J Mol Sci.* 2020;21(22):8436.

30. Torres T, Ferreira EO, Gonçalo M, Mendes-Bastos P, Selores M, Filipe P. Update on Atopic Dermatitis. *Acta Med Port.* 2019;32(9):606-613.

31. Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet.* 2020;396(10247):345-360. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31286-1. Erratum in: *Lancet.* 2020;396(10253):758.

32. Ruenger Ruenger T.M., 2025. Dermatite atopique (eczéma). Dans : Manuel MSD - édition professionnelle. [Mise à jour : avril 2025]. Disponible sur : <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-dermatologiques/dermatite/dermatite-atopique-ecz%C3%A9ma>, consulté en aout 2025.

33. Guttman-Yassky E, Renert-Yuval Y, Brunner PM. Atopic dermatitis. *Lancet.* 2025;405(10478):583-596.

34. Raharja A, Mahil SK, Barker JN. Psoriasis: a brief overview. *Clin Med (Lond).* 2021;21(3):170-173.

35. Yamanaka K, Yamamoto O, Honda T. Pathophysiology of psoriasis: A review. *J Dermatol.* 2021;48(6):722-731.

36. Poluri KM, Gulati K, Tripathi DK, Nagar N. Protein-Protein Interactions in Immune Disorders and Inflammation. Dans : Protein-Protein Interactions. Springer, Singapore; 2023.

37. Sarac G, Koca TT, Baglan T. A brief summary of clinical types of psoriasis. *North Clin Istanb.* 2016;3(1):79-82.

38. Gisondi P, et al. The importance of comorbidities in psoriasis: a comprehensive review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2023;37(1):15-27.

39. Heidarian P, Jalali A, Ghasemianrad M, Jalali R, Ezzati E. Global prevalence of sexual dysfunction in women with skin diseases: a systematic review and meta-analysis. *BMC Womens Health.* 2025;25(1):101.

40. Picardo M, Dell'Anna ML, Ezzedine K, et al. Vitiligo. *Nat Rev Dis Primers.* 2015;1:15011.

41. Ezzedine K, Eleftheriadou V, Whitton M, et al. Vitiligo. *Lancet.* 2015;386:74-84.

42. Roberts GHL, Santorico SA, Spritz RA. The genetic architecture of vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2020;33:8-15.

43. Boniface K, Seneschal J, Picardo M, Taïeb A. Vitiligo: Focus on Clinical Aspects, Immunopathogenesis, and Therapy. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018;54(1):52-67.

44. Thappa D. Essentials in Dermatology (with Multiple Choice Questions). 2009. doi: 10.5005/JP/BOOKS/10268.

45. Orphanet, 2006. Le vitiligo. Encyclopédie Orphanet Grand Public [en ligne]. Disponible sur : <https://www.orpha.net/pdfs/data/patho/Pub/fr/vitiligo-frfrpub672v01.pdf>, consulté en septembre 2025.

46. Noel WC 2nd, Shah A, Bercovitch L, Garza-Mayers AC. Health Insurance Coverage of Topical Medications in Vitiligo and Atopic Dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2025 Sep 19:S0190-9622(25)02864-6.

47. Speeckaert R. Biomarker Dynamics in Vitiligo: Uncovering Predictors of Repigmentation. *J Invest Dermatol.* 2025 Sep 27:S0022-202X(25)02405-4.

48. Lu Q, He X, Sun Y, Lu Y, Jiang G. Analyzing the Differential Expression of Vitiligo Genes by Bioinformatics Methods. *Dermatol Res Pract.* 2025 Sep 5;2025:6672081.

49. Ferreira C, King B, Torres T. JAK Inhibitors for the Treatment of Vitiligo: Current Evidence and Emerging Therapeutic Potential. *Drugs*. 2025 Sep 25.

50. Ezzedine, K. & Passeron, Thierry & Seneschal, J. & Da-Silva, A. & Préaubert, N. & Meurant, J.M. & Emery, C. & Nevoret, C. & Finzi, J. & Bouée, Stéphane. Mesure de l'impact du vitiligo sur la qualité de vie à travers différentes échelles chez les patients français de la cohorte Constances (étude VIOLIN). *Annales de Dermatologie et de Vénérérologie - FMC*. 3. A337. 10.1016/j.fander.2023.09.581.

51. Cosmatos I, Matcho A, Weinstein R, Montgomery MO, Stang P. Analysis of Patient Claims Data to Determine the Prevalence of Hidradenitis Suppurativa in the United States. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(3):412-419.

52. Shahi V, Alikhan A, Vazquez BG, Weaver AL, Davis MD. Prevalence of Hidradenitis Suppurativa: A Population-Based Study in Olmsted County Minnesota. *Dermatology*. 2014;229(2):154-158.

53. Lachaine J, Miron A, Shear N, Alhusayen R. Prevalence and Healthcare Resource Utilization Associated with Hidradenitis Suppurativa in Canada. *J Cutan Med Surg*. 2016;20(4):328-333.

