



HAL
open science

Métagénomique bactérienne de l'hydrosadénite suppurée

Hélène Guet-Revillet

► **To cite this version:**

Hélène Guet-Revillet. Métagénomique bactérienne de l'hydrosadénite suppurée. Microbiologie et Parasitologie. Université René Descartes - Paris V, 2014. Français. NNT : 2014PA05T065 . tel-01424174

HAL Id: tel-01424174

<https://theses.hal.science/tel-01424174>

Submitted on 2 Jan 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THÈSE DE DOCTORAT

présentée par

Hélène Guet-Revillet

pour l'obtention du grade de

Docteur de l'Université Paris Descartes

Discipline : *Microbiologie*

Métagénomique bactérienne de l'hydrosadénite suppurée

Thèse soutenue publiquement le 25 novembre 2014

devant le jury composé de :

Pr Xavier Nassif	<i>Directeur de thèse</i>
Pr Eric Oswald	<i>Rapporteur</i>
Dr Joël Doré	<i>Rapporteur</i>
Pr Laurent Gutmann	<i>Examineur</i>
Pr Olivier Chosidow	<i>Examineur</i>
Dr Aude Nassif	<i>Examineur</i>

Métagénomique bactérienne de l'hydrosadénite suppurée

Hélène Guet-Revillet

Thèse de doctorat dirigée par M. le Pr Xavier Nassif
en collaboration avec M. le Dr Olivier Join-Lambert

—
2010–2014

Résumé

Contexte : L'hydrosadénite suppurée (HS) ou maladie de Verneuil, est une maladie cutanée orpheline fréquente qui touche 1 % de la population générale. Elle se manifeste par des lésions inflammatoires récidivantes ou chroniques des plis axillaires, inguinaux et périnéaux. La sévérité clinique de la maladie varie selon les patients. Les lésions les moins sévères (lésions de stade 1 dans la classification de sévérité clinique de Hurley) sont des nodules inflammatoire centimétriques pouvant évoluer vers l'abcédation. Les lésions les plus sévères (lésions de stade 2 et 3 de Hurley) sont des lésions suppurées étendues et chroniques. Sur le plan histologique, la lésion primitive de l'HS semble être une hyperplasie de l'épithélium du follicule pileux. La physiopathologie de la maladie est mal connue et probablement multifactorielle, incluant des facteurs génétiques, hormonaux, infectieux et dys-immunitaires. Il a été montré récemment qu'une antibiothérapie à large spectre pouvait permettre d'obtenir une rémission clinique prolongée des lésions inflammatoires de l'HS.

Objectif du travail : L'objectif principal de ce travail était d'identifier par des techniques de culture classique et de métagénomique bactérienne les espèces ou les flores bactériennes spécifiquement associées aux lésions d'HS des trois stades de sévérité clinique.

Résultats : Nous avons identifié par culture bactérienne deux profils bactériens lésionnels. Le premier était représenté par *Staphylococcus lugdunensis*, et plus rarement par d'autres espèces bactériennes de la flore cutanée commensale (*Propionibacterium acnes*, staphylocoques à coagulase négative et *Staphylococcus aureus*). Le second correspondait à une flore anaérobie composée de bactéries anaérobies stricts, d'*Actinomycetes* et de streptocoques du groupe milleri. L'approche métagénomique a permis d'identifier les germes anaérobies stricts associés aux lésions : des cocci à Gram positif de la flore cutanée (principalement *Anaerococcus* spp., *Peptoniphilus* spp., *Fingoldia* spp.) des bacilles à Gram négatif anaérobies n'appartenant pas à la flore cutanée (*Prevotella* spp., *Porphyromonas* spp., *Fusobacterium* spp), *Veillonellaceae* et *Corynebacteriaceae*. Ce profil était caractéristique des lésions suppurées chroniques de stade 2 et 3 et était également associé à certaines lésions de stade 1. Les lésions des stades 2 et 3 présentaient une diversité bactérienne supérieure à celle des lésions de stade 1, avec un nombre plus élevé de taxons très minoritaires dans la flore cutanée (*Fusobacteria*, *Bacteroidetes*, *Peptococcaceae*, *Erysipelotrichales*).

Conclusion : Cette étude démontre que certaines espèces bactériennes sont spécifiquement associées aux lésions d'HS. Ces espèces sont impliquées dans des infections cutanées, mais aussi dans des infections sévères, ce qui témoigne de leur pathogénicité. L'efficacité des antibiotiques chez les patients et les résultats de cette étude suggèrent qu'un processus infectieux participe à la présentation clinique de l'HS. Notre hypothèse est que ces infections surviennent en raison d'une anomalie primitive de la barrière cutanée folliculaire.

Table des matières

I	Introduction	4
1	L'hidrosadénite suppurée	5
1.1	Épidémiologie	5
1.1.1	Prévalence	5
1.1.2	Âge de début de la maladie et <i>sex ratio</i>	5
1.1.3	Formes familiales et sporadiques	6
1.1.4	Facteurs associés	6
1.2	Présentation clinique	7
1.2.1	Lésion initiale	7
1.2.2	Lésions chroniques	8
1.2.3	Autres lésions de la maladie	8
1.2.4	Topographie des lésions	8
1.2.5	Sévérité clinique et évolution	9
1.3	Impact sur la qualité de vie	12
1.4	Diagnostic	12
1.5	Diagnostics différentiels	13
1.6	Complications	13
1.7	Maladies associées	14
1.7.1	Maladies dermatologiques	14
1.7.2	Syndrome métabolique	16
1.7.3	Maladies inflammatoires	16
1.7.4	Tumeurs malignes	17
1.8	Physiopathologie	17
1.8.1	Histologie des lésions	17
1.8.2	Facteurs génétiques	18
1.8.3	Facteurs hormonaux	21
1.8.4	Facteurs immunitaires	22
1.8.5	Facteurs infectieux	23
1.9	Traitements	27
1.9.1	Traitements chirurgicaux	27
1.9.2	Antibiotiques	28
1.9.3	Biothérapies	32
1.9.4	Autres approches thérapeutiques médicales expérimentées ou envisagées	33
1.9.5	Modalités actuelles de prise en charge	37
1.10	Synthèse	38

2	Métagénomique bactérienne de la flore cutanée	39
2.1	Microbiote cutané : apport des techniques de culture	39
2.2	Microbiote cutané : apport des techniques de métagénomique bactérienne	39
2.2.1	Séquençage du gène codant l'ARN ribosomique 16S par la technologie 454	40
2.2.2	Microbiote cutané	42
2.3	Comparaison des approches « culture » et « métagénomique » bactériennes	46
	Objectifs	48
II	Résultats	50
3	<i>S. lugdunensis</i> et une flore mixte anaérobie sont associés aux lésions d'HS	51
3.1	Identification de 2 profils microbiologiques	51
3.2	Identification de nouveaux pathogènes associés aux lésions	52
3.3	Bacterial pathogens are associated with Hidradenitis suppurativa . . .	53
4	Étude prospective de métagénomique bactérienne	67
4.1	Matériel et méthodes	69
4.1.1	Sujets étudiés et procédure d'inclusion	69
4.1.2	Prélèvements réalisés	70
4.1.3	Culture bactérienne	73
4.1.4	Métagénomique bactérienne	73
4.2	Résultats	74
4.2.1	Caractéristiques des sujets inclus	74
4.2.2	Prélèvements et analyses réalisés	75
4.2.3	Profils microbiologiques lésionnels	78
4.2.4	Profil lésionnel anaérobie : composition et <i>core microbiome</i> . . .	83
4.2.5	Profil lésionnel anaérobie : facteurs influençant la diversité et la composition des flores lésionnelles	88
4.2.6	Flores lésionnelles : synthèse	89
4.2.7	Microbiologie des flores de peau saine des sujets Verneuil	91
III	Discussion	95
	Bibliographie	120

Liste des abréviations

APH1	Protéine <i>anterior pharynx-defective 1</i>
<i>APH1A</i>	Gène codant l'APH1A
<i>APH1B</i>	Gène codant l'APH1B
DLQI	<i>Dermatology Life Quality Index</i>
dNTP	Désoxyribonucléotide
EVA	Échelle visuelle analogique
HDL	<i>High density lipoprotein</i>
HLA	<i>Human leucocyte antigen</i>
HSSI	<i>Hidradenitis Suppurativa Severity Index</i>
IL	Interleukine
IMC	Indice de masse corporelle
IV	Intra-veineux
MICI	Maladie inflammatoire chronique intestinale
<i>NCSTN</i>	Gène codant la protéine nicastrine (NCT)
NCT	Protéine nicastrine
PASH	<i>Pyoderma gangrenosum</i> -acné-hidrosadénite suppurée
PEN2	Protéine <i>presenilin enhancer 2</i>
PGA	<i>Physician global assessment</i>
PO	<i>Per os</i>
<i>PSEN1</i>	Gène codant la protéine préséniline 1
<i>PSEN2</i>	Gène codant la protéine préséniline 2
<i>PSENEN</i>	Gène codant la protéine <i>presenilin enhancer</i>
SAPHO	Syndrome synovite, acné, pustulose palmo-plantaire, hyperostose et ostéite
TNF	<i>Tumor necrosis factor</i>
σ	Écart-type

Première partie

Introduction

Chapitre 1

L'hidrosadénite suppurée

L'hidrosadénite suppurée (HS), également nommée maladie de Verneuil, ou *acne inversa* du fait de sa localisation, a été décrite pour la première fois par le chirurgien français Velpeau en 1832 puis nommée « hidrosadénite » par Verneuil en 1864 [1].

Cette maladie cutanée inflammatoire, chronique ou récurrente, s'inscrit dans un tiers des cas dans le cadre d'une forme familiale et touche environ 1 % de la population générale [2].

1.1 Épidémiologie

1.1.1 Prévalence

La prévalence de l'HS a été évaluée dans une étude danoise à 1 % de la population générale [3]. Plus récemment, en France, Revuz *et al.* estimaient lors d'une enquête sur 10 000 individus de plus de 15 ans que 1 % de la population serait touchée [4].

La prévalence de l'HS est probablement sous-estimée puisque cette maladie était mal connue des médecins jusqu'à récemment. Près d'un tiers des malades feraient encore actuellement le diagnostic eux-mêmes via des recherches sur l'internet, faute d'avoir pu rencontrer un médecin en mesure d'identifier leur maladie [5].

1.1.2 Âge de début de la maladie et *sex ratio*

L'HS survient classiquement après la puberté, le plus souvent au cours de la seconde ou de la troisième décennie [2], et exceptionnellement avant la puberté [6, 7]. L'âge moyen au début de la maladie a été évalué à 22 ans par von der Werth *et al.* et Revuz *et al.* [8, 9].

L'HS semble plus fréquente chez les femmes avec un *sex ratio* de $1/3,3$ [2, 9]. Chez celles-ci, les poussées peuvent disparaître définitivement avec la ménopause [9]. La prévalence est de ce fait plus faible après 55 ans que dans les autres classes d'âge (0,5 %

us 1,4 %) [4, 8]. La grossesse et l'allaitement peuvent être accompagnés d'une rémission transitoire [9].

1.1.3 Formes familiales et sporadiques

Environ un tiers des cas s'inscriraient dans le cadre d'une forme familiale (38% des patients dans l'étude de von der Werth *et al.*, 35,5% dans la cohorte de 302 patients français de Canoui-Poitrine *et al.*), suggérant la participation de facteurs génétiques dans l'HS [10, 11].

1.1.4 Facteurs associés

Le tabagisme actif est fortement associé à l'HS ($OR = 12,55$), avec une prévalence comprise entre 70 et 90 % selon les études [11, 12, 13]. Le tabagisme pourrait être un facteur déclenchant de la maladie [11, 12].

De même, une association entre le surpoids ou l'obésité et l'HS a été observée, avec une augmentation du risque relatif d'HS de 1,12 pour chaque augmentation d'unité d'indice de masse corporelle (IMC) [4]. Dans cette étude, plus de 40 % des malades avaient un IMC supérieur à 25, contre seulement 25 % des sujets contrôle [4]. La prévalence de l'HS atteindrait 18 % chez les sujets obèses (IMC supérieur à 30) [14]. Ces derniers développeraient des formes plus sévères que les malades en surpoids (IMC compris entre 25 et 30) [15]. Enfin, il a été montré très récemment que la perte de poids est associée à une diminution de l'intensité de la maladie et du nombre de sites atteints [14]. L'obésité pourrait favoriser l'HS de plusieurs manières. La surface des zones de plis, sites de prédilection de l'HS, est accrue chez les sujets obèses augmentant la macération et la prolifération bactérienne. Les frottements et strictions, supposés favoriser l'apparition des lésions, sont aussi accrus [16, 17]. En outre, la synthèse d'adipokines pro-inflammatoires telles que le $TNF\alpha$ et l'interleukine-6 (IL-6) augmente avec le surpoids et pourrait majorer la symptomatologie [18].

D'autres facteurs, tels que la chaleur, la transpiration et le stress, sont fréquemment cités comme des facteurs déclenchant des poussées de la maladie [8]. Chez la femme, le rythme des poussées peut être calqué sur le cycle menstruel suggérant la participation de facteurs hormonaux [8]. L'apparition d'une HS consécutive à la prise de lithium a été rapportée [19].



(a) Nodule de l'aisselle [9].



(b) Lésion chronique avec fistules [9].

Figure 1.1 – Lésions d'HS.

1.2 Présentation clinique

L'*Hidradenitis Suppurativa Foundation* définit l'HS selon les critères modifiés de Dessau [20] :

- La présence de lésions typiques :
 - Nodules dans les lésions précoces (Figure 1.1a) ;
 - Abscesses, fistules avec écoulement, cicatrices hypertrophiques, comédons multipores dans les lésions chroniques (Figure 1.1b) ;
- La localisation typique des lésions : aisselles, plis inguinaux, périnée, fesses, plis inter et sous-mammaires ;
- Le profil évolutif des lésions : chronicité ou récurrences.

1.2.1 Lésion initiale

La lésion initiale est un nodule solitaire douloureux, profondément enchâssé dans l'hypoderme. Des prodromes à type de brûlure, prurit, sensation de chaleur, hyperhydrose précèdent l'apparition du nodule chez environ 50 % des patients [9]. L'évolution du nodule est variable : résorption, persistance pendant des mois, épisodes d'exacerbation de l'inflammation, abcédation puis ouverture et libération de pus [9].

Dans ses publications, Verneuil indiquait que la durée d'une lésion typique était de 2 semaines [1, 21, 22]. Une étude plus récente réduit cette durée à une semaine et les auteurs précisent que 62 % des patients signalent avoir au moins un nodule permanent ou incomplètement régressif [8].

Un même patient peut présenter entre 1 et 30 nodules par mois, avec une médiane de 2 nodules par mois [8].

1.2.2 Lésions chroniques

Chez certains malades, l'HS peut évoluer vers la formation de fistules cutanées laissant échapper de façon chronique ou intermittente un écoulement purulent et malodorant, parfois sanglant [9]. Ces lésions sont situées au sein de placards inflammatoires et fibrosés appelés cicatrices hypertrophiques, qui peuvent s'étendre à la totalité d'un ou de plusieurs plis [9].

1.2.3 Autres lésions de la maladie

Des comédons ouverts, notamment des comédons multipores, caractéristiques de l'HS, peuvent être associés aux lésions [3, 9]. Ils seraient retrouvés chez près de 50 % des malades [3]. Ils ne présentent pas de gravité particulière, mais leur aspect inesthétique constitue une gêne supplémentaire pour les patients.

Une folliculite (inflammation papulo-pustuleuse du follicule pileux) est fréquemment observée chez les patients atteints d'HS. Elle peut siéger dans les zones lésées ou dans des régions non atteintes par l'HS [23].

1.2.4 Topographie des lésions

Les lésions d'HS sont localisées dans les grands plis du corps : plis inguinaux (90 % des patients), aisselles (69 %), régions périanale et périnéale (37 %) et pli interfessier (27 %) [11]. L'atteinte mammaire concernerait 22 % des femmes et 1 % des hommes [11], avec une prédominance des lésions au niveau des plis sous-mammaires, devant les atteintes intermammaires et de l'aréole [23].

La topographie des lésions est sensiblement différente selon le sexe [9]. Les atteintes inguino-fémorales seraient plus fréquentes chez les femmes que chez les hommes. L'atteinte de la face antérieure du corps serait plus fréquente chez les femmes, alors que les lésions concerneraient plus fréquemment la face postérieure chez l'homme [11]. La prévalence des atteintes axillaires serait similaire dans les deux sexes. L'atteinte est volontiers symétrique [9].

Des localisations atypiques peuvent être observées dans les régions suivantes : fesses, région périombilicale, thorax, oreille et plis rétro-auriculaire [9, 11, 24]. Leur prévalence serait plus élevée chez l'homme [11].

1.2.5 Sévérité clinique et évolution

La sévérité clinique de l'HS varie d'un patient à l'autre. Plusieurs classifications sont utilisées pour décrire le niveau de sévérité de la maladie.

Classification de Hurley

Mise au point par une équipe de chirurgiens amenée à opérer des malades atteints d'HS, la classification de Hurley (Tableau 1.1) définit le degré de sévérité d'une zone lésionnelle [25]. D'utilisation simple, elle permet de faire la description de la sévérité de chacun des sites atteints chez un malade à un moment donné. Par extension, le stade de Hurley du malade est défini par le stade de Hurley de la lésion la plus sévère d'un individu donné.

Cette classification est très utilisée dans la littérature. Elle a permis d'évaluer la prévalence des différentes formes de la maladie. Dans une série française de 302 patients, 68,2 % des sujets présentaient des lésions de stade 1, 27,6 % des lésions de stade 2 et 3,9 % des lésions de stade 3 [11]. Une série plus récente du même centre retrouve des valeurs similaires [23]. D'autres études rapportent des proportions plus élevées de malades de stade 2 et 3, atteignant jusqu'à 45 % et 22 % respectivement [13, 15, 26]. Cependant, la plupart de ces études se déroulaient dans des services hospitalo-universitaires connus pour prendre en charge des patients atteints d'HS, d'où une probable surreprésentation des malades atteints des formes les plus sévères.

Score de Sartorius modifié et *Hidradenitis Suppurativa Score*

Sartorius *et al.* ont proposé une classification prenant en compte l'ensemble des lésions d'un malade. Elle fait appel à des paramètres supplémentaires tels que le nombre de sites anatomiques touchés, la taille et la sévérité de toutes les lésions [27]. Ce score est ainsi plus adapté pour suivre l'évolution de la maladie et pour évaluer son impact sur la qualité de vie du patient.

Il a été modifié par Revuz *et al.* (Tableau 1.2) et est aujourd'hui très utilisé, notamment pour évaluer l'effet d'une molécule dans un essai thérapeutique [11]. Il est néanmoins d'utilisation peu aisée au quotidien du fait des calculs à effectuer.

Le HSS (*Hidradenitis Suppurativa Score*) est un score dérivé du score de Sartorius modifié. Il prend en compte la taille de chaque site lésionnel et l'existence d'intervalles de peau saine dans chaque site atteint [15].

Table 1.1 – Les trois stades de l'hidrosadénite suppurée selon la classification de Hurley [25].

Stade 1	Abcès unique ou multiples Pas de fistule ou de processus cicatriciel fibrosant
Stade 2	Abcès récidivants Formation de fistules et de cicatrices hypertrophiques, Lésions uniques ou multiples mais non coalescentes
Stade 3	Extension diffuse Nombreux abcès et brides interconnectées Trajets fistuleux touchant une région entière

Table 1.2 – Score de Sartorius modifié par Revuz [28].

		Points	Coefficient	Total
Nombre de régions anatomiques impliquées parmi :				
1.	• Aisselles			
	• Seins	1	3	–
	• Région inguino-fémorale			
	• Région péri-anale			
	• Périnée			
2. Nombre de lésions	• Nodules	1	2	–
	• Abcès ou fistules	1	4	–
	• Cicatrices hypertrophiques	1	1	–
	• Folliculite, pustules	1	0,5	–
3. Distance entre 2 lésions significatives ou taille si une seule lésion	• Absence de lésion active	0		–
	• < 5 cm	2	1	–
	• 5 à 10 cm	4		–
	• > 10 cm	6		–
4. Séparation des lésions par de la peau saine dans tous les sites	• OUI	0	1	–
	• NON	6		–
Total des points				–

Formes évolutives de l'HS

Plusieurs formes évolutives de la maladie ont été décrites [9] :

1. L'évolution intermittente bénigne :

- Cette forme est caractérisée par la présence de lésions de stade 1 dans un ou plusieurs sites, avec possibilité de coexistence de plusieurs lésions dans un même site ;
- La maladie est marquée par l'alternance de périodes de rémission de durées variables, allant de plusieurs jours à plusieurs mois ou années, et d'exacerbations aiguës ;

2. Forme modérée continue :

- Les patients présentent des lésions de stade 1 ou 2, dans un ou plusieurs sites ;
- Il n'existe pas de périodes de rémission ;
- L'apparition d'une ou plusieurs nouvelle(s) lésion(s) survient avant la régression ou l'évacuation des lésions plus anciennes ;

3. Formes sévères :

- Il en existe deux types :

(a) Le premier correspond au stade 3 de Hurley :

- La région atteinte est très douloureuse, inflammatoire et fibrosée. Un écoulement purulent et nauséabond s'échappe en permanence ou par intermittence de fistules épithélialisées traversant le derme. Des abcès et cicatrices hypertrophiques sont fréquemment observés ;
- Il n'existe pas d'intervalle de peau saine ;
- La mobilité du patient est souvent limitée.

(b) Dans le second, le patient présente une multitude de nodules et d'abcès d'âges différents, avec intervalles de peau saine.

L'HS semble moins sévère lorsqu'elle débute plus tardivement [8]. Elle peut soit débiter simultanément dans plusieurs sites, soit débiter dans d'un site pour s'étendre ensuite à d'autres.

Plusieurs lésions de stades différents peuvent coexister chez un même patient [9]. Le passage d'un stade de Hurley à un autre semble rare : les patients présentant une forme modérée évoluent peu fréquemment vers une forme plus sévère. À l'inverse, les patients présentant une forme grave de la maladie semblent développer une forme sévère dès le début de la maladie [9]. Une étude de von der Werth *et al.* montre que dans un tiers des cas, la maladie atteint sa sévérité maximale dans les 2 ans suivant l'apparition de la première lésion [8].

1.3 Impact sur la qualité de vie

En comparaison avec d'autres maladies dermatologiques telles que le psoriasis, la dermatite atopique, l'eczéma ou l'urticaire chronique, la maladie de Verneuil est la maladie dermatologique qui a le plus fort impact sur la qualité de vie des patients [26, 29]. Cet impact est d'autant plus marqué que le nombre de lésions ou le stade de sévérité clinique de la maladie sont élevés ou en cas de lésions anogénitales [26, 30].

La douleur est souvent la première préoccupation des malades. Elle peut réduire considérablement l'amplitude de mouvement des épaules ou des hanches ou empêcher toute station assise durant les poussées des formes aiguës ou de façon prolongée dans les formes les plus sévères [31, 32]. Dans une série de 164 patients, 30 % se plaignaient de douleurs plus de 15 jours par mois [23].

Les écoulements purulents souvent nauséabonds et les cicatrices font de l'HS une maladie handicapante au quotidien. Du fait du caractère embarrassant et repoussant leurs symptômes, les patients craignent qu'on leur reproche un manque d'hygiène [31]. La présence de nombreuses cicatrices peut être source de questions embarrassantes et conduire les patients à éviter certaines situations (baignades, activités nécessitant le recours aux douches ou vestiaires collectifs). L'HS est aussi très handicapante dans les relations de couple [31]. La maladie est souvent vécue comme un tabou et de ce fait souvent non révélée à l'entourage, même à la famille proche [31].

Une réorientation professionnelle ou l'interruption de l'activité professionnelle sont parfois nécessaires. Dans une série de 30 patients professionnellement actifs, l'absentéisme au travail touchait 58 % des malades 1 à 10 fois par an, avec une moyenne de 34 (3 à 96) jours d'absence [26].

Enfin, la méconnaissance de l'HS par le corps médical, le délai moyen de 8 ans d'évolution de la maladie avant la pose du diagnostic et l'absence de prise en charge spécifique sont vécus comme des facteurs de stress supplémentaires par les patients [5].

Un isolement social parfois très important peut découler de tous ces éléments et favoriser la survenue d'une dépression [33].

1.4 Diagnostic

Le diagnostic de l'HS est facile à poser pour un médecin qui connaît la maladie. Il repose sur l'interrogatoire et l'examen physique. Il est basé sur la présence de lésions typiques, localisées dans les grands plis, avec une évolution chronique ou récurrente. D'autres éléments tels que l'âge de début de la maladie, l'existence de lésions similaires chez d'autres membres de la famille, l'absence de syndrome inflammatoire biologique ou l'exacerbation prémenstruelle peuvent être une aide au diagnostic [34].

Il n'existe pas de test diagnostique pour l'HS. Aucun examen complémentaire n'est nécessaire. Cependant, certains peuvent s'avérer utiles dans certaines situations. La présence de lésions atypiques peut justifier la réalisation de biopsies pour éliminer l'hypothèse d'un processus tumoral. Des examens d'imagerie (échographie ou IRM) sont utiles pour évaluer la profondeur des lésions lorsqu'une chirurgie large est envisagée [35, 36]. Enfin, la recherche de comorbidités telles qu'un diabète ou une dyslipidémie doit être systématiquement effectuée lors de l'initiation de la prise en charge du malade.

1.5 Diagnostics différentiels

Parmi les erreurs diagnostiques classiques, on retrouve l'acné nodulaire et le kyste du sinus pilonidal isolé [9, 37]. En cas d'atteinte périanale, une atteinte cutanée de la maladie de Crohn peut aussi être un diagnostic différentiel d'une HS [9]. Le diagnostic repose alors sur des éléments cliniques – la présence de lésions à types de condylomes atypiques est évocatrice maladie de Crohn ; l'existence de lésions à distance de la région périanale est en faveur d'une HS – et anatomo-pathologiques (granulome épithélioïde en cas de maladie de Crohn) [9]. Plus exceptionnellement, les lésions d'HS peuvent être confondues avec des abcès classiques à pyogène, des furoncles, une infection des glandes de Bartholin, des kystes épidermiques infectés, un lymphogranulome vénérien, un scrofuloderme, une actinomycose ou une fistule survenue lors du développement embryonnaire [2].

En pratique, l'absence de diagnostic est beaucoup plus fréquente que les erreurs diagnostiques. L'HS est en effet une maladie peu enseignée et souvent ignorée des médecins. Dans les formes les plus légères, les patients consultent peu et s'adressent le plus souvent à des chirurgiens qui n'identifient que rarement le caractère particulier des abcès d'HS.

1.6 Complications

La complication la plus fréquente de l'HS est probablement la dépression [9].

D'autres complications plus rares ont été rapportées [9].

Complications locales

La complication locale la plus fréquente est la surinfection aiguë des lésions [9].

Le carcinome épidermoïde est une complication classique mais rare [38]. Il survient après plusieurs dizaines d'années d'évolution d'une HS sévère, le plus souvent chez l'homme et dans la région de la fesse. Sa survenue est considérée comme secondaire à l'inflammation chronique. Il est de très mauvais pronostic.

Ces autres complications locales sont exceptionnelles :

- la fistulisation des lésions dans des organes internes (urètre, vessie, péritoine, rectum) [9, 39]
- un lymphœdème ou un éléphantiasis par compression ou striction secondaire à la fibrose [40, 41]
- une ostéite par contiguïté [33]
- une surinfection des lésions par *Mycobacterium chelonae* a été rapportée [42].

Complications infectieuses systémiques

Les infections systémiques sont exceptionnelles [9]. Un abcès cérébral avec bactériémie à *Gemella Morbillorum* après traitement par anti-TNF α a été rapporté récemment [43].

Autres complications systémiques

Une amylose secondaire peut être exceptionnellement observée chez les malades sévères [44].

1.7 Maladies associées

De nombreuses pathologies sont plus fréquemment observées chez les patients atteints d'HS que dans la population générale.

1.7.1 Maladies dermatologiques

Tétrade folliculaire

Les autres atteintes dermatologiques de la tétrade folliculaire (acné conglobata, kyste du sinus pilonidal et folliculite disséquante du scalp) peuvent être associées à l'HS [8]. Toutes sont caractérisées sur le plan histologique par une obstruction du follicule pileux [9].

Un kyste du sinus pilonidal est retrouvé chez environ 30 % des patients atteints d'HS [11]. Ce kyste est localisé au dessus du pli interfessier, au niveau de la fossette coccygienne. Il se manifeste par une tuméfaction, de taille variable, pouvant s'abcéder

et s'ouvrir. La répétition des épisodes infectieux peut aboutir à la formation de fistules ou de nouveaux kystes. Leur origine est très controversée [45]. Ils ont initialement été considérés comme des kystes d'origine embryonnaire. Parmi les autres hypothèses figurent la réaction à une agression mécanique ou à un poil incarné jouant le rôle de corps étranger. Plus récemment, von Laffert *et al.* ont retrouvé des similitudes histologiques entre le kyste du sinus pilonidal et les lésions d'HS (hyperkératose du follicule terminal, hyperplasie épidermale psoriasiforme, périfolliculite, accumulation de cellules inflammatoires dans le derme), suggérant que ce kyste pourrait être une manifestation isolée d'HS [45].

L'acné conglobata est une forme très inflammatoire d'acné, avec nodules, papules, pustules, abcès interconnectés et cicatrices séquellaires. Elle est plus fréquente chez l'adolescent de sexe masculin et peut persister chez l'adulte [46]. Une acné sévère concomitante à l'HS n'est retrouvée que chez 20 % des hommes et 10 % des femmes, mais on peut retrouver des cicatrices d'acné, suggérant une acné sévère ancienne, chez 41 % à 44 % des hommes et 18 % à 23 % des femmes atteints d'HS [8, 13].

La cellulite disséquante du scalp (*perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens*) atteint préférentiellement l'homme jeune d'origine africaine. Elle est caractérisée par des lésions nodulaires confluentes suppurées chroniques au sein d'un cuir chevelu œdématisé et érythémateux. Ces lésions sont généralement localisées au niveau du vertex et de l'occiput et évoluent vers l'alopecie cicatricielle. La cellulite disséquante du scalp est observée chez 1 % des patients atteints d'HS [8].

Autres atteintes dermatologiques associées

Des kystes épidermiques pouvant atteindre 5 cm de diamètre peuvent être associés à l'HS, particulièrement sur la face et le tronc [23].

Le syndrome de Dowling-Degos-Kitamura, ou dermatose réticulée des plis, caractérisée par une hyperpigmentation réticulaire touchant les plis de flexion, le cou et le décolleté a été décrit comme associé à l'HS [47]. Cependant, cette anomalie n'étant pas en elle-même un motif de consultation, il est difficile de déterminer si son observation chez des patients atteints d'HS est la conséquence d'une association significative [24].

Le *pyoderma gangrenosum* est une dermatose neutrophilique se présentant par des ulcérations cutanées inflammatoires et douloureuses. Il peut être associé à l'HS de manière isolée ou dans le cadre du syndrome *Pyoderma gangrenosum*-acné-HS (PASH) [48, 49, 50, 51, 52].

1.7.2 Syndrome métabolique

La prévalence du syndrome métabolique (défini par l'association d'une obésité centrale, d'une hypocholestérolémie HDL, d'une hypertriglycéridémie, d'une hypertension et d'un diabète non insulino-dépendant) est plus élevée chez les patients atteints d'HS que dans une population de témoins sains de même âge et de même sexe [53]. Ce syndrome concernerait 40 % à 50 % des malades contre 13 à 30 % des témoins [53, 54], avec des risques relatifs d'obésité, d'hypertriglycéridémie et d'intolérance au glucose de 3,6, 2,4 et 2, respectivement [54].

L'association HS-surpoids a été signalée dans de nombreuses études. Dans une série de 48 patients, Pink *et al.* ont rapporté un indice de masse corporelle (IMC) moyen de 31 kg/m², ce qui correspond à une obésité clinique [55]. Récemment, Schrader *et al.* signalaient un IMC moyen de 28 kg/m² sur une série de 846 patients [13]. L'association entre un diabète et l'HS a elle aussi déjà été rapportée [13, 56].

Ce syndrome métabolique ne semble pas secondaire à l'inflammation chronique, puisqu'il n'est corrélé ni à la durée d'évolution, ni à la sévérité de la maladie [53]. Il ne s'améliore pas non plus après traitement chirurgical efficace des lésions. Selon Sabbat *et al.*, une anomalie primitive commune pourrait favoriser à la fois les lésions d'HS et le syndrome métabolique [53].

1.7.3 Maladies inflammatoires

Maladies inflammatoires chroniques intestinales

Dans une étude réalisée chez 158 patients atteints de maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI), 17 % des patients atteints de maladie de Crohn et 14 % des malades atteints de rectocolite hémorragique estimaient avoir présenté des lésions cutanées compatibles avec une maladie de Verneuil [57]. Une étude plus récente de la même équipe retrouve une prévalence de l'HS de 26 % chez 688 malades atteints de maladie de Crohn et de 18 % chez 405 malades suivis pour une rectocolite hémorragique [58]. La prévalence de l'HS semble donc 10 à 20 fois plus élevée en cas de MICI que dans la population générale.

Les auteurs soulignent que l'apparition des symptômes d'HS est habituellement retardée d'une dizaine d'années chez les malades atteints de MICI par rapport à une population atteinte d'HS sans MICI [58]. Le *sex ratio* et la prévalence des lésions de stade 1, 2 et 3 semblaient similaires dans les deux groupes [58].

Maladies inflammatoires rhumatologiques

L'association HS-arthrite inflammatoire est fréquemment rapportée dans la littérature [46, 59, 60, 61, 62]. Ces atteintes articulaires sont le plus fréquemment des oligo-arthrites périphériques. Elles surviennent habituellement quelques mois ou années après le début de l'HS et ne durent que quelques mois [63]. Ces arthrites sont souvent migratrices. Une spondylite ou des ténosynovites peuvent être associées [46]. La cause de ces arthropathies n'est pas connue. Il pourrait s'agir d'arthrites réactionnelles causées par une réaction exagérée aux antigènes bactériens présents dans les lésions d'HS [63].

L'association HS-SAPHO (syndrome synovite, acné, pustulose palmo-plantaire, hyperostose et ostéite) a aussi été rapportée [64].