54. Jemec GB, Heidenheim M, Nielsen NH. The Prevalence of Hidradenitis Suppurativa and Its Potential Precursor Lesions. *J Am Acad Dermatol*. 1996;35(2):191-194.

55. Shalom G, Freud T, Harman-Boehm I, Polishchuk I, Cohen AD. Hidradenitis Suppurativa and Metabolic Syndrome: A Comparative Cross-Sectional Study of 3207 Patients. *Br J Dermatol*. 2015;173(2):464-470.

56. Calao M, Wilson JL, Spelman L, Billot L, Rubel D, Watts AD, et al. Hidradenitis Suppurativa (HS) Prevalence, Demographics, and Management Pathways in Australia: A Population-Based Cross-Sectional Study. *PLoS One*. 2018;13(7).

57. Revuz JE, Canoui-Poitrine F, Wolkenstein P, Viallette C, Gabison G, Pouget F, et al. Prevalence and Factors Associated with Hidradenitis Suppurativa: Results from Two Case-Control Studies. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59(4):596-601.

58. Richard MA, Corgibet F, Beylot-Barry M, Barbaud A, Bodemer C, Chaby G, et al. Sex- and Age-Adjusted Prevalence Estimates of Five Chronic Inflammatory Skin Diseases in France: Results of the "OBJECTIFS PEAU" Study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(11):1967-1971.

59. Institut Pasteur. Hidradenitis suppurativa. Medical Center Disease Sheets. [en ligne]. 2025. Consulté le 13 janvier 2025. Available from: <https://www.pasteur.fr/en/medical-center/disease-sheets/hidradenitis-suppurativa>

60. Garg A, Kirby JS, Lavian J, Lin G, Strunk A. Sex- and Age-Adjusted Population Analysis of Prevalence Estimates for Hidradenitis Suppurativa in the United States. *JAMA Dermatol.* 2017;153(8):760-764.

61. Sabat R, Chanwangpong A, Schneider-Burrus S, et al. Increased prevalence of metabolic syndrome in patients with acne inversa. *PLoS One.* 2012;7(2):e31810.

62. Revuz JE, Canoui-Poitrine F, Wolkenstein P, Viallette C, Gabison G, Pouget F, et al. Prevalence and factors associated with hidradenitis suppurativa: results from two case-control studies. *J Am Acad Dermatol.* 2008;59(4):596-601.

63. Kohorst JJ, Kimball AB, Davis MD. Systemic associations of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73(5 Suppl 1):S27-35.

64. Fougerousse AC, Reguiai Z, Maccari F, Guillem P, Perrot JL; GEM ResoVerneuil. Hidradenitis suppurativa: Influence of hormonal factors on disease activity in women in France. *Ann Dermatol Venereol.* 2023;150(4):274-275.

65. Smith MK, Nicholson CL, Parks-Miller A, Hamzavi IH. Hidradenitis suppurativa: an update on connecting the tracts [version 1; peer review: 3 approved]. *F1000Research.* 2017;6(F1000 Faculty Rev):1272.

66. Martorell A, García-Martínez FJ, Jiménez-Gallo D, Pascual JC, Pereyra-Rodriguez J, Salgado L, et al. An Update on Hidradenitis Suppurativa (Part I): Epidemiology, Clinical Aspects, and Definition of Disease Severity. *Actas Dermosifiliogr.* 2015;106(9):703-15.

67. Jiang SW, Whitley MJ, Mariottini P, Jaleel T, MacLeod AS. Hidradenitis Suppurativa: Host-Microbe and Immune Pathogenesis Underlie Important Future Directions. *JID Innov.* 2021;1(1):100001.

68. Vossen ARJV, van der Zee HH, Prens EP. Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review Integrating Inflammatory Pathways Into a Cohesive Pathogenic Model. *Front Immunol.* 2018;9:2965.

69. Napolitano M, Megna M, Timoshchuk EA, Patruno C, Balato N, Fabbrocini G, et al. Hidradenitis suppurativa: from pathogenesis to diagnosis and treatment. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2017;10:105-115.

70. Ring HC, Riis Mikkelsen P, Miller IM, Jenssen H, Fuersted K, Saunte DM, et al. The bacteriology of hidradenitis suppurativa: a systematic review. *Exp Dermatol*. 2015;24(10):727-31.

71. Guet-Revillet H, Coignard-Biehler H, Jais JP, et al. Bacterial Pathogens Associated with Hidradenitis Suppurativa, France. *Emerg Infect Dis*. 2014;20(5):1997-2008.

72. Ballard K, Shuman VL. Hidradenitis Suppurativa. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. [Updated 2024 May 6].

73. Jemec GBE. Clinical practice. Hidradenitis suppurativa. *N Engl J Med*. 2012;366:158-164.

74. Canoui-Poitrine F, et al. Identification of Three Hidradenitis Suppurativa Phenotypes: Latent Class Analysis of a Cross-Sectional Study. *J Invest Dermatol*. 2013;133(6):1506-1511.