1.7.4 Tumeurs malignes

D'après une étude suédoise basée sur des registres de population, l'incidence globale des cancers serait plus élevée de 50 % chez les patients atteints d'HS que dans la population générale, avec une augmentation spécifique de la fréquence de certains cancers : les cancers cutanés non mélanocytaires (dont le carcinome épidermoïde présenté plus haut), les hépato-carcinomes et les cancers buccaux [65]. Dans le dernier cas, le tabagisme, plus fréquent chez les malades atteints d'HS que dans la population générale, peut être un facteur confondant.

1.8 Physiopathologie

La physiopathologie de l'HS est encore très mal connue. L'hétérogénéité clinique de la maladie (existence de formes familiales et de formes sporadiques, présentations cliniques variables, modes d'évolutions variables, réponses aux traitements variables) suggère un caractère multifactoriel. Parmi les facteurs potentiellement en cause, on compte des facteurs liés au malade (génétiques, immunitaires, endocriniens) ainsi que des facteurs environnementaux (tabagisme, friction, facteurs infectieux).

1.8.1 Histologie des lésions

L'origine des lésions d'HS a longtemps été attribuée à une anomalie des glandes apocrines du fait de la localisation des lésions [67, 68, 69]. L'origine folliculaire de la maladie n'a été évoquée qu'en 1990 par Yu *et al.* [70]. Elle a été confirmée par Jemec *et al.* et Boer *et al.* suite à l'étude de plus de 130 fragments biopsiques issus de 63 patients [66, 71].

Sur le plan histologique, les lésions d'HS sont caractérisées par [66, 71, 73, 74] :

- un infiltrat dense de cellules inflammatoires, dominé par l'accumulation de polynucléaires neutrophiles à la phase aiguë de la maladie ;
- la présence de cellules géantes multinucléées ;
- une périfolliculite ;
- une fibrose ;
- la formation de fistules épithélialisées ;
- une inflammation des glandes apocrines est rarement associée.

Les anomalies histologiques suivantes sont présentes à la fois dans les biopsies lésionnelles et dans les régions saines périlésionnelles [66, 71, 73, 74, 75] :

- une hyperkératose de l'infundibulum du follicule pileux ;
- une hyperplasie de l'épithélium folliculaire ;
- une occlusion folliculaire.

Les études histologiques suggèrent donc que la lésion primitive de l'HS serait une hyperkératose de l'infundibulum du follicule pileux évoluant vers l'occlusion du follicule [71, 76]. La dilatation progressive du follicule serait suivie d'une rupture avec libération dans le derme de son contenu, composé de sébum, bactéries, débris pilaires, kératinocytes et kératine (Figures 1.2 et 1.3) [72, 75]. La rupture du follicule pileux déclencherait une réaction inflammatoire de type réaction à corps étranger liée aux débris de kératine relargués dans le derme [75]. L'implication des glandes apocrines semble être secondaire à l'extension de l'inflammation, puisque l'apocrinite isolée est exceptionnellement observée [66, 71].

Les travaux de Danby *et al.* suggèrent l'existence d'une fragilité de la jonction pilo-sébacée chez les malades atteints d'HS, ce qui pourrait favoriser la libération de fibres de kératine dans le derme [77].

L'origine des fistules épithélialisées caractéristiques de l'HS sévère n'est pas claire. Ces fistules pourraient survenir suite au relargage de cellules souches épidermiques dans le tissu dermique [66, 75].

1.8.2 Facteurs génétiques

Environ 30 % des malades rapportent l'existence de sujets apparentés présentant des symptômes similaires, ce qui suggère la participation de facteurs génétiques dans l'HS [34]. Dans les formes familiales d'HS, la maladie est transmise selon le mode autosomique dominant [10, 78]. Cette proportion est peut-être sous-estimée en raison de l'hétérogénéité clinique de la maladie, du défaut de diagnostic de l'HS, de l'âge variable du début de la maladie et du fait que de nombreux patients tentent de masquer leurs symptômes [79].

Par ailleurs, la surreprésentation féminine chez les malades évoque l'influence de facteurs hormonaux ou la participation de gènes situés sur le chromosome X [10].

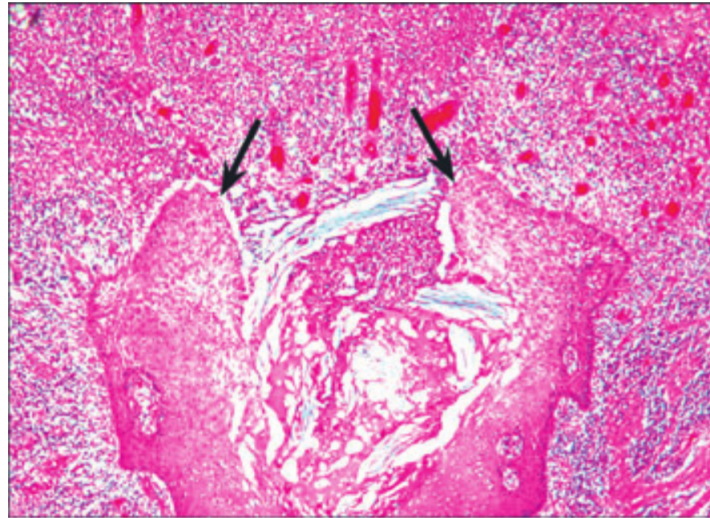


Figure 1.2 – Follicule pileux rompu. Inflammation périfolliculaire sévère au niveau de la zone de rupture (Fismen *et al.* [72]).

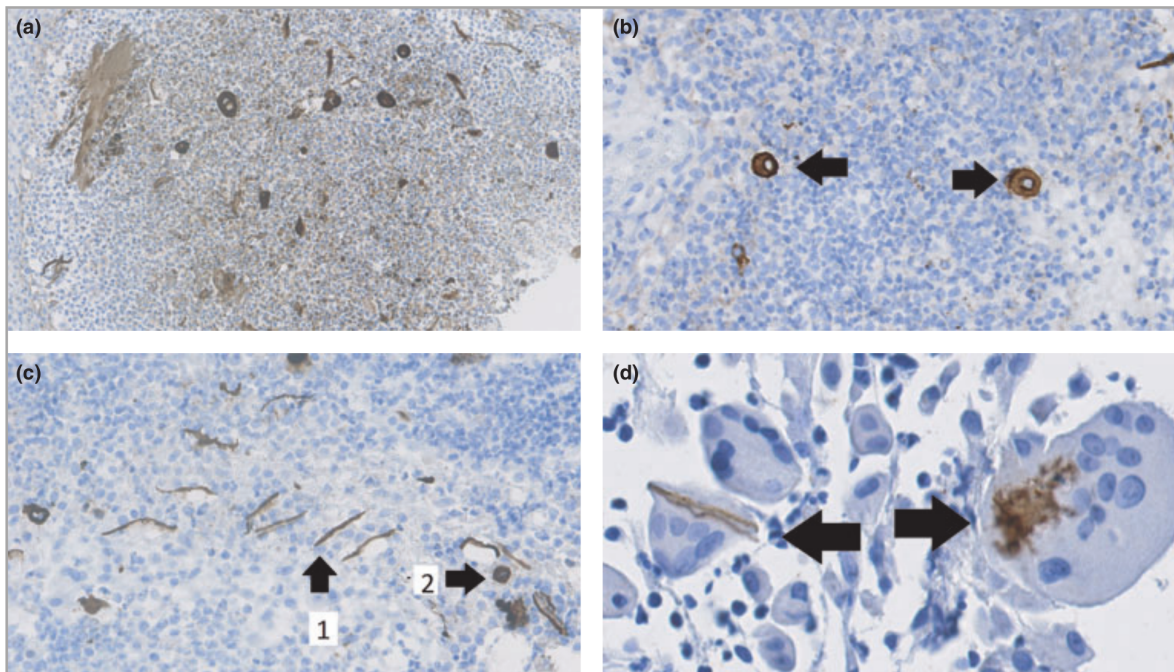


Figure 1.3 – Expression et distribution de la kératine dans les lésions d'hydrosadénite suppurée (van der Zee *et al.*). (a) Fibres de kératine et kératinocytes détachés isolés (marquage brun) dans un abcès de lésions chroniques d'HS. (b) Kératinocytes détachés isolés dans le derme (flèches) dans une lésion chronique d'HS. (c) Fibres de kératine libre (flèche 1) et kératinocytes détachés (flèche 2) dans le derme dans une lésion précoce. (d) Fibres de kératine phagocytées et résidus de kératine dans des cellules géantes multinucléées, dans une lésion précoce (indiqué par des flèches) [75].

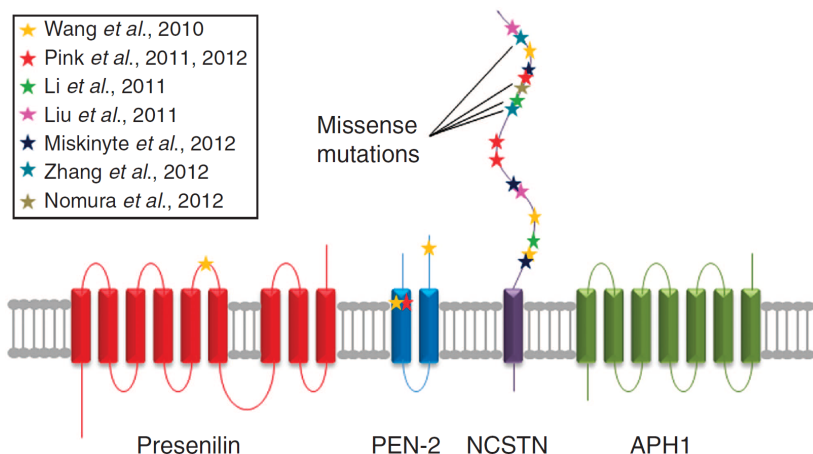


Figure 1.4 – Localisation des mutations identifiées dans le complexe γ -sécrétase (Pink *et al.*) [90].

Il y a une quinzaine d'années, une première étude génétique de l'HS a recherché sans succès une association entre la maladie et les phénotypes HLA-A, HLA-B et HLA-DR des malades [80]. Une étude de liaison menée dans une famille chinoise a ensuite mis en évidence une association entre l'HS et une région de 73 Mb située sur le locus 1p21.1-1q25.3 du chromosome 1 et correspondant à 900 gènes environ [81]. Deux autres loci (6q25.1-25.2 et 9p12-p13.11) ont été proposés [82], mais non confirmés à ce jour.

En 2010, Wang *et al.* ont identifié dans des familles de malades chinoises des mutations dans les gènes *PSENE2* (*presenilin enhancer 2*), *PSEN1* (préséniline) et *NCSTN* (nicastatine) codant le complexe γ -sécrétase [83] (Figure 1.4). Ces mutations se transmettaient sur un mode autosomique dominant, avec une pénétrance complète malgré l'hétérogénéité clinique de la maladie. Aucune de ces mutations n'avait été retrouvée dans 200 familles saines [83]. D'autres mutations ont été identifiées dans ces 3 mêmes gènes dans d'autres familles chinoises [79, 84, 85, 86], japonaises [87] et européennes [88, 89] dans les années qui ont suivi.

Début 2014, un total de 21 mutations des gènes *NCSTN*, *PSENE2* et *PSEN1* avaient été rapportées dans le monde [87], avec une localisation prépondérante sur la portion du gène *NCSTN* codant l'ectodomaine de la nicastrine [55, 90]. Les gènes codant les autres protéines du complexe γ -sécrétase ne semblent pas impliqués dans l'HS.

Les conséquences des mutations associées à l'HS sont encore mal comprises. Néanmoins, quelques données suggèrent un rôle de la voie Notch- γ -sécrétase dans l'HS. Cette voie est impliquée dans l'homéostasie du follicule pileux [91].

Les mutations décrites dans les gènes de la γ -sécrétase ont été identifiées dans des familles de malades présentant des formes atypiques d'HS. Elles n'ont été retrouvées que chez une faible proportion des sujets étudiés (3/48 dans la série de Pink *et al.*, par exemple) [55, 92], suggérant l'implication d'autres gènes dans la maladie. Cette

hypothèse d'une maladie multigénique est renforcée par l'observation de Nomura *et al.* qui ont récemment signalé qu'une mutation isolée du gène *NCSTN* pourrait être insuffisante pour induire le développement de la maladie [87].

Parmi les autres voies de signalisation susceptibles de jouer un rôle dans l'HS, la voie Hedgehog, impliquée dans la régulation des cellules souches, le développement du follicule pileux et des glandes sébacées et dans certains cancers cutanés, a été explorée chez 34 malades [93]. Aucune mutation n'a été mise en évidence.

Enfin, des gènes impliqués dans l'immunité innée pourraient aussi être impliqués dans l'HS. Giatrakos *et al.* ont en effet montré sur une série de 139 patients que 2 haplotypes du gène codant la sous-unité IL-12R β 1 du récepteur à l'IL-12 étaient associés, pour l'un avec un risque plus élevé de présenter des lésions de stade 3 de Hurley et un plus grand nombre de lésions, et pour l'autre avec un début plus tardif de la maladie [94]. Récemment, des polymorphismes génétiques dans la région du promoteur du gène codant le TNF α chez des malades ont été liés à la sévérité de l'HS et à la réponse à un traitement par anti-TNF [95].

Nous reviendrons plus loin sur la participation de facteurs dysimmunitaires dans l'HS.

1.8.3 Facteurs hormonaux

La participation de facteurs hormonaux est suggérée par plusieurs éléments : la prépondérance féminine [8], la recrudescence des poussées en période prémenstruelle chez 57 % des patientes [96], la réduction de la fréquence des poussées après la ménopause [8], l'association avec un hirsutisme ou le syndrome des ovaires polykystiques rapportée par certains auteurs [97, 98].

Cependant, les signes de virilisation sont rarement observés dans l'HS et l'efficacité des anti-androgènes est très modérée [9]. Les seules différences hormonales significatives retrouvées entre les sérums de malades et de témoins étaient une élévation de l'index d'androgènes libres chez les malades [99]. Cette élévation est attribuée à une diminution de la *Sex-Hormon-Binding Globulin*, elle-même dépendante du poids [99]. L'hyperandrogénisme observé dans l'HS pourrait donc être expliqué par l'IMC habituellement élevé des patients [9].

1.8.4 Facteurs immunitaires

Plusieurs arguments sont en faveur d'un dysfonctionnement immunitaire dans l'HS : la diminution de la sévérité clinique des lésions sous anti *Tumour Necrosis Factor* - α (TNF α) chez certains patients, l'association fréquente de l'HS avec des arthrites inflammatoires ou avec des pathologies liées à une réponse aberrante de l'hôte vis-à-vis de sa flore digestive (maladie de Crohn)[58, 100]. Plusieurs voies de l'immunité innée ont été explorées.

Les fonctions leucocytaires ont été étudiées par Ginder *et al.*. Ils ont observé un défaut de bactéricidie des leucocytes associé à une diminution de la production de GMP cyclique intracellulaire chez un individu [101]. Ce résultat est controversé puisqu'aucune modification de la bactéricidie et des fonctions chimiotactiques et phagocytaires des granulocytes de 7 malades n'a été mise en évidence dans une autre étude [102].

Lapins *et al.* ont observé une surproduction de radicaux libres après stimulation des polynucléaires neutrophiles par le myristate acétate de phorbol chez 15 femmes atteintes d'HS [103]. L'étude de cette voie n'a pas été poursuivie.

Aucun déficit de l'immunité humorale n'a été retrouvé chez les 7 sujets étudiés par Dvorak *et al.* [102]. La voie du complément ne semblait pas altérée chez 6 autres patients [104].

De récentes études ont retrouvé des taux anormalement élevés de certains peptides antimicrobiens (en particulier *cathelicidin*, *psoriasin*, *human β -defensin 1, 2 et 3*) au sein des lésions d'HS [105, 106].

Plusieurs études rapportent une surproduction de certaines cytokines. Matusiak *et al.* ont mesuré des taux sériques de TNF α plus élevés chez les malades atteints d'HS que chez des témoins sains, comme cela a été montré dans d'autres maladies cutanées (psoriasis, pemphigus vulgaire et bulleux, lichen plan) [107]. Cette production exacerbée serait indépendante de l'ancienneté, du stade et de la sévérité de la maladie, du nombre de lésions, du sexe, de l'association avec un diabète ou de la forme familiale ou sporadique de la maladie [107]. Elle a aussi été observée au sein des lésions. Van der Zee *et al.* ont récemment décrit une élévation de cytokines pro-inflammatoires (IL-1 β , TNF α et IL-10) au sein des lésions d'HS, ainsi que dans la peau périlésionnelle, en comparaison avec des peaux de témoins sains et des lésions de psoriasis [108]. Le niveau d'expression de ces cytokines était corrélé avec la sévérité de la maladie. Les concentrations d'IL-2, IL-4, IL-5 et interféron- γ étaient à peine détectables dans les lésions d'HS. La production de cytokines observée au sein des lésions ne correspond donc à aucun des profils immunologiques caractérisés (Th1, Th2, Th17, Th22) [75].

Les *Toll-like Receptors* (TLR) sont des récepteurs transmembranaires qui reconnaissent des motifs moléculaires spécifiques d'agents pathogènes (*Pathogen Recognition Receptors*, PRR). Deux TLR ont été étudiés dans l'HS. Hunger *et al.* ont montré une

élévation de l'expression du TLR2 (récepteur reconnaissant l'acide lipotéichoïque de la paroi des bactéries à Gram positif, des bactéries à Gram négatif à lipopolysaccharide atypique, ainsi que des mycobactéries, champignons et virus) des macrophages et cellules dendritiques infiltrant le derme des régions lésées [109]. Le polymorphisme du gène codant le TLR-4, impliqué dans la reconnaissance de bactéries à gram négatif, a été étudié chez des malades atteints d'HS. Les différents allèles de ce gène ne semblent associés ni à la survenue de la maladie, ni à sa sévérité, ni à son évolution sous traitement [95].