75. Zouboulis CC, del Marmol V, Mrowietz U, Prens EP, Tzellos T, Jemec GBE. Hidradenitis Suppurativa/Acne Inversa: Criteria for Diagnosis, Severity Assessment, Classification and Disease Evaluation. *Dermatology*. 2015;231:184-190.

76. Collier F, Smith RC, Morton CA. Diagnosis and management of hidradenitis suppurativa. *BMJ*. 2013;346:f2121.

77. Aparício Martins I, Figueira Vilela B, Cabete J. Diagnostic Delay in Hidradenitis Suppurativa: Still an Unsolved Problem. *Skin Appendage Disord*. 2024;10(2):129-132.

78. Revuz J. Hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23(9):985-998.

79. Koerts NDK, Bouwman K, Prens LM, Horváth B. Assessment tools and phenotype classification for hidradenitis suppurativa. *Clin Dermatol*. 2023;41(5):601-610.

80. Grant A, Gonzalez T, Montgomery MO, Cardenas V, Kerdel FA. Infliximab therapy for patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(2):205-217.

81. Zouboulis CC, Tzellos T, Kyrgidis A, et al. Development and validation of the International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System (IHS4), a novel dynamic scoring system to assess HS severity. *Br J Dermatol*. 2017;177(5):1401-1409.

82. González-López MA, Hernández JL, Lacalle M, et al. Increased prevalence of subclinical atherosclerosis in patients with hidradenitis suppurativa (HS). *J Am Acad Dermatol.* 2016;75(2):329-335.

83. Fimmel S, Zouboulia CC. Comorbidities of hidradenitis suppurativa (acne inversa). *Dermatoendocrinol.* 2010;2(1):9-16.

84. van der Zee HH, de Winter K, van der Woude CJ, Prens EP. The prevalence of hidradenitis suppurativa in 1093 patients with inflammatory bowel disease. *Br J Dermatol.* 2014;171(3):673-5.

85. Yadav S, Singh S, Edakkanambeth Varayil J, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Tremaine WJ, et al. Hidradenitis Suppurativa in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Cohort Study in Olmsted County, Minnesota. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14(1):65-70.

86. Tzellos T, Zouboulia CC. Review of Comorbidities of Hidradenitis Suppurativa: Implications for Daily Clinical Practice. *Dermatol Ther.*

87. Deckers IE, Kimball AB. The Handicap of Hidradenitis Suppurativa. *Dermatol Clin.* 2016;34(1):17-22.

88. Jørgensen AR, et al. Factors Affecting Quality of Life in Patients with Hidradenitis Suppurativa. *Arch Dermatol Res.* 2020;312(6):427-436.

89. Collectif Maladie de Verneuil, 2016. Première campagne de sensibilisation de la maladie de Verneuil. Dossier de presse, septembre 2016 [en ligne]. Disponible sur : <https://afrh.fr/web-content/documents/asso/DP-collectif-Verneuil-210916.pdf>, consulté en septembre 2025.

90. Loget J, Saint-Martin C, Guillem P, Kanagaratnam L, Becherel PA, Nassif A, et al. Errance médicale des patients atteints d'hidradénite suppurée : un problème majeur et persistant. Étude « R-ENS Verneuil ». *Ann Dermatol Venereol.* 2018;145(5):331-338.

91. Schoch JJ, Anderson KR, Jones AE, Tollefson MM; Section on Dermatology. Atopic Dermatitis: Update on Skin-Directed Management: Clinical Report. *Pediatrics.* 2025.

92. Saeki H. Management of Atopic Dermatitis in Japan. *J Nippon Med Sch.* 2017;84(1):2-11.

93. Lee HJ, Kim M. Challenges and Future Trends in the Treatment of Psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2023;24:13313.

94. Kalita V, Abs D, Bursztein AC. Barriers and suggestions for improving the implementation of guidelines in the systemic treatment of moderate to severe psoriasis: A literature review. *Ann Dermatol Venereol*. 2024;151(2):103280.

95. Poizeau F, Leducq S, Fardet L, Beylot-Barry M, Chaby G, Chastagner M, et al. Treatment of moderate-to-severe psoriasis in adults: An expert consensus statement using a Delphi method to produce a decision-making algorithm. *Ann Dermatol Venereol*. 2024;151(3):103287.

96. Van Geel N, Speeckaert R, Taïeb A, et al. Worldwide expert recommendations for the diagnosis and management of vitiligo: Position statement from the international Vitiligo Task Force-Part 1: Assessment and outcome measures. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37:2173-2184.

97. Das K, Sarkar R, Sinha S. Recent Advances in Management of Vitiligo. *Indian J Dermatol*. 2025;70(4):201-207.

98. Bassi A, Piccolo V, Gallippi G, Argenziano G, Magnano M, Mazzatorta C. Targeting JAK/STAT signaling: ruxolitinib cream in the management of concurrent vitiligo and discoid lupus erythematosus. *Dermatol Reports*. 2025 Sep 11.