Enfin, la fréquente association de l'HS avec la maladie de Crohn a motivé la recherche de mutations de la voie CARD15/NOD2 qui peuvent être associées à cette maladie inflammatoire [110]. Ces mutations n'ont pas été retrouvées chez les malades atteints d'HS [111].

Les études citées ci-dessus sont le plus souvent descriptives et sont encore insuffisantes pour comprendre les mécanismes de l'inflammation dans l'HS. Il apparaît notamment difficile de déterminer si les modifications observées dans la production de cytokines et de peptides antimicrobiens précèdent l'apparition des lésions ou si elles leur sont secondaires.

Cependant, l'association de polymorphismes génétiques du promoteur du gène codant le TNF α [95] et du gène codant l'IL-12R β 1 [94] avec la survenue, la sévérité ou l'évolution de l'HS sous-traitement suggèrent que des anomalies primitives de l'immunité pourraient être en cause dans l'HS chez certains malades.

1.8.5 Facteurs infectieux

La présentation de l'HS (abcès et lésions suppurées) suggère une participation infectieuse à l'expression clinique de la maladie.

Cependant, la dizaine de travaux réalisés visant à identifier les germes présents dans les lésions d'HS n'a pas permis d'identifier de pathogène(s) systématiquement associé(s) à ces lésions (Tableau 1.3). Ces études retrouvent une grande variété d'espèces bactériennes, dont des germes commensaux de la flore cutanée (des staphylocoques à coagulase négative [112, 113, 114, 115, 116], des corynébactéries [112, 114, 115, 116] et des streptocoques [32, 113, 116, 117, 118] et *Staphylococcus aureus* [113, 117, 118, 119]). La présence de germes anaérobies est parfois rapportée [112, 114, 117, 118, 119, 120]. Le grand nombre d'espèces isolées, l'absence de prédominance évidente et l'hétérogénéité des résultats de ces études ont été considérés comme des arguments en faveur d'une colonisation ou d'une surinfection bactérienne de lésions inflammatoires primitivement non infectieuses [2].

L'absence d'efficacité ou le rôle brièvement suspensif des antibiotiques en cures courtes (pénicilline M, pristinaamycine, acide fusidique, tétracyclines, etc.) ont longtemps été jugés comme des éléments supplémentaires en défaveur de l'existence de facteurs

infectieux dans les manifestations cliniques inflammatoires de l'HS [37].

L'HS est donc considérée comme une maladie non primitivement infectieuse [5] dans laquelle le rôle des agents infectieux serait très secondaire, limité à la colonisation ou la surinfection de lésions inflammatoires préexistantes [2].

NP : Non précisé – Ø : Pas de culture – AÉ : Culture aérobie – ANA : Culture anaérobie

^a Nombre non précisé.

^b Vraisemblablement 2 ou 3.

^c Considérés comme pathogènes.

^d Considérés comme contaminants.

^e Stade 1 : 1 patient ; Stade 2 : 7 patients ; Stade 3 : 3 patients (probable erreur des auteurs).

^f Mise en évidence des genres et espèces suivants : *Staphylococcus spp.*, *Propionibacterium acnes*, *Propionibacterium granulosum* et *Malassezia spp.*

Table 1.3 – Microbiologie de l'hidrosadénite suppurée.

Auteurs	Bactéries détectées	Sites lésionnels	Nombre de patients / nombre de lésions	Méthodologie	Culture anaérobie	Durée de culture	Stades de Hurley
Leach et al. [119]	<ul style="list-style-type: none"> <i>S. aureus</i> Bactéries anaérobies Streptocoques du groupe milleri 	Aisselles	52 abcès axillaires dont des abcès d'HS ^g –	Contenant stérile ou Écouvillon	Oui	NP	NP
Brenner and Loo-kingbill et al. [120]	<ul style="list-style-type: none"> <i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Bacteroides melaninogenicus</i> 	Péri-rectal, inguinal et axillaire	2/ –	Aspiration à l'aiguille	Oui	NP	NP ^b
Hight et al. [32]	<ul style="list-style-type: none"> Streptocoques du groupe milleri 	Périnée	3/ –	NP	NP	NP	NP ^b
Hight et al. [117]	<ul style="list-style-type: none"> <i>S. milleri</i> <i>S. aureus</i> Streptocoques anaérobies <i>Bacteroides spp.</i> 	Périnée	32/181	Écouvillon puis transfert dans milieu de Stuart	Oui	AÉ : 3 — ANA : 5	NP
Finegold et al. [112]	<ul style="list-style-type: none"> <i>Prevotella bivia</i> <i>Prevotella melaninogenica</i> <i>Bilophila wadsworthia</i>^c Staphylocoques à coagulase négative Corynébactéries^d 	Axillaire	1/ –	Excision chirurgicale puis Drainage	Oui	NP	2 et 3
Bendahan et al. [121]	<ul style="list-style-type: none"> <i>Chlamydiae trachomatis</i> 	Périnée	7/ –	Sérologie et immunofluorescence directe	Non	Ø	NP
Jemec et al. [113]	<ul style="list-style-type: none"> Lésions stériles dans 50 % des cas <i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. hominis</i> Streptocoques du groupe milleri 	Aisselles, plis inguinaux, seins et fesses	41/41	Aspiration à l'aiguille ou Aspiration après injection-aspiration de sérum physiologique	Oui	6	NP

Suite page suivante

Table 1.3 – Suite de la page précédente

Auteurs	Bactéries détectées	Sites lésionnels	Nombre de patients / nombre de lésions	Méthodologie	Culture anaérobie	Durée de culture (jours)	Stades de Hurley
Brook et al. [118]	<ul style="list-style-type: none"> • <i>S. aureus</i> • <i>S. pyogenes</i> • <i>P. aeruginosa</i> • <i>Peptostreptococcus</i> spp. • Streptocoques microaérophiles • <i>Fusobacterium</i> spp. • <i>Bacteroides</i> spp. 	Aisselles	-/17	Ponction à l'aiguille et Aspiration ou prélèvement du pus sur écouvillon	Oui	AÉ : 2 ANA : 5	NP
Lapins et al. [114]	<ul style="list-style-type: none"> • <i>S. aureus</i> • Staphylocoques à coagulase négative • Entérocoques • <i>S. agalactiae</i> • Corynébactéries • Entérobactéries • <i>Peptostreptococcus</i> spp. • <i>Propionibacterium acnes</i> • Streptocoques microaérophiles • Lactobacilles • <i>Bacteroides</i> spp. • <i>Prevotella</i> spp. 	Aisselles et périnée	25/25	Laser CO ₂	Oui	AÉ : 7 ANA : 5	2
Sartorius et al. [115]	<ul style="list-style-type: none"> • Staphylocoques à coagulase négative • <i>Corynebacterium</i> spp. • Streptocoques α-hémolytiques • Streptocoques anaérobies 	Aisselles (5), plis inguinaux (5)	10/10	Apposition de gélose sur la surface cutanée et Biopsies	Oui	NP	1, 2 et 3 ^e
Matusiak et al. [116]	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Staphylococcus epidermidis</i> • <i>Proteus mirabilis</i> • <i>Staphylococcus aureus</i> • <i>Enterocoque faecalis</i> • Entérobactéries • <i>Streptococcus agalactiae</i> • Streptocoques du groupe C • <i>Corynebacterium</i> spp. • <i>Propionibacterium acnes</i> • <i>Streptococcus bovis</i> • <i>Pseudomonas aeruginosa</i> • <i>Finegoldia magna</i> • <i>Streptococcus constellatus</i> • <i>Staphylococcus lugdunensis</i> 	NP	28/-	Écouvillonnage du pus après expression	Oui	NP	1, 2 et 3

1.9 Traitements

Sa physiopathologie étant inconnue, il n'existe actuellement pas de traitement médical standardisé de l'HS. Dans les formes les plus légères, la prise en charge repose sur l'association de traitements médicaux empiriques et de traitements chirurgicaux. Des traitements chirurgicaux radicaux peuvent être nécessaires dans les formes sévères. L'association fréquente avec d'autres maladies peut compliquer la prise en charge.

De nombreuses approches thérapeutiques ont été expérimentées. Seules celles ayant démontré leur efficacité sur un grand nombre de sujets seront détaillées ci-dessous. Les autres sont regroupées dans le tableau 1.5.

1.9.1 Traitements chirurgicaux

Incision chirurgicale

L'incision chirurgicale est le traitement symptomatique de référence de l'abcès fluctuant. Son objectif est uniquement d'évacuer la collection de pus pour soulager la douleur générée par la mise en tension des tissus et non de retirer la totalité de la lésion.

Après évacuation de l'abcès, une mèche est généralement mise en place. Elle est changée à domicile à plusieurs reprises pendant les quelques jours suivant l'intervention [9]. Les soins de méchage très douloureux et le taux de récurrence élevé après incision limitent le recours des malades à cette technique chirurgicale [9].

Exérèse chirurgicale

L'objectif de l'exérèse chirurgicale est de retirer la totalité d'une zone anatomique lésée, en vue de supprimer tout risque de récurrence dans la zone concernée [9]. Elle s'adresse aux patients porteurs de lésions sévères étendues et invalidantes, ainsi qu'à certaines formes localisées récidivantes. L'excision doit être large et inclure toute la zone lésée pour limiter le risque de récurrence. En fonction de l'expérience du chirurgien et du site opéré, ce risque varierait entre 0 et 50 % [122].

Plusieurs éléments peuvent aider le chirurgien au cours de l'intervention : l'imagerie (échographie ou IRM de la zone concernée) [35, 123], la cartographie peropératoire des fistules au bleu de méthylène ou une antibiothérapie durant le mois qui précède la chirurgie [9]. Cette dernière réduit l'inflammation périlésionnelle ce qui permet de mieux distinguer les zones pathologiques des zones saines. La cicatrisation dirigée ou le recours à une greffe de peau s'avèrent parfois nécessaires.

Lorsque les lésions d'HS sont localisées dans la région périanale, une colostomie de décharge est souvent réalisée pour faciliter la guérison de la zone opérée.

La chirurgie ne prévient pas la survenue ultérieure de lésions dans un autre site jusque là indemne, ce qui surviendrait chez un quart des patients [122].

L'exérèse chirurgicale est considérée comme le traitement de référence et le traitement le plus efficace de la maladie [33]. Cependant, peu de patients y ont recours. Elle est en effet très lourde et délabrante [124]. Dans une série française sur des patients ayant été opérés, 32 % des femmes et 9 % des hommes jugeaient l'exérèse chirurgicale « énormément éprouvante » [125].

1.9.2 Antibiotiques

Antibiothérapie locale

Les antibiotiques par voie locale (acide fucidique, clindamycine, métronidazole) sont fréquemment prescrits [9, 126]. Cependant cette pratique est mal évaluée et son intérêt semble limité [5]. Seule une étude datant de la fin des années 90 comparait la clindamycine topique (2 applications par jour de phosphate de clindamycine 1 %) avec la tétracycline (500 mg×2/jour) par voie orale (Jemec *et al.*, tableau 1.4) [127]. L'efficacité des deux traitements était médiocre et aucune différence significative n'était observée entre les deux groupes après 3 mois de traitement.

Antibiothérapie systémique de courte durée

L'administration d'antibiotiques par voie orale dès l'apparition des poussées de l'HS a été proposée par Revuz *et al.* avec pour objectif d'obtenir la régression des lésions et de raccourcir la période douloureuse [9]. L'amoxicilline, l'orbénine, la clindamycine, ou l'association amoxicilline-acide clavulanique ont été proposés dans cette indication [9]. L'efficacité de cette stratégie n'a pas été évaluée. Elle ne serait efficace que si l'administration de l'antibiotique est extrêmement précoce [9]. Elle pourrait être intéressante chez les patients ne présentant qu'un ou quelques nodules par an et disposés à porter en permanence des antibiotiques sur eux.

Antibiothérapie systémique prolongée à large spectre

L'emploi d'associations d'antibiotiques en cures longues a été initialement proposé par Mendonça *et al.* en 2006 (Mendonça *et al.*, tableau 1.4) [128]. Par homologie avec les molécules récemment employées avec succès chez des patients ayant une cellulite disséquante du scalp [129], les auteurs ont proposé à 14 patients atteints d'HS réfractaire une cure de 10 semaines d'une association rifampicine (300 mg×2/jour)-clindamycine (300 mg×2/jour). Huit des patients étaient en rémission complète durable (1 à 4 ans) après une seule cure.

Par la suite, l'intérêt de cette association a été confirmée dans une étude rétrospective de cohorte de 116 patients, dont 70 ont pu être suivis pendant 10 semaines (Gener *et al.*, tableau 1.4) [130]. 8 des 70 malades étaient en rémission complète à l'issue du traitement. Les paramètres mesurés dans cette étude (score de Sartorius, stade de Hurley des lésions, score de douleur mesuré sur un échelle visuelle analogique, nombre de jours avec suppuration ou douleurs par mois, score de qualité de vie (Skindex-France)) diminuaient de façon significative [130]. Des effets secondaires modérés, à type de nausées, diarrhée et douleur abdominale étaient constatés chez 10 des 70 patients suivis, nécessitant une interruption du traitement dans 6 cas.

Dans une autre série publiée à la même période, 82% des malades répondaient à cette bithérapie (van der Zee *et al.*, tableau 1.4) [131]. Les sujets non-répondeurs étaient les patients les plus sévères et une rechute survenait chez 62% des malades significativement améliorés, avec un délai médian de rechute de 5 mois [131].

Plus récemment, une stratégie de traitement basée sur l'association rifampicine-moxifloxacine-flagyl a été évaluée dans notre centre sur une série de 30 patients consécutifs de sévérité variable [132] (Join-Lambert *et al.*, tableau 1.4. 57% des malades étaient en rémission complète (absence de lésions actives sur deux visites consécutives) à l'issue du traitement, avec des taux de réponse plus élevés chez les malades de stade 1 (100%) et de stade 2 (80%) que chez les malades de stade 3 (17%) [132]. Enfin, l'ertapénème, administré en monothérapie durant 6 semaines à 30 sujets de stades 2 et 3, a permis d'obtenir une réduction de moitié du score de Sartorius et la rémission complète de 64%, 23% et 0% des lésions de stade 1, 2 et 3, respectivement (Join-Lambert *et al.*, soumis, tableau 1.4.

Au total, une antibiothérapie à large spectre administrée pendant une longue durée semble améliorer très nettement la sévérité de l'HS et permettrait d'induire une rémission clinique des lésions inflammatoires dans les formes les moins sévères et une rémission partielle des lésions de stade 3. Par contre, elle n'empêcherait pas la survenue de rechute à distance de certains sites lésionnels. Les rechutes répondent habituellement à la reprise du traitement [132].

Des essais prospectifs contrôlés sont nécessaires pour confirmer ces données.

Table 1.4 – Traitements antibiotiques dans l'HS.

Auteurs	Type d'étude	Nombre de patients	Stade de Hurley	Modalités de traitement	Durée de suivi	Modalités d'évaluation	Résultats	Effets secondaires
Clemmensen et al. [126]	Randomisée contrôlée	27	NP (Hurley 1 et 2 vraisemblablement)	Clindamycine topique 2 applications/jour	3 mois	Auto-évaluation Nombre de papules, pustules et nodules	Supériorité de la clindamycine sur le placebo	Brûlure transitoire après application
Jemec et al. [127]	Randomisée contrôlée	46	1 et 2	Clindamycine 1 % topique ou Tétracycline 1 g/jour PO	3 mois	EVA : Évaluation mensuelle globale par malade et clinicien + Évaluation écoulément Nombre d'abcès et nodules	Pas de différence significative entre les deux traitements	NP
Mendonça et al. [128]	Série de cas rétrospective	14	NP	Clindamycine PO 300 mg x 2/jour Rifampicine PO 300 mg x 2/jour	10 semaines	NP	RC durable (1 à 4 ans) (8 patients)	Diarrhée
Gener et al. [130]	Série de cas rétrospective	116 dont 70 suivis 10 semaines	1 (51) 2 (57) 3 (8)	Clindamycine 600 mg/jour Rifampicine 600 mg/jour	10 semaines	Sartorius et Hurley EVA douleur et suppuration Nombre de jours de douleur Skindex-France	Diminution du score de Sartorius moyen (29 → 14,5) Diminution d'autres paramètres	Troubles digestifs (14%)
Van der zee et al. [131]	Série de cas rétrospective	34	1 (4) 2 (20) 3 (10)	Clindamycine et rifampicine (5 dosages différents)	Quelques semaines	Évaluation globale par clinicien RC : disparition complète des lésions ou amélioration de plus de 75 % par rapport aux valeurs initiales RP : amélioration de moins de 75 %	Troubles digestifs, glossodynie, candidose vaginale, vertiges (38%)	

Suite page suivante

Table 1.4 – Suite de la page précédente

Auteur	Type d'étude	Nombre de patients	Stade de Hurley	Modalités de traitement	Durée de suivi	Modalités d'évaluation	Résultats	Effets secondaires
Join-Lambert et al. [132]	Etude de cohorte	28	1 (6) 2 (10) 3 (12)	Induction par ceftriaxone 1 g/jour IV et metronidazole 500 mg×3/jour PO pendant 15 jour pour la moitié des patients Puis rifampicine 10 mg/kg/jour, moxifloxacine 400 mg/jour, metronidazole 500 mg×3/jour pendant 6 semaines (4 semaines pour les patients ayant reçu ceftriaxone) Puis rifampicine-moxifloxacine jusque 6 semaines après RC Puis relais par bactrim ou cyclines	1 à 16 mois	Stade de Hurley RC : absence de lésion active sur 2 visites consécutives RP : réduction du stade de Hurley ou diminution du nombre de lésion sur 2 visites consécutives	RC : 57 % des patients (stade 1 : 6/6 ; stade 2 : 8/10 ; stade 3 : 2/12) RP : 43 % des patients (stade 2 : 2/10 ; stade 3 : 10/12)	Troubles digestifs (64%)
Bettoli et al. [134]	Série de cas prospective	23	NP	Clindamycine 600 mg/jour Rifampicine 600 mg/jour	10 semaines	Sartorius Nombre d'exacerbations pendant la période de traitement par rapport aux 3 mois précédents	Réduction du Sartorius de 45% Réduction du nombre d'exacerbations de 60 %	Troubles digestifs
Join-Lambert et al., soumis [133]	Etude de cohorte	30	2 (18) 3 (12)	Ertapénème 1 g/jour	6 semaines	Sartorius EVA douleur, écoulement purulent et handicap quotidien CRP, Leucocytes RC : absence d'inflammation dans une région lésée	Diminution du Sartorius (48 ± 21 → 23 ± 15) RC : 64% des lésions de stade 1, 23% des lésions de stade 2, 0% des lésions de stade 3	Candidose muqueuse (8/30) Troubles digestifs (6/30)

1.9.3 Biothérapies

Le *Tumour Necrosis Factor- α* (TNF α) est une cytokine pro-inflammatoire sécrétée par de nombreux types de cellules, principalement les monocytes et macrophages.