99. Shafqat S, Rahman A, Manzoor Z, Junaid S, Anwer S, Kumari J. Utility of Dermoscopy and Interpretation of Dermoscopic Findings in Stable and Progressing Lesions of Vitiligo. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2025 Jun;35(6):693-697.

100. Société Française de Dermatologie, 2019. SFD Guidelines [en ligne]. Disponible sur : https://document.sfdermato.org/reco/hidradénite-suppurée/SFD_2019-08_texte-court_prise-en-charge-de-l-hidradénite-suppurée.pdf, consulté en septembre 2025.

101. Marzano AV, Genovese G, Casazza G, et al. Evidence for a 'window of opportunity' in hidradenitis suppurativa treated with adalimumab: a retrospective, real-life multicentre cohort study. *Br J Dermatol*. 2021;184(1):133-140.

102. Gulliver W, Zouboulis CC, Prens E, Jemec GB, Tzellos T. 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(3):343-351.

103. Société Française de Dermatologie, 2019. Recommandations sur l'hidradénite suppurée [en ligne]. Disponible sur :

<https://reco.sfdermato.org/fr/recommandations-hidradénite-suppurée#algorithme-hs>, consulté en septembre 2025

104. 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(5 Suppl 1):S70-S77.
105. Ritz JP, Runkel N, Haier J, Buhr HJ. Extent of surgery and recurrence rate of hidradenitis suppurativa. *Int J Colorectal Dis*. 1998;13(4):164-168.
106. Der Sarkissian S, Frew JW. Ultrasound-guided de-roofing of epithelialised tunnels of hidradenitis suppurativa. *Australas J Dermatol*. 2021;62(3):360-363.
107. Lee JY, Chai SC, Mat Zain MA, et al. A review of the reconstructive methods in the management of axillary hidradenitis suppurativa. *Eur J Plast Surg*. 2020;43:295-302.
108. Institut Pasteur, 2025. Hidradenitis suppurativa. Medical Center Disease Sheets [en ligne]. Disponible sur : <https://www.pasteur.fr/en/medical-center/disease-sheets/hidradenitis-suppurativa>, consulté en janvier 2025
109. Khalil S, Bardawil T, Stephan C, Darwiche N, Abbas O, Kibbi AG, et al. Retinoids: A Journey from the Molecular Structures and Mechanisms of Action to Clinical Uses in Dermatology and Adverse Effects. *J Dermatol Treat*. 2017;28:684-696.
110. 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.
111. Jemec GB, Wendelboe P. Topical Clindamycin Versus Systemic Tetracycline in the Treatment of Hidradenitis Suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. 1998;39(6):971-974.
112. Fernandez JM, Thompson AM, Borgstrom M, Orenstein LAV, Hsiao JL, Shi VY. Pain Management Modalities for Hidradenitis Suppurativa: A Patient Survey. *J Dermatolog Treat*. 2022;33(3):1742-1745.
113. Revuz J. Les traitements antibiotiques dans l'hidradénite suppurée-maladie de Verneuil. *Ann Dermatol Venereol*. 2012;139(8-9):532-41.
114. Snyder CL, Gibson RS, Porter ML, Kimball AB. Secukinumab in the Treatment of Hidradenitis Suppurativa. *Immunotherapy*. 2023;15:1449-1457.
115. Chen R, Guo R, Petty AJ, Jaleel T. Immune Dysregulation and Current Targeted Biologics in Hidradenitis Suppurativa. *Immuno*. 2024;4(1):57-76.

116. Mócsai A, Kovács L, Gergely P. What is the future of targeted therapy in rheumatology: biologics or small molecules? *BMC Med.* 2014;12:43.

117. Sehgal VN, Pandhi D, Khurana A. Biologics in dermatology: an integrated review. *Indian J Dermatol.* 2014;59(5):425-41.

118. Brahmer JR, Abu-Sbeih H, Ascierto PA, Brufsky J, Cappelli LC, Cortazar FB, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events. *J Immunother Cancer.* 2021;9(6):e002435.

119. Zarrin AA, Bao K, Lupardus P, Vucic D. Kinase inhibition in autoimmunity and inflammation. *Nat Rev Drug Discov.* 2021;20:39-63.

120. Roberts J, Ennis D, Hudson M, Ye C, Saltman A, Himmel M, et al. Rheumatic immune-related adverse events associated with cancer immunotherapy: A nationwide multi-center cohort. *Autoimmun Rev.* 2020;19(8):102595.

121. PharmaCompass, 2020. Top drugs and pharma companies by sales in 2020 [en ligne]. Disponible sur : <https://www.pharmacompas.com/radio-compass-blog/top-drugs-and-pharma-companies-by-sales-in-2020>, consulté en janvier 2025.

122. Ghoreschi K, Laurence A, O'Shea JJ. Janus kinases in immune cell signalling. *Nat Rev Immunol.* 2009 Dec;9(12):875-886. doi:10.1038/nri2629.

123. Sójka A, Krajewski PK. Current Landscape of Chronic Inflammatory Dermatoses: Where We Are and Where We Are Heading. *Curr Issues Mol Biol.* 2024;46(9):10259-10263.

124. Maronese CA, Moltrasio C, Genovese G, Marzano AV. Biologics for Hidradenitis suppurativa: evolution of the treatment paradigm. *Expert Rev Clin Immunol.* 2024;20(5):525-545.

125. Aarts P, Dudink K, Vossen A, van Straalen KR, Ardon CB, Prens EP, et al. Clinical Implementation of Biologics and Small Molecules in the Treatment of Hidradenitis Suppurativa. *Drugs.* 2021;81:1397-1410.

126. 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;375:422-434.

127. Hayashi N, Hayama K, Takahashi K, Kurokawa I, Okazaki M, Kashiwagi T, et al. Real-world safety and effectiveness of adalimumab in patients with hidradenitis

suppurativa: 12-week interim analysis of post-marketing surveillance in Japan. *J Dermatol.* 2022;49:411-421.

128. Grant A, Gonzalez T, Montgomery MO, Cardenas V, Kerdel FA. Infliximab therapy for patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa: A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62:205-217.

129. Esme P, Akoglu G, Dalkiran CD, Caliskan E. Certolizumab pegol in the treatment of severe hidradenitis suppurativa after adalimumab failure: A real-life experience. *Dermatol Ther.* 2022;35:e15782.

130. Prussick L, Rothstein B, Joshipura D, Saraiya A, Turkowski Y, Abdat R, et al. Open-label, investigator-initiated, single-site exploratory trial evaluating secukinumab, an anti-interleukin-17A monoclonal antibody, for patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* 2019;181:609-611.

131. Casseres RG, Prussick L, Zancanaro P, Rothstein B, Joshipura D, Saraiya A, 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.

132. Kimball AB, Jemec GBE, Alavi A, Reguiai Z, Gottlieb AB, Bechara FG, et al. Secukinumab in moderate-to-severe hidradenitis suppurativa (SUNSHINE and SUNRISE): Week 16 and week 52 results of two identical, multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 trials. *Lancet.* 2023;401:747-761.

133. Esme P, Botsali A, Akoglu G, Caliskan E. An Anti-Interleukin-17A Monoclonal Antibody, Ixekizumab, in the Treatment of Resistant Hidradenitis Suppurativa: A Case Series. *Skin Appendage Disord.* 2022;8:342-345.

134. Affibody, 2024. Positive phase 3 results in hidradenitis suppurativa further strengthen competitive profile of izokibep [en ligne]. Disponible sur : <https://www.affibody.se/press/positive-phase-3-results-in-hidradenitis-suppurativa-further-strengthen-competitive-profile-of-izokibep/>, consulté en janvier 2025.

135. Kimball AB, Loesche C, Prens EP, Bechara FG, Weisman J, Rozenberg I, et al. IL-17A is a pertinent therapeutic target for moderate-to-severe hidradenitis suppurativa: Combined results from a pre-clinical and phase II proof-of-concept study. *Exp Dermatol.* 2022;31(10):1522-1532.

136. Glatt S, Jemec GBE, Forman S, Sayed C, Schmieder G, Weisman J, et al. Efficacy and Safety of Bimekizumab in Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa: A Phase

2, Double-blind, Placebo-Controlled Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2021;157:1279-1288.

137. Papp KA, Weinberg MA, Morris A, Reich K. IL17A/F nanobody sonelokimab in patients with plaque psoriasis: a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 2b study. *Lancet.* 2021;397(10284):1564-1575. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00440-2. PMID: 33894834.

138. Frew JW, Navrazhina K, Sullivan-Whalen M, Gilleaudeau P, Garcet S, Krueger JG. Weekly administration of brodalumab in hidradenitis suppurativa: An open-label cohort study. *Br J Dermatol.* 2021;184:350-352.

139. Kimball AB, Prens EP, Passeron T, Maverakis E, Turchin I, Beeck S, et al. Efficacy and Safety of Risankizumab for Hidradenitis Suppurativa: A Phase 2, Placebo-Controlled Trial. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2023;13:1099-1111.

140. Blok JL, Li K, Brodmerkel C, Horvátovich P, Jonkman MF, Horváth B. Ustekinumab in Hidradenitis Suppurativa: Clinical Results and a Search for Potential Biomarkers in Serum. *Br J Dermatol.* 2016;174:839-846.

141. Jiang SW, Kwock JT, Liu B, Petty AJ, Zhao AT, Green CL, et al. High-Dose, High-Frequency Ustekinumab Therapy for Severe Hidradenitis Suppurativa. *Br J Dermatol.* 2022;187:417-419.

142. Dudink K, Bouwman K, Chen Y, DePrimo SE, Munoz-Elias EJ, et al. Guselkumab for Hidradenitis Suppurativa: A Phase II, Open-Label, Mode-of-Action Study. *Br J Dermatol.* 2023;188:601-609.