Les traitements anti-TNF α sont utilisés depuis plusieurs années dans le traitement des maladies rhumatismales, telles que la polyarthrite rhumatoïde, et des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin comme la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique [135]. Leur efficacité dans l'HS a été rapportée en 2001 chez un patient traité par infliximab pour une maladie de Crohn, ce qui a suscité un intérêt pour cette stratégie de traitement [136].

Cependant, très peu d'études randomisées et contrôlées ont évalué l'efficacité des anti-TNF α dans l'HS [135]. La plupart des données publiées reposent sur de petites séries de cas dans lesquelles les modalités d'évaluation des traitements ne sont pas homogènes [135, 137]. Le pourcentage de patients présentant une amélioration de leurs symptômes sous traitement avoisinerait les 70 à 80 % [135]. Cependant, la rémission complète des lésions est rarement obtenue [138]. Une rechute survient chez 20 à 60 % des malades après arrêt du traitement, d'où la nécessité d'un traitement à vie [137, 139]. Un échappement au traitement peut être observé au cours du temps [135, 140]. Enfin, une aggravation de la maladie peut survenir sous traitement [138, 141].

Plusieurs molécules anti-TNF α ont été étudiées : l'adalimumab (Humira), anticorps monoclonal humain liant le TNF soluble et membranaire, l'infliximab (Remicade), anticorps chimérique (région constante dérivée des immunoglobulines humaines et région variable dérivée des immunoglobulines de souris) et l'etanercept (Enbrel), inhibiteur compétitif de la liaison du TNF α à son récepteur. Elles ne semblent pas équivalentes en terme d'efficacité. L'etanercept aurait un bénéfice modeste comparé à l'adalimumab et à l'infliximab [135, 142, 143].

Bien qu'il n'existe pas d'étude prospective comparant l'efficacité de ces deux molécules, il semblerait que l'infliximab soit plus efficace que l'adalimumab [144], notamment chez les patients dont la composant inflammatoire est prédominante [137]. La posologie optimale de ces molécules dans l'HS n'a pas été déterminée [140].

La tolérance de ces molécules est généralement bonne en dehors de manifestations allergiques ou de réactions locales au point d'injection [135, 137]. Des infections sévères ont été rapportées [135, 137]. D'autres effets secondaires, tels que la réactivation d'une tuberculose latente, un lupus induit ou un syndrome lymphoprolifératif peuvent être attendus avec l'usage prolongé de ces molécules [142].

Les anti-TNF peuvent donc améliorer la qualité de vie de certains patients atteints d'HS. Leur usage est habituellement réservé aux malades de stades 2 et 3 ne répondant pas aux autres alternatives thérapeutiques et souvent en combinaison avec d'autres traitements, en particulier des antibiotiques [137].

1.9.4 Autres approches thérapeutiques médicales expérimentées ou envisagées

Un grand nombre d'autres approches thérapeutiques visant à traiter l'HS ont été envisagées en fonction des hypothèses physiopathologiques successivement émises et de l'évolution des thérapeutiques à disposition des prescripteurs. Les principales approches envisagées sont énumérées ci-dessous :

- les techniques visant à détruire les lésions : radiothérapie [145], laser [146, 147], cryothérapie [148], radio-fréquence non ablativité [149], thérapie photodynamique [150, 151]
- les antiandrogènes : acetate de ciproterone [97, 152], spironolactone [153], finastéride [154, 155, 156]
- les rétinoïdes : isotrétinoïne [157, 158], acitrétine [159, 160]
- les anti-inflammatoires : corticoïdes intralésionnels [50, 100, 153, 161], corticoïdes par voie systémique [50, 162]
- les immunosuppresseurs : méthotrexate [163], ciclosporine [48, 100, 164]
- les immunothérapies autres que les anti-TNF : anti-IL1 [165, 166, 167], anti-IL12 et anti-IL23 [168]
- la colchicine [169]
- autres : zinc [170], régime alimentaire sans levure de bière [171], la metformine [61, 172], immunoglobulines [49, 173], toxine botulique [174]

A titre d'exemple, certaines sont détaillées dans le tableau 1.5.

L'efficacité de ces approches est difficile à évaluer. Pour la majorité de ces stratégies thérapeutiques, très peu de cas ont été rapportés (Tableau 1.5). La sévérité clinique des malades n'est pas toujours précisée. Les modalités d'administration des molécules (posologie et durée de traitement) ne sont pas identiques d'un malade à l'autre. Les modalités d'évaluation de l'efficacité ne sont pas standardisées. L'adjonction d'autres molécules au traitement (souvent des antibiotiques) rend difficile l'interprétation de l'évolution des lésions sous traitement. La durée de suivi des malades après traitement est souvent trop courte pour évaluer le bénéfice à long terme d'une molécule. Enfin, une stratégie thérapeutique efficace chez un patient donné peut s'avérer totalement inefficace chez un autre patient [9]. Globalement, la plupart de ces approches ne semblent pas entraîner la disparition complète des lésions. La lourdeur de certains de ces traitements et leurs effets secondaires sont parfois importants au regard du bénéfice clinique pour le malade. Enfin, un succès inattendu est plus fréquemment publié qu'une succession d'échecs. Les cas isolés de succès thérapeutique rapportés dans la littérature pourraient correspondre à des cas exceptionnels.

Table 1.5 – Autres approches thérapeutiques proposées dans l'hidrosadénite suppurée.

Auteurs	Traitement	Nombre de malades	Sévérité clinique	Modalités d'administration	Durée de traitement	Modalités d'évaluation	Efficacité	Effets secondaires
Bong <i>et al.</i> [148]	Cryothérapie	10	Vraisemblablement Hurlley 1	–	–	Auto-évaluation	Amélioration marquée : 4 Amélioration : 4 Pas d'amélioration : 2	Douleur, ulcération et infections locales
Pagliariello <i>et al.</i> [175]	Cryoinsufflation	2	Hurley 2 : 1 Hurley 3 : 1	Spray d'azote liquide dans les fistules	1 à 3 séances par mois	–	Cicatrisation des lésions	Douleur Malaise vagal
Shareef <i>et al.</i> [176]	Bains de psoralène et UVA	13	HS résistante aux traitements	15 minutes dans 150 l d'eau additionnée de 30 ml de 8-méthoxypsoralène à 1,2% Exposition aux UVA	25 (3 à 57) cures en moyenne	–	Régression des lésions : 5/13 Régression modérée : 4/13 Pas de régression : 4/13	Érythème Claustrophobie
Rodriguez-Prieto [151]	Thérapie photodynamique ^a	3	Vraisemblablement Hurlley 2 ou 3	Injection d'acide 5-aminolévulinique à 1% Irradiation au laser (630 nm)	–	–	Amélioration clinique	–
Doménech <i>et al.</i> [156]	Finastéride	1	Atteinte de la face	5 mg/jour	1 an	–	Amélioration clinique	–
Boer <i>et al.</i> [159]	Acitretine	12	Hurley 2 et 3	0,59 mg/jour en moyenne	9 à 12 mois	PGA, EVA RP : amélioration clinique <75% par rapport aux scores initiaux RC : régression complète ou amélioration >75%.	RC : 9/12 RP : 3/12	Chéilite, dermatite, perte de cheveux, hypertrichose, prurit, photosensibilité, dépression, fatigue, céphalées, acouphènes
Matusiak <i>et al.</i> [160]	Acitretine	17	Hurley 1 : 2 Hurley 2 : 8 Hurley 3 : 7	0,5 à 0,6 mg/jour	9 mois	HSSI, DLQI, Hurlley, PGA Réponse au traitement : diminution de l'HSSI d'au moins 50% après 6 mois de traitement	8/17 patients répondeurs Rechute 2 à 8 mois après la fin du traitement chez 7/8	Dermatite, rétinite, perte de cheveux

Suite page suivante

Table 1.1.5 – Suite de la page précédente

Auteurs	Traitement	Nombre de malades	Sévérité clinique	Modalités d'administration	Durée de traitement	Modalités d'évaluation	Efficacité	Effets secondaires
Soria <i>et al.</i> [158]	Isotretinoïne	88	–	–	–	Autoévaluation : Amélioration/pas d'effet/détérioration	Amélioration : 16,1 % Pas d'effet : 77 % Détérioration : 6,9 %	–
Jemec <i>et al.</i> [163]	Méthotrexate	3	HS résistante aux traitements	12,5 mg ou 15 mg par semaine	6 semaines, 4 mois ou 6 mois	PGA et auto-évaluation : fréquence des éruptions et sévérité de l'inflammation	Aspect et fréquence des lésions inchangés	–
Bianchi <i>et al.</i> [164]	Ciclosporine	1	Hurley 2 ou 3	5 mg/kg/jour puis 3 mg/kg/jour	2 ans	Inflammation Suppuration DLQI	Réduction de l'inflammation et de la suppuration DLQI divisé par 3	Surinfections
Rose <i>et al.</i> [100]	Ciclosporine	2	Hurley 2 ou 3	Sujet 1 : 4 mg/(kg.jour) pendant 3 mois puis 2 mg/(kg.jour) Sujet 2 : 3 mg/(kg.jour) pendant 4 mois	Sujet 1 : 7 mois Sujet 2 : 4 mois	–	Sujet 1 : Absence d'épisode inflammatoire sévère Sujet 2 : Rémission	Bonne tolérance
Leslie <i>et al.</i> [166]	Anakinra ^b	5	Hurley 3	100 mg/jour	8 semaines	Sartorius PGA (valeur max=100) DLQI EVA (valeur max=100) : activité globale de l'HS, douleur, écoulement et odeur	Diminution du score de Sartorius de 34,8 points en moyenne Diminution du PGA de 45,8 points en moyenne (médecin) Diminution du PGA de 35,6 points en moyenne (patient)	Réaction au point d'injection
Menis <i>et al.</i> [167]	Anakinra ^b	2	Hurley 2 ou 3	100 mg/jour	12 semaines	DLQI PGA	Sujet 1 : absence d'amélioration Sujet 2 : aggravation de la maladie	Aggravation
Gulliver <i>et al.</i> [168]	Ustekinumab ^c	3	Hurley 2 : 2 Hurley 3 : 1	45 mg à 0, 1 et 4 mois	6 mois	PGA EVA DLQI	RC : 1 RP : 1 Absence de réponse : 1	Surinfection des lésions à <i>S. aureus</i> Cystite Dermatite psoriasiforme Arthrite
van der Zee <i>et al.</i> [169]	Colchicine	8	Hurley 1 : 2 Hurley 2 : 2 Hurley 3 : 4	0,5 mg/jour	1 à 4 mois	PGA	Absence d'amélioration significative	Nausées Diarrhée

Suite page suivante

Table 1.1.5 – Suite de la page précédente

Auteurs	Traitement	Nombre de malades	Sévérité clinique	Modalités d'administration	Durée de traitement	Modalités d'évaluation	Efficacité	Effets secondaires
Brocard et al. [170]	Gluconate de zinc	22	Hurley 1 : 11 Hurley 2 : 10 Hurley 3 : 1	90 mg/jour puis diminution de 15 mg tous les deux mois après obtention rémission complète ou partielle		RC : disparition des lésions ou absence de nouvelles lésions depuis au moins 6 mois RP : réduction d'au moins 50 % du nombre de nodules ou cycle des lésions inflammatoires plus court	RC : 8/22 RP : 14/22 Rechutes fréquentes	Troubles digestifs
Verdolini et al. [172]	Metformine	25	–	500 mg/jour pendant 1 semaine puis 500 mg×2/jour pendant 1 semaine puis 500 mg×3/jour pendant 1 semaine	24 semaines	DLQI Sartorius	6 patients non répondeurs Diminution du score de Sartorius de 33,8 à 18,1 Diminution du DLQI de plus de 50 % chez 16/25 malades	Troubles digestifs
Goo et al. [173]	Immuno-globulines	63	–	12 à 38 mg/kg intra-musculaire, 1 fois par mois	1 à 15 injections	Pourcentage global d'amélioration (évalué par le clinicien)	Absence d'amélioration ou aggravation : 5 % Amélioration de 50 % à 100 % : 59 % des sujets	Douleur et érythème au point d'injection

RC : Rémission complète – RP : Rémission partielle – DLQI : *Dermatology Life Quality Index* (Index de qualité de vie utilisé en dermatologie) – EVA : Echelle visuelle analogique – HSSI : *Hidradenitis Suppurativa Severity Index* – PGA : *Physician Global Assessment* (évaluation globale par le médecin)

^a Irradiation photonique après application d'un topique photosensibilisant

^b Inhibiteur de l'IL-1B

^c Inhibiteur des interleukines 12 et 23

1.9.5 Modalités actuelles de prise en charge

Il n'existe pas de traitement médical standardisé de l'HS actuellement. La prise en charge des malades diffère selon les centres et en fonction du stade de sévérité de la maladie. Elle repose le plus souvent sur l'expérience du clinicien. Les traitements les plus fréquemment prescrits sont par ordre de fréquence décroissant : les antibiotiques, les rétinoïdes et les anti-androgènes [116, 177]. L'association avec des antalgiques est souvent nécessaire.

Des mesures simples d'hygiène de vie sont recommandées aux patients quel que soit le stade de leur maladie [170] : perte de poids en cas de surpoids, sevrage tabagique, prise en charge d'un diabète, éviction des facteurs d'irritation locale (déodorants, épilation, rasage), port de vêtements amples, etc.

Modalités de prise en charge des poussées aiguës

Dans ces formes, la plainte principale des patients concerne la douleur, très importante lors des poussées de la maladie. Bien que leur efficacité soit mal évaluée, les traitements antibiotiques à visée abortive sont souvent utilisés dans les stades les plus précoces [9]. Aux stades les plus tardifs, lorsque l'abcès est collecté, le drainage de l'abcès permet de soulager la douleur.

Modalités de prise en charge de formes chroniques

Dans les formes chroniques, le but des traitements est de limiter la progression des lésions, de réduire la fréquence et l'intensité des poussées douloureuses et d'éviter la suppuration chronique [9]. Une antibiothérapie à large spectre administrée pendant plusieurs mois peut permettre d'obtenir une régression complète des lésions avec disparition de l'inflammation [132]. Une rémission complète et durable est parfois obtenue. Dans les formes les plus sévères, l'exérèse chirurgicale visant à retirer les lésions résiduelles est indispensable et peut être facilitée par les antibiotiques [132]. Chez certains malade sévères inopérables, les anti-TNF peuvent participer à la stabilisation de la maladie et améliorer la qualité de vie. Les malades les plus sévères ont généralement expérimenté un grand nombre de traitements différents.

1.10 Synthèse

L'HS est une maladie cutanée chronique très invalidante. Elle touche 1 % de la population, avec une prévalence plus élevée chez la femme et l'adulte jeune. Un tabagisme et un surpoids sont fréquemment associés à la maladie. L'HS est l'une des maladies dermatologiques chroniques dont l'impact sur la qualité de vie est le plus élevé.

Il n'existe pas de traitement de fond de la maladie. Les antibiotiques peuvent induire la régression complète des signes inflammatoires mais ne permettent pas la guérison définitive des malades, qui rechutent dans près de la moitié des cas dans certains sites. Les biothérapies semblent améliorer certains patients. La plupart des autres traitements médicaux testés sont décevants. L'exérèse chirurgicale large est la seule approche thérapeutique permettant la guérison définitive, mais peu de malades y ont recours en raison de son caractère très délabrant.