143. Kimball AB, Podda M, Alavi A, Miller M, Shen YK, Li S, et al. Guselkumab for Moderate-to-Severe Hidradenitis Suppurativa: A Phase 2 Study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2023;37:2098-2108.

144. Repetto F, Burzi L, Ribero S, Quaglino P, Dapavo P. Efficacy and Safety of Risankizumab in Hidradenitis Suppurativa: A Case Series. *Acta Derm Venereol.* 2022;102.

145. Tzanetakou V, Kanni T, Giatrakou S, Katoulis A, Papadavid E, Netea MG, et al. Safety and Efficacy of Anakinra in Severe Hidradenitis Suppurativa: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2016;152(1):52-59.

146. Kanni T, Argyropoulou M, Dinarello CA, Simard J, Giamarellos-Bourboulis EJ. MABp1 targeting interleukin-1 α in hidradenitis suppurativa ineligible for adalimumab

treatment: results of the open-label extension period. *Clin Exp Dermatol.* 2021;46(1):162-163.

147. Gottlieb A, Natsis NE, Kerdel F, Forman S, Gonzalez E, Jimenez G, 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(8):1538-1545.e2.

148. AbbVie, 2024. Lutikizumab showed positive results in a phase 2 trial of adults with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa as program advances to phase 3 [en ligne]. Disponible sur : <https://news.abbvie.com/2024-01-08-Lutikizumab-Showed-Positive-Results-in-a-Phase-2-Trial-of-Adults-with-Moderate-to-Severe-Hidradenitis-Suppurativa-as-Program-Advances-to-Phase-3>, consulté en septembre 2025.

149. Hessam S, Sand M, Gambichler T, Skrygan M, Rüddel I, Bechara FG. Interleukin-36 in hidradenitis suppurativa: evidence for a distinctive proinflammatory role and a key factor in the development of an inflammatory loop. *Br J Dermatol.* 2018;178(3):761-767.

150. Wei Q, Wang H, Zhao J, Luo Z, Wang C, Zhu C, et al. Cardiovascular safety of Janus kinase inhibitors in patients with rheumatoid arthritis: systematic review and network meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2023;14:1237234.

151. Kirby JS, Okun MM, Alavi A, Bechara FG, Zouboulis CC, Brown K, et al. Efficacy and safety of the oral Janus kinase 1 inhibitor povercitinib (INCB054707) in patients with hidradenitis suppurativa in a phase 2, randomized, double-blind, dose-ranging, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol.* 2024;90(3):521-529.

152. Ackerman LS, Schlosser BJ, Zhan T, Prajapati VH, Fretzin S, Takahashi H, et al. Improvements in moderate-to-severe hidradenitis suppurativa with upadacitinib: Results from a phase 2, randomized, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol.* 2025;92(6):1252-1260.

153. Incyte. Efficacy and Safety of Ruxolitinib Cream for the Treatment of Patients With Mild to Moderate Hidradenitis Suppurativa: Results of a Phase 2, Randomized, Double-Blind, Vehicle-Controlled Trial. AAD 2024 (présentation orale).

154. Young AT, Lu K, Dai A, Hamzavi I, Huggins RH, Adrianto I, et al. Infliximab shows superior drug survival among biologics for hidradenitis suppurativa: A cohort study. *J Am Acad Dermatol.* 2025;92(1):139-141.

155. Ring HC, Thorsen J, Kirby B, Ingram JR, Rosenø NAL, Holgersen N, et al. Long-term drug survival of adalimumab, infliximab, secukinumab and ustekinumab in hidradenitis suppurativa: a Danish nationwide cohort study. *Br J Dermatol.* 2024;190(5):769-771.

156. Garbayo-Salmons P, Vilarrasa E, Bassas-Vila J, Mora-Fernández V, Fuertes I, Luque-Luna M, et al. Real-world adalimumab survival and discontinuation factors in hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2025;39(1):221-229.

157. Navrazhina K, Renert-Yuval Y, Khattri S, Hamade H, Meariman M, Andrews E, et al. Tape strips detect molecular alterations and cutaneous biomarkers in skin of patients with hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol.* 2024;90(4):749-758.

158. Alikhan A, Sayed C, Alavi A, et al. North American clinical management guidelines for hidradenitis suppurativa: A publication from the United States and Canadian Hidradenitis Suppurativa Foundations: Part II: Topical, intralesional, and systemic medical management. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81(1):91-101.

159. Garg A, Neuren E, Cha D, et al. Evaluating patients' unmet needs in hidradenitis suppurativa: Results from the Global Survey Of Impact and Healthcare Needs (VOICE) Project. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(2):366-376.

160. Ingram JR, Bettoli V, Espy JI, et al. Unmet clinical needs and burden of disease in hidradenitis suppurativa: real-world experience from EU5 and US. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36(9):1597-1605.

161. Martora F, Marasca C, Cacciapuoti S, Fariello F, Potestio L, Battista T, et al. Secukinumab in Hidradenitis Suppurativa Patients Who Failed Adalimumab: A 52-Week Real-Life Study. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2024;17:159-166.