Chapitre 2

Métagénomique bactérienne de la flore cutanée

2.1 Microbiote cutané : apport des techniques de culture

L'étude systématique de la flore cutanée humaine à l'aide des techniques de culture classique date des années soixante. Ces techniques ont mis en évidence la présence de bactéries aérobies des genres *Staphylococcus*, *Micrococcus*, *Corynebacterium*, *Brevibacterium*, de bactéries anaérobies (*Propionibacterium acnes*, *P. avidum* et *P. granulosum*, principalement) et de levures du genre *Pytirosporium* (ou *Malassezia*) sur la peau humaine, avec une prépondérance des espèces anaérobies dans les zones riches en glandes sébacées [178]. Elles ont aussi permis d'estimer que la densité bactérienne varie entre 10^2 bactéries/cm² et 10^7 bactéries/cm² selon les sites [178].

Pendant, la culture bactérienne ne permet pas l'étude exhaustive de la flore bactérienne d'un environnement donné. En effet, cette approche ignore les bactéries viables mais non cultivables sur les milieux usuels et sous-estime l'abondance des espèces à croissance lente.

2.2 Microbiote cutané : apport des techniques de métagénomique bactérienne

Les techniques de métagénomique bactérienne visent à identifier les organismes vivant au sein d'un environnement donné à l'aide du génome de ces organismes. Elles permettent donc de s'affranchir des contraintes liées à la culture. Ces techniques recourent actuellement à des technologies de séquençage à haut-débit, qui permettent

le séquençage simultané d'un grand nombre de fragments nucléotidiques sans nécessiter d'étape de clonage.

Plusieurs approches de métagénomique ont été développées. Les approches de type *shotgun* séquentent la totalité de l'ADN présent dans un échantillon. Elles identifient donc tous types de micro-organismes : bactéries, levures, virus, champignons. Les limites de ces approches sont le volume très important de données générées et la lourdeur de l'analyse qui en découle. Pour l'étude des microbiotes cutanés bactériens, une approche de métagénomique fréquemment utilisée est une approche phylogénomique reposant sur l'amplification du gène codant l'ARN ribosomal 16S suivie du séquençage des banques d'amplicons et de l'analyse comparée des séquences obtenues¹. Nous avons retenu cette approche pour l'étude des flores lésionnelles de l'HS.

2.2.1 Séquençage du gène codant l'ARN ribosomique 16S par la technologie 454

ARN ribosomique 16S

L'ARN ribosomique 16S code un ARN qui, complexé à des protéines, forme la petite sous-unité (sous-unité 30S) du ribosome bactérien. Son rôle est de traduire l'information génétique codée par les ARN messagers en protéines. Composé d'environ 1550 paires de bases, ce gène est universel dans le règne bactérien. Le nombre de copies du gène codant l'ARN 16S par cellule varie entre un et plus d'une dizaine en fonction du genre bactérien considéré (<http://ribosome.mmg.msu.edu/rrndb/index.php>) [179]. Ce gène comporte neuf régions variables, spécifiques de chaque espèce bactérienne, qui permettent d'identifier la bactérie, ainsi que des portions conservées. Pour l'identification des espèces d'un écosystème bactérien, les amorces sont choisies pour leur complémentarité avec les régions conservées encadrant une ou plusieurs régions variables adjacentes. Les régions variables étant spécifiques d'espèce, leur séquençage permet l'identification du germe dont elles proviennent.

Pyroséquençage 454

Différentes techniques de séquençage à haut-débit ont été développées (454, Illumina, Solexa). Le séquençage 454 est l'une des techniques les plus utilisées pour le séquençage du gène codant l'ARN 16S du fait de la longueur plus importante des fragments qu'elle génère [180]. Développée par la société Roche Diagnostics, cette technique est basée sur l'amplification de l'ADN en émulsion et sur le pyroséquençage. Elle peut être employée pour des approches de type *shotgun* ou phylogénomique.

1. Dans la suite du manuscrit, le terme « métagénomique » fait référence à l'approche phylogénomique

Les paragraphes ci-dessous décrivent le principe du séquençage du gène codant l'ARN 16S par la technologie 454.

La première étape consiste en l'amplification d'une zone variable du gène codant l'ARN 16S à l'aide d'amorces constituées de 3 portions :

- des fragments oligonucléotidiques complémentaires des extrémités conservées de la région variable à amplifier ;
- des « adaptateurs » ;
- une « étiquette », séquence oligonucléotidique de 6 à 12 bases, choisie pour être spécifique d'un échantillon donné.

Les deux premières portions sont communes à tous les échantillons. Lorsque plusieurs échantillons sont mélangés et séquencés simultanément, les séquences correspondant à un échantillon donné sont identifiées grâce à leur « étiquette ».

À l'issue de cette première étape d'amplification, le produit de PCR est purifié. Il est ensuite mélangé à une solution contenant des microbilles sur lesquelles sont fixés des fragments oligonucléotidiques dont la séquence est complémentaire à celle des adaptateurs. Les conditions du mélange permettent idéalement à un seul amplicon de s'hybrider sur chaque bille. Les réactifs nécessaires à une PCR (dNTP, polymérase) ainsi que de l'huile sont ajoutés, de façon à créer une émulsion au sein de laquelle une seconde étape d'amplification est réalisée.

L'émulsion est ensuite rompue et les microbilles, couvertes de milliers ou millions de copies de l'amplicon original, sont déposées sur une plaque percée de puits acceptant chacun une microbille. La dernière étape est l'étape de pyroséquençage, qui repose sur la délivrance séquentielle des dNTP. Les réactifs de PCR, ainsi que 3 enzymes, l'ATP-sulfurylase, la luciférase et l'apyrase, et 2 autres réactifs, l'adénosine 5'-phosphosulfate et la luciférine, sont distribués dans les puits. Au cours de chaque cycle, un seul des 4 dNTP est délivré. L'incorporation par l'ADN-polymérase d'un dNTP dans le brin d'ADN synthétisé provoque la libération d'un pyrophosphate. L'ATP-sulfurylase convertit chaque molécule de pyrophosphate en ATP en présence d' adénosine 5'-phosphosulfate. L'ATP est alors utilisé par la luciférase pour transformer la luciférine en oxyluciférine. Cette réaction permet l'émission d'un signal lumineux dont l'intensité est proportionnelle au nombre de dNTP incorporés dans le fragment synthétisé au cours d'un cycle donné de PCR.

Les signaux lumineux provenant des différents puits de la plaque sont captés simultanément. À l'issue du cycle, les molécules de dNTP non utilisées sont dégradées par l'apyrase. Un dNTP différent peut ainsi être délivré au cycle suivant.

La séquence des amplicons présents dans chaque puits est reconstituée à partir de l'intensité des signaux émis par chaque puits à chacun des cycles et de l'ordre dans lequel les dNTP ont été délivrés au cours du séquençage.

2.2.2 Microbiote cutané

L'étude du microbiote cutané du sujet sain à l'aide des techniques de biologie moléculaire a débuté il y a une dizaine d'années [181, 182, 183].

Composition du microbiote cutané

Le microbiote cutané bactérien est majoritairement composé de 4 phyla [184] (Figure 2.1) :

- les *Actinobacteria* (*Corynebacteriaceae* et *Propionibacteriaceae*, principalement) ;
- les *Firmicutes* (*Staphylococcaceae* et cocci à Gram positif anaérobies de la classe des *Clostridia*) ;
- les *Proteobacteria* ;
- les *Bacteroidetes*.

La composition du microbiote cutané dépend de plusieurs facteurs, dont le principal est la physiologie du site étudié (humidité, richesse en lipides) [184, 185] (Figures 2.2 et 2.3). Le microbiote des sites riches en lipides (front, ailes du nez, conduit auditif externe et pavillon de l'oreille, cuir chevelu et dos) est majoritairement composé de *Propionibacterineae* (dont *Propionibacterium* spp.) et de *Staphylococcaceae* [184, 185] (Figure 2.3). Dans les sites humides tels que les aisselles, les plis inguinaux, le creux poplité, le pli du coude, les espaces interdigitaux plantaires ou le nombril, les *Corynebacteriaceae* et *Staphylococcaceae* sont prédominants [185]. Le microbiote des zones sèches (avant-bras, paume de la main au niveau de l'éminence hypothénar, fesse) est plus riche en β -*Proteobacteria* et *Flavobacteria* [185].

La variabilité interindividuelle est très importante (Figure 2.4). Au sein d'un site donné, le microbiote est relativement stable au cours du temps : la variabilité temporelle au niveau d'un site d'un individu (même site d'un même individu étudié à plusieurs semaines ou mois d'intervalle) est inférieure à la variabilité interindividuelle (même site étudié chez des individus différents) et à la variabilité observée entre les différents sites d'un même individus [184, 185].

D'autres facteurs tels que le sexe de l'hôte pourraient aussi jouer un rôle sur la composition du microbiote cutané. Callewaert *et al.* ont en effet suggéré que le microbiote cutané de l'aisselle des femmes serait préférentiellement dominé par *Staphylococcus* spp. alors qu'il pourrait être dominé par *Staphylococcus* spp. ou *Corynebacterium* spp. chez les hommes [186]. La composition du microbiote cutané d'un individu serait aussi conditionnée par les contacts avec d'autres membres de son foyer [187].

Le microbiote cutané comporte également des agents fongiques et viraux [188, 189]. Le microbiote cutané fongique est dominé par la levure du genre *Malassezia* (anciennement *Pytirosporium*) [188]. La répartition des agents fongiques n'est pas conditionnée par la physiologie des sites cutanés, comme c'est le cas pour les bactéries, mais par

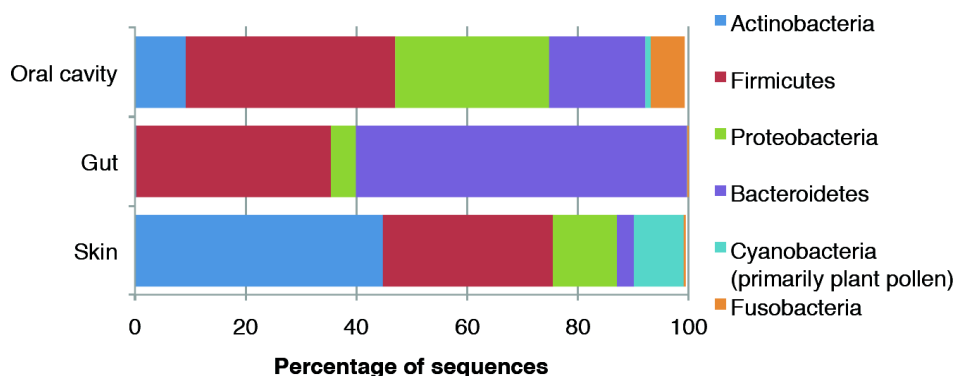


Figure 2.1 – Abondances relatives des 6 phyla les plus abondants dans les flores orale, digestive et cutanée (d'après Costello *et al.*) [184]. Les *Cyanobacteria* correspondaient principalement à des séquences de chloroplastes résultant d'une exposition environnementale (mois de juin).

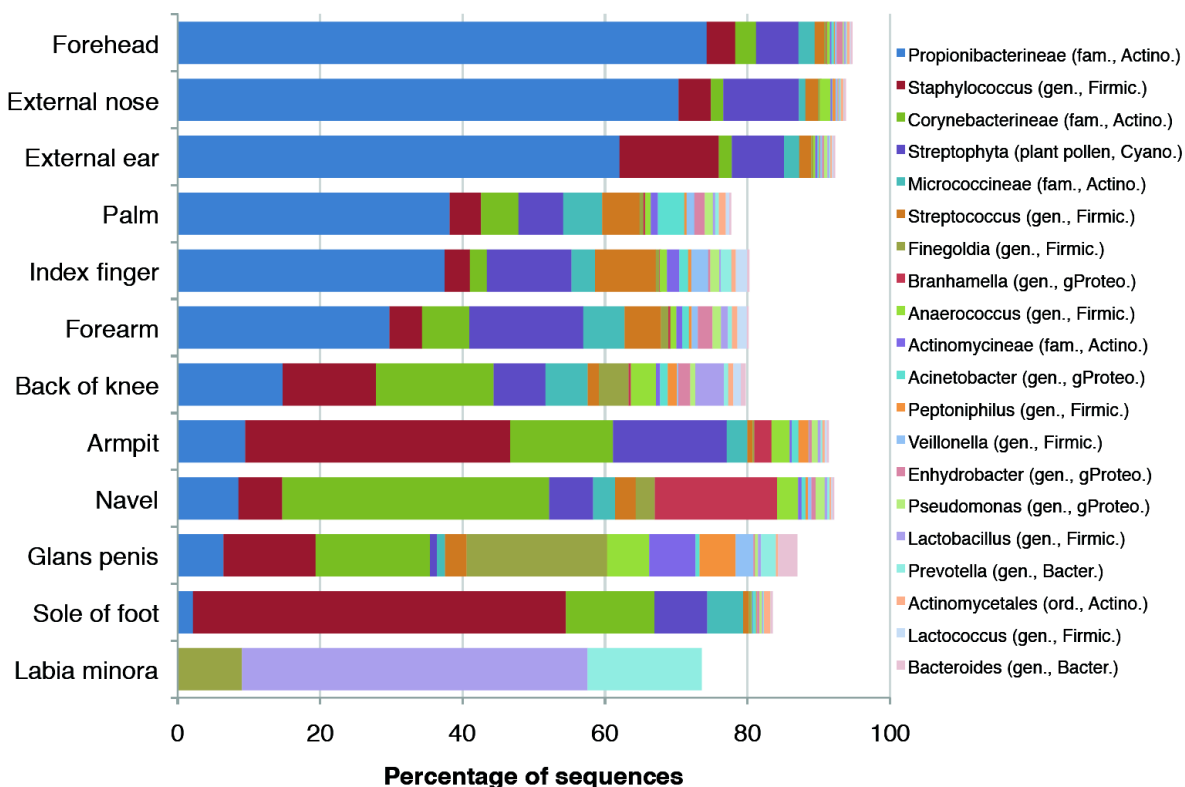


Figure 2.2 – Abondances relatives des 20 taxons les plus abondants dans plusieurs localisations cutanées (Costello *et al.*) [184]. Plusieurs niveaux de classification sont représentés : genre (gen.), famille (fam.) et ordre (ord.). Les sites sont classés en fonction de leur abondance relative en *Propionibacterineae*. Pour chaque taxon, le phylum est aussi indiqué : *Actinobacteria* : Actino. ; *Bacteroidetes* : Bacter. ; *Cyanobacteria* : Cyano. ; *Firmicutes* : Firmic. ; *Proteobacteria* : Proteo.

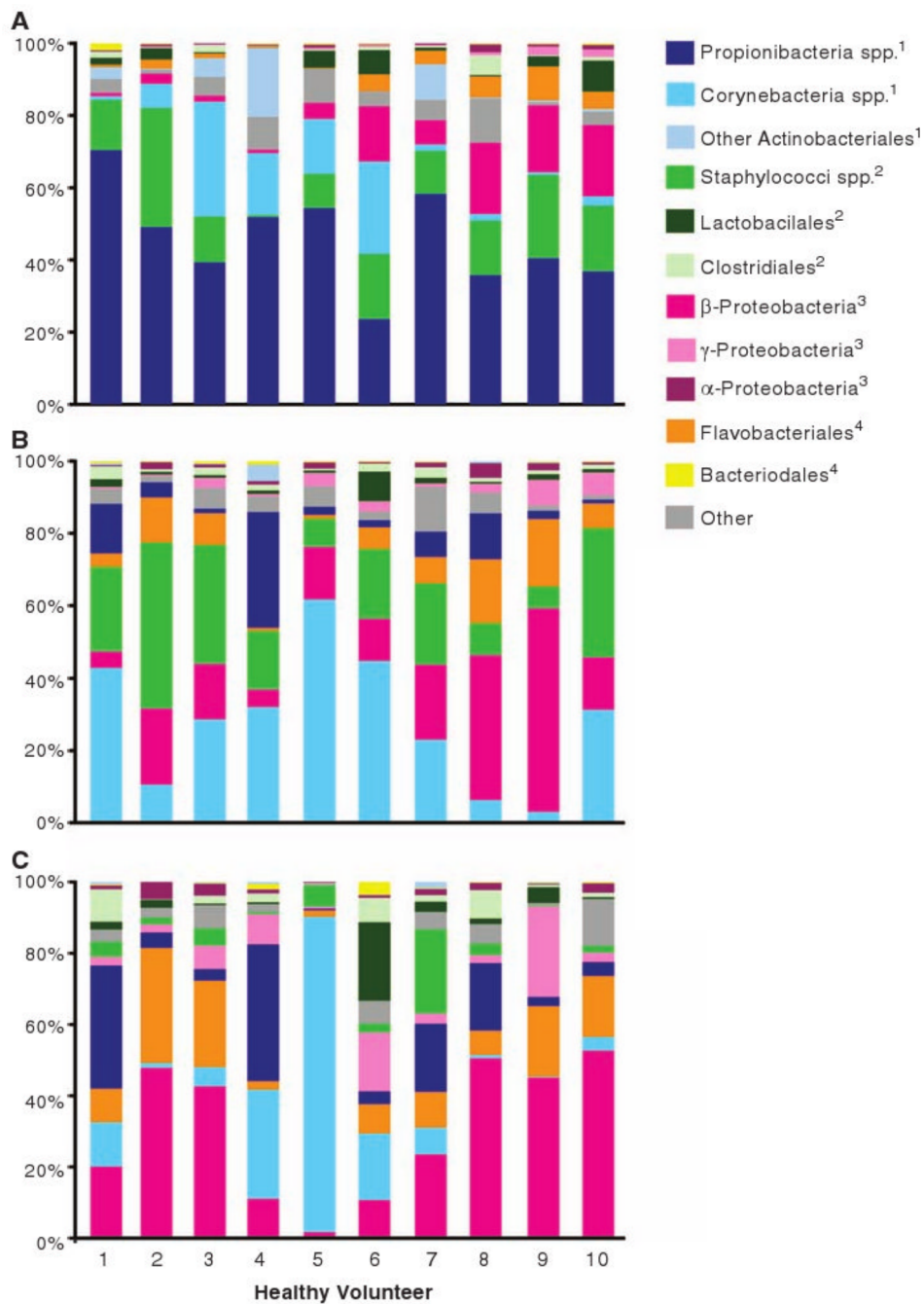


Figure 2.3 – Microbiotes associés à 3 microenvironnements : (A) : riches en lipides, (B) : humides, (C) : secs (Grice *et al.*) [185]. L'abondance relative des groupes bactériens associés à chaque micro-environnement est décrite chez 10 volontaires sains. Les phyla sont indiqués en exposant dans la légende par les chiffres suivants : 1 : *Actinobacteria*; 2 : *Firmicutes*; 3 : *Proteobacteria*; 4 : *Bacteroidetes*.