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Coupe transversale de la peau [11].....	11
Figure 2 : Schématisation du système immunitaire cutané [17].....	13
Figure 3 : Physiopathologie de la dermatite atopique [31]	15
Figure 4 : Manifestation clinique de la dermatite atopique [32].....	16
Figure 5 : Physiopathologie du psoriasis [36]	17
Figure 6 : Manifestations cliniques du psoriasis en plaques [38]	18
Figure 7 : Physiopathologie du vitiligo [43]	19
Figure 8 : Manifestation clinique du vitiligo [48]	20
Figure 11 : Facteurs de risques associés à l'HS [67].....	22
Figure 12: Physiopathologie de l'HS [68]	22
Figure 13 : Lésions causées par l'HS [73]	24
Figure 14 : Localisations affectées par l'HS en fonction du sexe [75]	25
Figure 15 : Représentation schématique des trois phénotypes de l'HS [74]	26
Figure 16 : Classification clinique de Hurley, stade I, II et III de droite à gauche [79]	28
Figure 17 : Score DLQI de diverses maladies dermatologiques [87]	30
Figure 18 : : Illustration du concept de "fenêtre thérapeutique" pour la prise en charge de l'HS [101].....	37
Figure 19 : Méthode chirurgicale de deroofing - (a) Pré-opératoire (b) Immédiatement post-opératoire (c) 4 semaines post-opératoire [106]	39
Figure 20 : Méthode chirurgicale d'excision large - (a) Après excision large (b) Pendant l'intervention chirurgicale (c) Cicatrice chirurgicale satisfaisante trois ans après la reconstruction [107].....	39
Figure 21 : Taux de récidive ou de persistance de l'HS en fonction du temps et du type de procédure.....	40
Figure 22 : Mécanismes d'action des biothérapies. Exemples de biothérapies indiquées dans les pathologies inflammatoires rhumatisantes [118]	44
Figure 23 : Mécanisme d'action des inhibiteurs de JAK : exemple de la voie de signalisation de l'IL-6 impliquée dans les pathologies inflammatoires rhumatisantes [120]	45
Figure 24 : Chronologie de la mise sur le marché des biomédicaments et des inhibiteurs de Janus kinase par la FDA et l'EMA [123].....	46
Figure 25 : Cibles moléculaires des thérapies ciblées sur le marché et en développement dans le traitement de l'HS [124]	48
Figure 26 : Résultats des études cliniques de phase III évaluant l'adalimumab [126].....	49
Figure 27 : Résultats des études cliniques de phase III évaluant le sécukinumab [132]	51
Figure 28 : Résultats d'une étude clinique de phase III évaluant l'izotikibep [134]	52
Figure 29 : Résultats d'une étude clinique de phase III évaluant le bimékizumab [136]	53
Figure 30 : Résultats d'une étude clinique de phase II évaluant le risankizumab [144]	55
Figure 31 : Résultats d'une étude clinique de phase II évaluant le lutikizumab [148]	57
Figure 32 : Résultats d'une étude clinique de phase II évaluant le ruxolitinib [153]	59
Figure 33 : Survie des thérapies ciblées au cours du temps [154].....	61
Figure 34: Survie des thérapies ciblées au cours du temps [155].....	61
Figure 35 : Recommandations françaises pour la prise en charge de l'HS (2019) [103]	72

TABLE DES MATIERES

<i>Avertissement</i>	2
<i>Engagement de non-plagiat</i>	3
<i>Remerciements</i>	4
<i>Liste des abréviations</i>	5
<i>Sommaire</i>	7
<i>Introduction</i>	9
<i>Usage de l'IA générative</i>	10
I. Dermatoses inflammatoires chroniques	11
I.1 Généralités	11
I.1.A Anatomie et physiologie de la peau	11
I.1.B Système immunitaire cutané	12
I.1.C Principales dermatoses inflammatoires chroniques	13
I.1.D Dermatite atopique	14
I.1.E Psoriasis	16
I.1.F Vitiligo	19
I.1.G Hidradénite suppurée	21
II. Prise en charge des dermatoses inflammatoires chroniques	32
II.1 Dermatite atopique	32
II.1.A Objectifs thérapeutiques	32
II.1.B Approches thérapeutiques	32
II.2 Psoriasis	33
II.2.A Objectifs thérapeutiques	33
II.2.B Approches thérapeutiques	33
II.3 Vitiligo	35
II.3.A Objectifs thérapeutiques	35
II.3.B Approches thérapeutiques	35
II.4 Hidradénite suppurée	36
II.4.A Objectifs thérapeutiques	36
II.4.B Approches thérapeutiques	38
III. Les thérapies ciblées : une innovation dans la prise en charge des dermatoses inflammatoires chroniques ? éléments de réponse à travers l'exemple de l'hidradénite suppurée : étude qualitative par entretiens semi-directifs	43
III.1 Que veut dire « thérapies ciblées » ?	43
III.1.A Définition	43
III.1.B Biothérapies	43
III.1.C Inhibiteurs de JAK	44
III.2 Historique du développement des thérapies ciblées dans les DIC	46
III.3 Les thérapies ciblées dans la prise en charge de l'hidradénite suppurée	48
III.3.A Données cliniques et données en vie réelle	48
III.3.B Point de vue des experts	62

<i>IV. Conclusion</i>	71
<i>Annexes</i>	72
Annexe 1 : Recommandations françaises pour la prise en charge de l'HS.....	72
Annexe 2 : Thérapies ciblées en développement clinique et sur le marché pour le traitement de l'HS	73
Annexe 3 : Transcription des entretiens semi-directifs	75
Entretien n°1.....	75
Entretien n°2.....	78
Entretien n°3.....	81
<i>Bibliographie</i>	83
<i>Table des illustrations</i>	98
<i>Table des matières</i>	99

GUIBERD François

Thérapies ciblées en dermatologie inflammatoire chronique : place et perspectives, à travers l'exemple de l'hidradénite suppurée

Les dermatoses inflammatoires chroniques (DIC) représentent un enjeu de santé publique majeur, touchant près d'une personne sur quatre dans le monde. L'hidradénite suppurée (HS), affection inflammatoire chronique particulièrement invalidante, illustre parfaitement les défis thérapeutiques de ces pathologies complexes. Longtemps limitée aux traitements symptomatiques et chirurgicaux, la prise en charge de l'HS connaît une révolution avec l'émergence des thérapies ciblées. Cette thèse vise à évaluer le rôle et les perspectives des thérapies ciblées dans les DIC, en prenant l'HS comme modèle paradigmique de cette transition thérapeutique. Une revue exhaustive de la littérature a été réalisée, complétée par une étude qualitative par entretiens semi-directifs menés auprès de trois experts : deux dermatologues spécialistes de l'HS et un responsable des affaires médicales en dermatologie dans l'industrie pharmaceutique. Les thérapies ciblées, regroupant les biothérapies (anti-TNF, anti-IL-17, anti-IL-23) et les inhibiteurs de JAK, constituent une innovation thérapeutique majeure. L'adalimumab, première biothérapie autorisée, présente des taux de réponse HiSCR de 40-60%. Le sécukinumab et le bimékizumab, récemment approuvés, élargissent l'arsenal thérapeutique. Actuellement, 41 thérapies ciblées sont en développement clinique pour l'HS. Cependant, les limites persistent : réponses cliniques souvent partielles ou inconstantes, coût élevé, absence de biomarqueurs prédictifs fiables. Les experts interrogés soulignent des besoins non couverts considérables et la nécessité d'une approche plus globale intégrant soutien psychologique et accompagnement du mode de vie. Les thérapies ciblées marquent une rupture paradigmique dans la prise en charge des DIC, ouvrant la voie à une médecine personnalisée. L'avenir thérapeutique repose sur le développement de stratégies combinatoires, l'identification de biomarqueurs prédictifs de réponse et une approche multidisciplinaire pour optimiser la prise en charge globale des patients.

Mots-clés : Hidradénite suppurée, dermatoses inflammatoires chroniques, thérapies ciblées, biothérapies, inhibiteurs JAK, médecine personnalisée

Targeted therapies in chronic inflammatory dermatology: current role and perspectives, through the example of hidradenitis suppurativa

Chronic inflammatory dermatoses (CID) represent a major public health challenge, affecting nearly one in four people worldwide. Hidradenitis suppurativa (HS), a particularly debilitating chronic inflammatory condition, perfectly illustrates the therapeutic challenges of these complex pathologies. Long limited to symptomatic and surgical treatments, HS management is experiencing a revolution with the emergence of targeted therapies. This thesis aims to evaluate the role and perspectives of targeted therapies in CID, using HS as a paradigmatic model of this therapeutic transition. A comprehensive literature review was conducted, complemented by a qualitative study using semi-structured interviews with three experts: two dermatologists specializing in HS and a medical affairs manager in dermatology within the pharmaceutical industry. Targeted therapies, including biologics (anti-TNF, anti-IL-17, anti-IL-23) and JAK inhibitors, constitute a major therapeutic innovation. Adalimumab, the first approved biologic, shows HiSCR response rates of 40-60%. Secukinumab and bimekizumab, recently approved, expand the therapeutic arsenal. Currently, 41 targeted therapies are in clinical development for HS. However, limitations persist: often partial or inconsistent clinical responses, high cost, absence of reliable predictive biomarkers. The interviewed experts highlight considerable unmet needs and the necessity for a more comprehensive approach integrating psychological support and lifestyle management. Targeted therapies mark a paradigmatic shift in CID management, paving the way for personalized medicine. The therapeutic future relies on developing combinatorial strategies, identifying predictive response biomarkers, and adopting a multidisciplinary approach to optimize comprehensive patient care.

Keywords: Hidradenitis suppurativa, chronic inflammatory dermatoses, targeted therapies, biologics, JAK inhibitors, personalized medicine