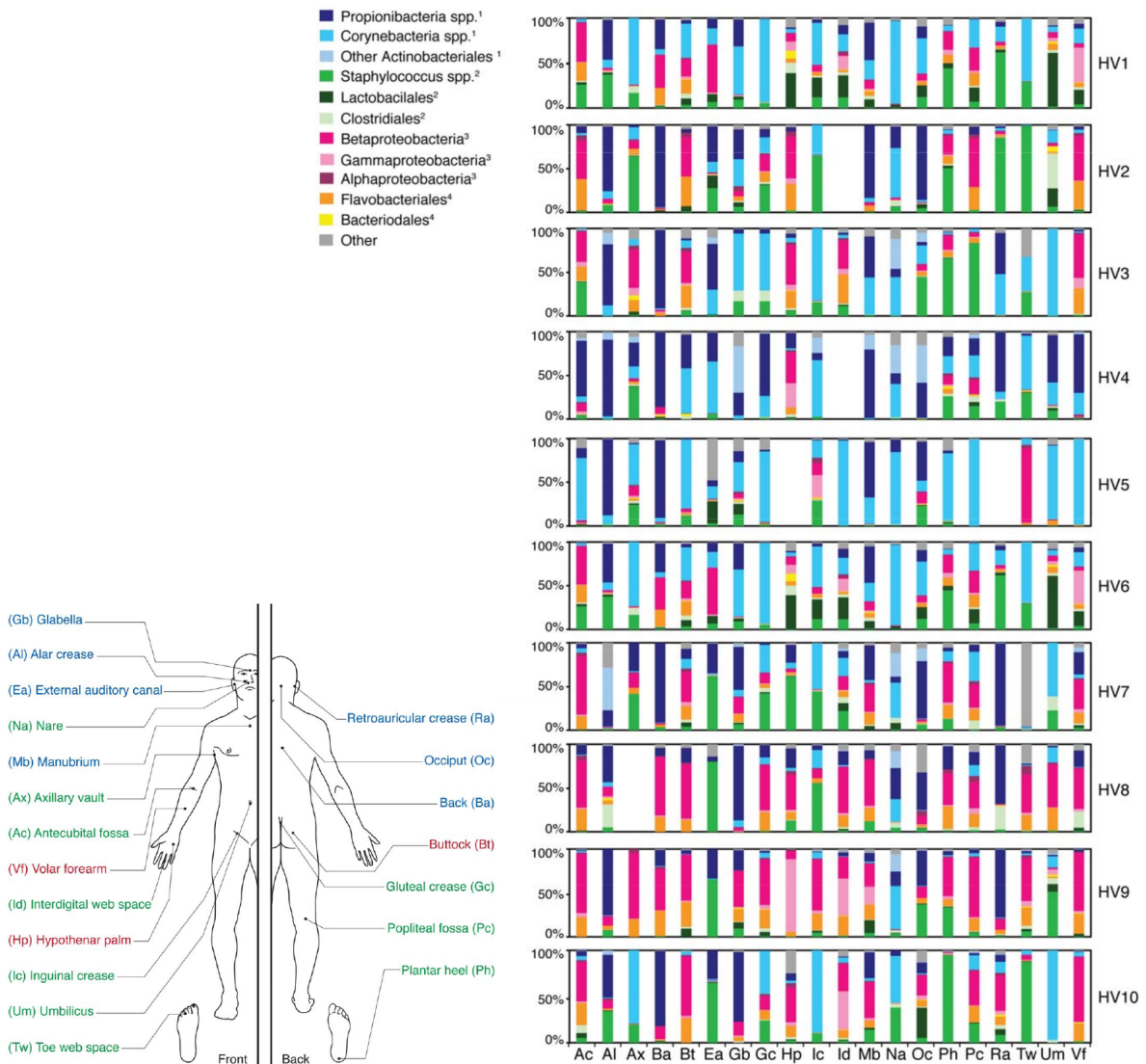


Figure 2.4 – Profils taxonomiques de 20 sites cutanés chez 10 volontaires sains (HV1 à HV10) (Grice *et al.*) [185]. Les abondances relatives sont représentées en ordonnée. Les phyla sont indiqués par des chiffres : 1 : Actinobacteria ; 2 : Firmicutes, 3 : Proteobacteria ; 4 : Bacteroidetes. Les sites prélevés représentent 3 micro-environnements : sébacé (bleu), sec (rouge), humide (vert).

la localisation (tête, tronc, bras, pieds)[188]. La diversité fongique est nettement plus élevée au niveau du pied qu'au niveau des autres sites [188]. Le virome cutané est majoritairement représenté par des *Polyomavirus*, *Papillomavirus* et *Circovirus* [189].

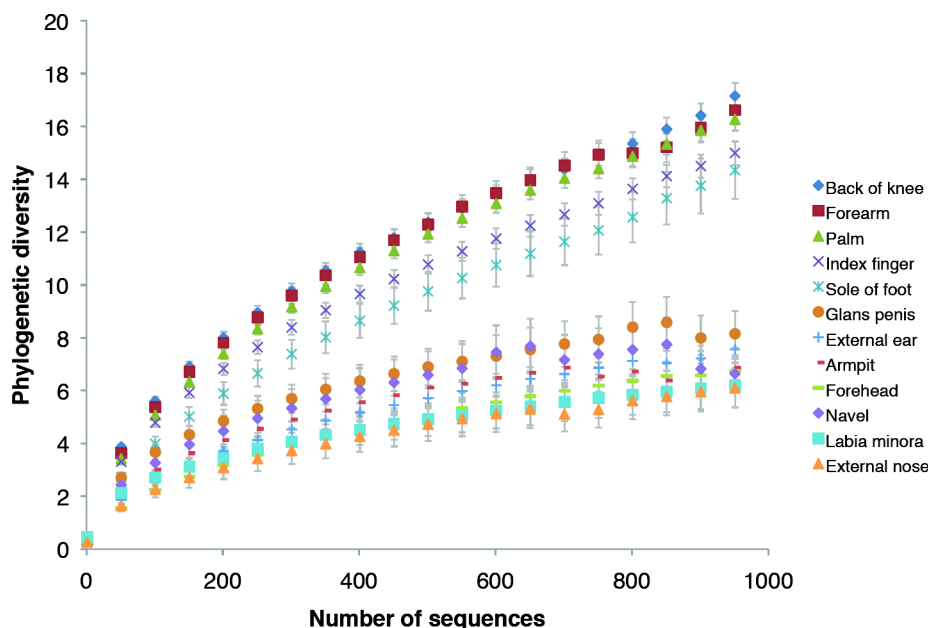


Figure 2.5 – Diversité bactérienne de la surface cutanée dans différents sites (Costello *et al.*) [184]. La figure présente les courbes de raréfaction des communautés bactériennes échantillonnées chez 6 individus. Deux groupes de sites sont observés : les sites à faible diversité et les sites à forte diversité.

Diversité bactérienne du microbiote cutané

La diversité bactérienne du microbiote cutané varie selon les sites et peut être supérieure à celle qui est observée dans le tractus digestif ou la cavité buccale [184]. Elle est plus élevée au niveau des zones exposées à l'environnement (avant-bras, index, paumes ou plantes de pieds) qu'au niveau de l'oreille, des ailes du nez, du front ou de l'aisselle (Figure 2.5) [184]. Elle semble plus élevée chez la femme que chez l'homme au niveau de certains sites comme les mains et les avant-bras [190, 191]

L'usage de déodorant ou de produits cosmétiques est associé à une augmentation de la diversité bactérienne [186, 191].

2.3 Comparaison des approches « culture » et « métagénomique » bactériennes

Peu de travaux ont comparé les données résultant de l'étude des microbiotes humains par culture bactérienne et par métagénomique. Pour un échantillon donné, la corrélation entre ces deux approches est généralement considérée comme médiocre [192, 193, 194].

L'approche métagénomique permet d'identifier un nombre de taxons par échantillon 2 à 10 fois supérieur au nombre d'espèces bactériennes isolées en culture [195, 196]. Elle permet notamment l'identification d'espèces anaérobies non isolées en culture [196]. À

l'inverse, certaines des espèces isolées ne sont pas détectées par l'approche métagénomique [195].

Globalement, la probabilité qu'une espèce bactérienne soit isolée en culture est corrélée à l'abondance relative du taxon correspondant [193]. Cependant, le taxon dominant dans l'approche moléculaire ne semble identifié par la culture que dans près d'un cas sur deux et les taxons de faible abondance ($< 1\%$) sont rarement mis en évidence par la culture [193, 195].

Objectifs

L'HS est considérée comme une maladie inflammatoire chronique. Cependant, en 2006, Mendonça *et al.* ont démontré l'intérêt de l'association rifampicine-clindamycine pendant une durée de 10 semaines [128]. Cette bithérapie améliorerait nettement les lésions de malades atteints de formes légères à modérées et permettrait parfois d'obtenir une rémission clinique prolongée des lésions. L'étude de Mendonça *et al.* a été confirmée par plusieurs équipes par la suite avec la même bithérapie [130, 131] ou une triple antibiothérapie par rifampicine-moxifloxacine et métronidazole [132] avec un bénéfice moindre dans les formes sévères de la maladie [131, 132]. L'efficacité de ces antibiothérapies à large spectre en cure longue suggère la participation d'un processus infectieux bactérien à l'inflammation chronique observée dans l'HS. Cependant, les études de la microbiologie des lésions d'HS publiées antérieurement n'ont pas permis d'obtenir une description précise des espèces bactériennes associées aux lésions. De plus ces études, réalisées sur de petits effectifs de malades, avaient des résultats discordants.

L'objectif principal de ce travail était d'identifier des espèces bactériennes spécifiquement associées aux lésions des stades 1, 2 et 3 de l'HS. L'objectif secondaire était de déterminer si les malades atteints d'HS avaient une flore cutanée anormale.

Dans une première étude, à l'aide de techniques de microbiologie classiques et de la spectrométrie de masse, nous avons identifié deux profils microbiologiques associés aux lésions d'HS. Le premier, caractérisé par une culture pure de *Staphylococcus lugdunensis*, est principalement observé dans les lésions de stade 1. Le second est représenté par une flore mixte anaérobie, composée d'anaérobies stricts, d'actinomycètes et de streptocoques du groupe milleri. Il est plus fréquemment observé dans les lésions des plis et est associé aux lésions des stades 2 et 3, plus rarement à des lésions de stade 1.

Dans un seconds temps, nous avons confirmé ces résultats dans une étude prospective. Des techniques de métagénomique bactérienne, ont permis de préciser le *core microbiome* des flores mixtes anaérobies, composé de germes de la flore cutanée (*Anaerococcus* spp., *Peptoniphilus* spp., *Finegoldia* spp. et *Corynebacteriaceae*) et de germes plus spécifiques aux lésions (*Porphyromonadaceae*, *Prevotellaceae*, *Veillonellaceae*). La diversité bactérienne était plus élevée dans les flores des lésions suppurées chroniques que dans les flores de lésions de stade 1. De plus, des anomalies de la flore cutanée de

peau saine, notamment une inversion du rapport *Staphylococcaceae/Corynebacteriaceae* étaient observées chez les malades.

Deuxième partie

Résultats

Chapitre 3

Staphylococcus lugdunensis et une flore mixte anaérobie sont associés aux lésions d'HS

Dans ce premier travail, nous avons décrit la microbiologie de 102 lésions prélevées de manière prospective chez 82 patients consultants pour prise en charge d'une HS au Centre d'Infectiologie Necker-Pasteur. Ces lésions incluaient 38 nodules et abcès, correspondant à des lésions de stade 1 et 64 lésions suppurées chroniques, dont 45 lésions de stade 2 et 19 lésions de stade 3.

Avant prescription d'antibiotiques, les lésions purulentes ou abcédées étaient prélevées par ponction ou biopsie ou à l'aide d'un écouvillon dans le but d'identifier la flore bactérienne associée aux lésions. Afin de pouvoir distinguer les agents spécifiques de lésions des germes appartenant à la flore cutanée adjacente aux lésions, des échantillons de peau saine périlésionnelle étaient prélevés à quelques centimètres de la lésion à chaque fois que possible. Les échantillons étaient ensemencés sur gélose au sang de cheval et milieu URI 4, incubés en atmosphère aérobie pendant 7 jours, et sur gélose au sang de cheval incubée en anaérobiose durant 15 jours. Les espèces prédominantes étaient identifiées par spectrométrie de masse ou par biologie moléculaire.

3.1 Identification de 2 profils microbiologiques

La comparaison des flores lésionnelles entre elles et des flores lésionnelles aux flores de peau saine a permis l'identification de deux profils microbiologiques.

Le premier était caractérisé par une culture pure de *Staphylococcus lugdunensis*. Ce profil était associé aux lésions de stade 1, principalement aux lésions abcédées.

Le second profil était représenté par une flore anaérobie mixte, composée d'anaérobies stricts, de streptocoques du groupe milleri et d'actinomycètes anaérobies. Il était très

majoritairement retrouvé dans les lésions de stade 2 et 3, mais aussi dans certaines lésions de stade 1, et de façon prédominante dans les zones de plis.

Les deux profils pouvaient co-exister chez un même individu. Le séquençage du gène codant l'ARN 16S de cinq échantillons de lésions suppurées chroniques mettait en évidence la prépondérance des germes anaérobies des ordres bactériens *Bacteroidales* et *Clostridiales*. Le genre *Staphylococcus* spp. représentait 99 % des séquences identifiées dans un abcès de stade 1 dont la culture avait mis en évidence une flore pure de *S. lugdunensis*.

3.2 Identification de nouveaux pathogènes associés au lésions

Grâce aux cultures prolongées en atmosphère anaérobie et à la spectrométrie de masse, nous avons pu identifier de nouveaux pathogènes associés aux lésions d'HS : *S. lugdunensis* et des espèces récemment décrites d'actinomycètes anaérobies (*A. turicensis*, *A. radingae*, *A. europaeus*, *A. neuii*, *Actinobaculum schaalii*).

Nous avons aussi confirmé la présence de pathogènes décrits par des travaux antérieurs (Streptocoques du groupe milleri, anaérobies stricts) sur une série beaucoup plus importante de sujets.

S. lugdunensis est un staphylocoque à coagulase négative de la flore cutanée normale. Bien qu'il soit moins pathogène que *Staphylococcus aureus*, *S. lugdunensis* est réputé pour sa virulence. Il est responsable d'abcès cutanés indistinguables des abcès à *S. aureus*, et plus rarement endocardites destructives, d'infections ostéoarticulaires ou d'infections de site opératoire, notamment chez des patients diabétiques.

Les streptocoques du groupe milleri font partie des flores commensales oropharyngées et digestives. Ce sont néanmoins des agents pathogènes associés à des infections sévères de localisations variables incluant les abcès cérébraux, souvent en association avec des germes anaérobies.

Les espèces d'actinomycètes que nous avons isolées ne sont pas impliqués dans l'actinomycose classique mais dans des infections de la peau et des tissus mous de traitement difficile, des infections de la sphère urogénitale ou ostéoarticulaires. La présence de germes dont le pouvoir pathogène est reconnu d'une part, et l'efficacité des antibiotiques à large spectre d'autre part, suggèrent la participation de ces germes particuliers à la présentation clinique de l'HS.

Bacterial pathogens are associated with Hidradenitis suppurativa

Hélène Guet-Revillet^{1,2,3}, Hélène Coignard-Biehler², Jean-Philippe Jais^{1,2}, Gilles Quesne², Eric Frapy^{1,3}, Sylvain Poirée², Anne-Sophie Le Guern⁴, Anne Le Flèche-Matéos⁴, Alain Hovnanian^{1,5}, Paul-Henry Consigny⁴, Olivier Lortholary^{1,2}, Xavier Nassif^{1,2,3}, Aude Nassif⁴, and Olivier Join-Lambert^{1,2,3}

¹ Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité

² Assistance-Publique Hôpitaux de Paris, Paris, France

³ Inserm U1002, Paris, France

⁴ Institut Pasteur, Paris, France

⁵ Inserm U781, Paris, France

Emerging Infectious Diseases

(Accepted)

Hidradenitis suppurativa (HS) is a frequent skin disease characterized by recurrent nodules or abscesses and chronic suppurating lesions. In the absence of clear pathophysiology, HS is considered as an inflammatory disease and has no satisfactory medical treatment. Recently however, prolonged antimicrobial treatments were shown to significantly improve or cure HS lesions. To elucidate this paradox, we prospectively studied the microbiology of 102 HS lesions sampled from 82 patients using prolonged bacterial cultures and bacterial metagenomics on 6 samples. Two specific microbiological profiles were unraveled: i) *Staphylococcus lugdunensis* was cultured as unique or predominant isolate from 58% of HS nodules and abscesses and ii) a polymicrobial microflora consisting in strict anaerobes, milleri group streptococci and *Actinomyces*, was found in 24% of abscesses or nodules and in 87% of chronic suppurating lesions. These data show that bacterial pathogens causing soft tissue and skin infections are associated with HS lesions.

Keywords: Hidradenitis suppurativa, *Staphylococcus lugdunensis*, *Actinomyces* spp., *Streptococcus milleri* group, anaerobic bacteria, *Prevotella*, infectious skin diseases, microbiota, opportunistic infections.

Introduction

Hidradenitis suppurativa (HS) is a chronic orphan disease of the apocrine gland bearing areas of the skin [1]. The prevalence of HS is estimated to be as

high as 1% to 2% in a common population and has a high impact on quality of life, being one of the most distressing conditions observed in dermatology [2]. It is therefore a major public health concern.

HS usually begins after puberty and the clinical severity of the disease varies among patients. Most patients present the mild form of the disease, corresponding to painful large and deep-seated nodules. These lesions can resolve spontaneously, persist as "silent" nodules or lead to abscess formation. In contrast, patients with severe HS show painful chronic suppurating lesions that usually involve multiple areas and can persist for years, leading to the formation of inflammatory suppurating interconnected sinus tracts surrounded by hypertrophic scars.

The pathophysiology of HS is mostly unknown and probably multifactorial, including genetic, infectious, hormonal, and immunological factors [3]. About one third of HS patients present a familial history of HS. Familial HS is transmitted with a dominant autosomal inheritance pattern, and mutations in the gamma secretase genes have been associated with a subset of familial cases [4, 5]. The current hypothesis is that HS primary event is a hyperkeratinisation of the follicular infundibulum, followed by follicular occlusion, dilatation and rupture. The spread of bacterial and cellular remnants would trigger the local inflammatory response. Previous microbiological studies found a wide range of bacteria inconstantly associated with HS lesions: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, co-

agulase negative *Staphylococci*, milleri group streptococci, anaerobes and *Corynebacteria* [6, 7, 8]. Due to these confusing microbiological observations and the rapid relapse of HS lesions after standard antimicrobial treatments, bacteria were considered as contaminants of primarily inflammatory lesions.

Recently however, the rifampin-clindamycin combination was reported to significantly improve HS lesions [9, 10], and we showed that complete healing of HS lesions can be obtained the rifampin-moxifloxacin-metronidazole combination [11]. These findings suggest that, indeed, suppurative lesions in HS may be of infectious origin. In this work we performed an extensive microbiological study of HS lesions and identified two main profiles of opportunistic bacterial pathogens associated with HS lesions. These pathogens are commonly isolated from skin and soft tissue infections and are known to be susceptible to antibiotic treatments used to obtain improvement/remission of HS lesions.

Material and methods

Patients and lesions

In our center, microbiological samples are routinely performed before initiation of antimicrobial treatments in HS patients. In this study, we analyzed the microbiological results of all HS lesions sampled in patients who consulted for the first time in our center for active HS between June 2007 and February 2011 (Table 1). We excluded patients who received systemic or topical antibiotics during at least one month before sampling. The clinical severity of lesions was established by the same physician using the clinical severity staging of Hurley [12]. Briefly, stage 1 lesions correspond to nodules or abscesses, single or multiple, without sinus tracts or hypertrophic scars. stage 2 lesions are recurrent abscesses with sinus tracts and scarring formation, single or multiple but non-confluent lesions. Stage 3 lesions correspond to diffuse or nearly diffuse involvement or multiple interconnected sinus tracts or abscesses across the entire area.

Samples

Two types of lesion samples were collected: i) transcutaneous samples (punch biopsies, ultrasonography guided biopsies and needle aspirations) performed under strict asepsis using 5% povidone-iodine solution, and ii) superficial pus swabs performed using the *Portagerm*[®] system (bioMérieux, Marcy l'Étoile, France) without preliminary asepsis. Transcutaneous samples were only performed in patients

Number of patients	82
Sex ratio (males/females) ^a	0.33 (27/55)
Age (years) ^a	34 ± 9.5
Age at onset of the disease (years) ^a	29 ± 9.9
Duration of HS (years, range)	5.8 (0.5–21)
Number of lesions	102
Clinical severity of lesions (<i>n</i>)	
- Hurley stage 1	38
- Hurley stage 2	45
- Hurley stage 3	19
Localization of lesions (<i>n</i> , % of all areas)	
- Inguinal fold and perineal area	32 (31%)
- Buttocks and thigh	19 (19%)
- Gluteal fold	13 (13%)
- Axilla	28 (27%)
- Breast	6 (6%)
- Trunk and neck	4 (4%)
Microbiological samples (<i>n</i>)	183
Lesional samples ^b	125
- Aspirations	11
- Biopsies	49
- Lesional swabs	65
Perilesional control swabs	58

^a mean ± SD

^b 1 or 2 samples were performed for each HS lesion

Table 1: Characteristics of patients and lesions. Open lesions with purulent drainage were always sampled by swabbing of the pus. Biopsy/needle aspiration was performed if the patient gave his consent and was the only sampling method performed for closed, non-suppurating lesions.

who gave their informed consent. They were obtained for all closed abscesses or nodules, and were also recommended for suppurative lesions. For suppurative lesion, we also recommended a pus swab and an additional control swab performed at a 5 cm distance of the lesion, considering that biopsy may fail to reach the infectious site. No transport medium was used for punch biopsies and pus collected by puncture. Samples were sent to the laboratory within one hour after sampling.

Bacterial cultures and identification methods

To grow anaerobic bacteria, biopsies were homogenized using a sterile porcelain mortar in 0.5 ml Schaedler broth (bioMérieux, Marcy l'Étoile, France). Pus and swabs were directly discharged in 0.5 ml Schaedler broth. 50 µl of the suspension was seeded on agar plates, including an Uriselect4

agar plate (Biorad, Marnes-la-Coquette, France), a colistin - nalidixic acid (CNA) blood agar plate and a Columbia blood agar plate (bioMérieux, Marcy l'Étoile, France). Uriselect4 and CNA agar plates were incubated at 37 °C under 5% CO₂ for the isolation of aerobic and microaerophilic bacteria. Columbia agar plates were incubated anaerobically for 2 weeks. Cultures were analyzed at day 2, day 7 and day 15 by the same physician during all the study period. Anaerobic cultures were considered positive when the abundance or diversity of the bacterial culture was increased under anaerobic conditions. Plates were streaked using the four-phase pattern for isolation of predominant colonies. When the number of bacterial colonies was inferior to 200, colonies were counted. Above 200 colonies, we arbitrarily assigned a colony count of 500 or 1000 to bacterial colonies reaching the third or fourth quarter of the plate, respectively.

A maximum of 10 different colonies per sample was identified by matrix assisted laser desorption of time mass spectrometry using the *Andromas* system [13]. When no identification was obtained, sequencing of the 16S ribosomal RNA gene was performed. Altogether, 417 bacterial isolates were identified from the 162 culture-positive samples. Bacterial species were grouped in 12 categories (Figure 1 and supplementary Figure S1).

Bacterial metagenomics

To investigate more precisely the anaerobic microflora and to decipher whether nonculturable species could be associated with HS lesions, we performed a metagenomic study on 6 consecutive samples including 1 Hurley stage 1 abscess and 5 chronic suppurating lesions. Sampling was performed using sterile dry swabs and immediately frozen at -80 °C. DNA extraction was performed using the MagNa Pure technology (Roche Pharma, Boulogne-Billancourt, France). Each sample was amplified using the eubacterial universal 16S primer set 27F/338R described by Fierer *et al.* and targeting the V1 and V2 hypervariable regions of the small subunit of the ribosomal RNA gene [14]. Amplification reactions were performed using the Platinum PCR SuperMix (Invitrogen). PCR products were purified and concentrated using the UltraClean PCR Clean-up Kit (MoBio). Samples were sent to GATC Biotech AG (Konstanz, Germany) for pyrosequencing using the 454 Life Sciences Roche Technology.

An average of 4407 quality sequences (2564-7008 sequences per sample) was obtained for each sample. Data were analyzed using the QIIME software [15]. Similar sequences were clustered into operational

taxonomic units (OTU) using UCLUST [16], with a minimum identity of 0.97. Taxonomy was assigned using the RDP Classifier [17].

Biostatistics

Statistical analyses were performed with the R software v 3.01 (www.R-project.org). Hierarchical ascending classifications were performed to characterize sample profiles according to their bacterial composition. We computed the euclidean distances between samples or species according to the bacterial abundance and then built the dendrograms using the Ward aggregation criterion. Clustering results were figured in a heatmap chart (pheatmap R package) where samples and species are reordered according to the dendrograms.

Comparisons of categorical variables were performed using the Fisher exact test. All tests were two-sided and *p*-values less than 5% were considered as significant.

Results

The microbiological results of 102 typical HS lesions sampled from 82 patients comprising 38 nodules and abscesses (Hurley stage 1 lesions) and 64 chronic suppurating lesions (45 Hurley stage 2 and 19 Hurley stage 3 lesions) were analyzed (Table 1).

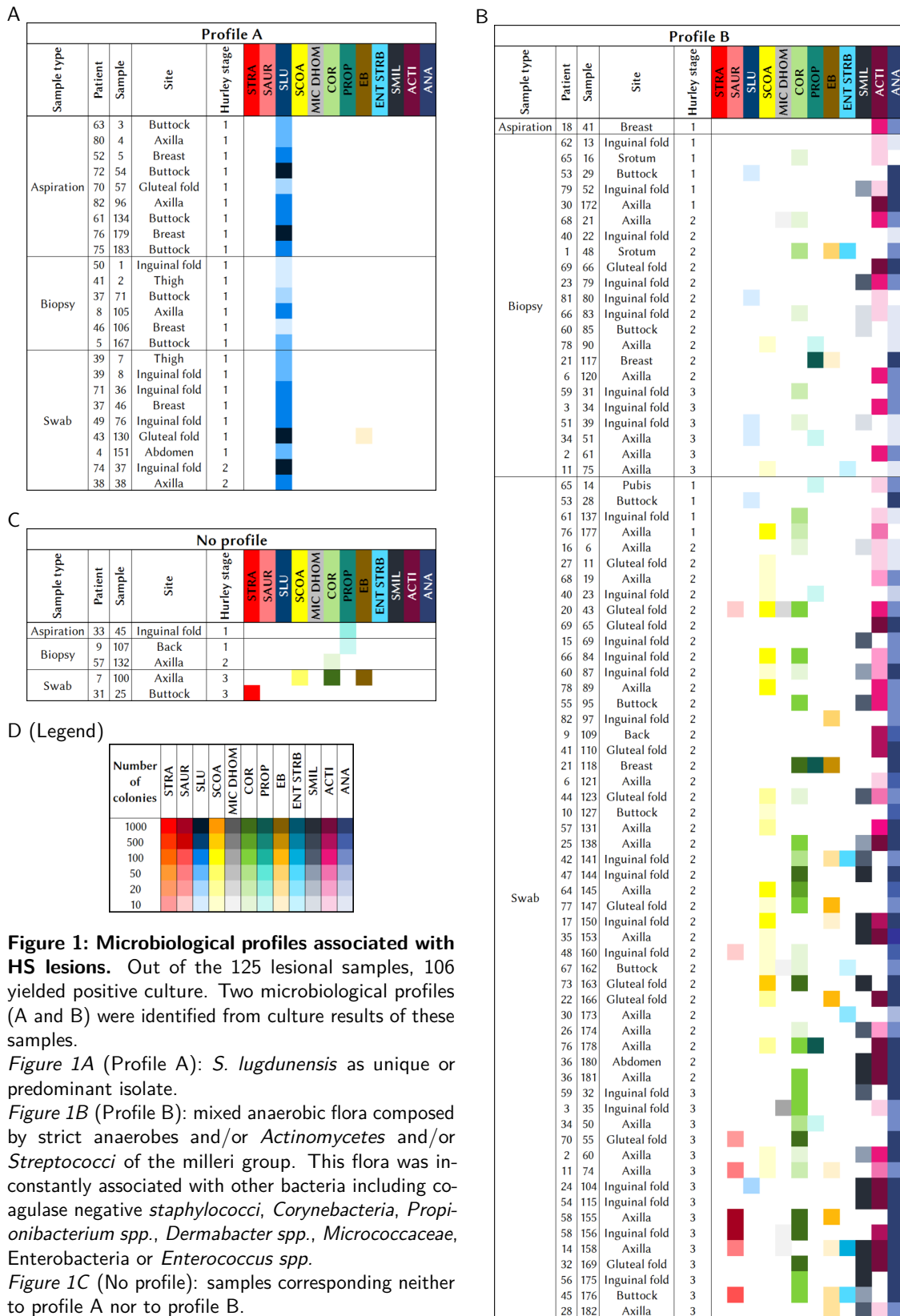
Altogether, 125 lesional samples were collected including 11 needle aspirations, 49 biopsies performed under strict asepsis and 65 swabs of open suppurating lesions (Table 1). 23 open suppurating lesions were sampled both by biopsy and swabbing. 58 perilesional control samples were obtained by swabbing normal perilesional skin 5 cm away from the lesion.

Identification of microbiological profiles associated with HS lesions

Culture results of the 183 samples are presented in Supplementary Figure S1. Out of the 125 lesional samples, 106 yielded a positive culture. To identify bacterial species or communities specifically associated with HS lesions, hierarchical clustering was performed on these samples. This strategy allowed the identification of 2 microbiological profiles (Figure 1, Supplementary Figure S2).

Profile A corresponded to *Staphylococcus lugdunensis* as a unique or predominant isolate. This profile gathered 24 samples corresponding to 22/38 Hurley stage 1 and 2/45 Hurley stage 2 lesions.

Profile B was characterized by a mixed anaerobic flora composed of strict anaerobes and/or *Actino-*



mycetes and/or streptococci of the milleri group. Various other bacterial species such as *Staphylococcus aureus*, coagulase negative *Staphylococci*, *Corynebacteriaceae*, *Enterobacteriaceae*, *Propionibacterium spp.*, *Enterococcus spp.* were inconstantly and in lower amounts associated with the mixed anaerobic flora, especially when lesions were sampled by swabbing. Profile B was found in 77 samples, corresponding to 65 lesions.

5 lesional samples did not correspond to the two identified microbiological profiles. These samples were 2 Hurley stage 1 samples yielding pure culture of *Propionibacterium acnes* and 2 samples yielding *Corynebacteriaceae*, *Enterobacteriaceae* and coagulase negative *Staphylococci*. A pure culture of *Streptococcus pyogenes* was recovered from the 5th sample. A review of the medical file of the patient revealed that he was admitted for an acute infectious syndrome that is unusual in HS patients and probably corresponded to an acute superinfection.

Considering the polymicrobial nature of profile B including bacterial species known to be non-pathogenic skin commensals, we aimed at determining the relevance of these bacteria in the pathogenic process. To achieve this goal, we first analyzed 45 pus samples for which a perilesional control was obtained (Table 1, Figure 2).

S. aureus, coagulase negative *Staphylococci*, *Micrococcaceae*, *Corynebacteria*, *Propionibacterium spp.*, *Enterobacteriaceae* and *Enterococcus spp.* were isolated from both pus and perilesional controls. However they were isolated less frequently and in lower amount from pus than from controls. Conversely, strict anaerobes, *Actinomyces* and streptococci of the milleri group were recovered from almost all pus samples (42/45) and rarely from controls (6/45).

We next compared culture results of 23 open suppurating lesions that were sampled by biopsy or needle aspiration under strict asepsis, by swabbing, and for whom a control perilesional swab was obtained (Figure 3). Anaerobes, *Actinomyces* and streptococci of the milleri group were isolated from both biopsies/aspirations and pus but not from perilesional swabs. On the other hand, *S. aureus*, non-*lugdunensis* coagulase negative *Staphylococci*, *Corynebacteria*, *Enterobacteriaceae* and *Propionibacterium spp.* were commonly isolated from pus and swabs but very rarely from biopsies.

Altogether these data demonstrate that anaerobes, *Actinomyces* and streptococci of the milleri group are specifically associated with HS lesions whereas other species isolated from pus samples were part of the normal skin flora, and were likely to be present as contaminants.

Correlation of culture results with disease severity and lesions topography

We then analyzed the association of microbiological profiles with clinical severity and topography of the lesions and sex (Table 2). Profile A was almost exclusively observed in Hurley stage 1 lesions, whereas profile B was highly predominant in Hurley stage 2 and stage 3 lesions. Additionally, profile A tended to be associated with lesions of breast and buttocks.

Finally, twelve patients had 2 or more lesions with positive culture (Table 3). Microbiological profiles were concordant between 2 lesions of the same patient in 8 cases and discordant in 4 cases, indicating that microbiological profiles are not specific of a given individual.

Composition of the polymicrobial anaerobic flora as assessed by culture

The predominant anaerobic flora (1 to 7 different bacterial colonies per lesion) was studied in 36/62 profile B lesions with positive anaerobic culture (Table 4). Altogether, 95 different anaerobic isolates were identified, including Gram-positive cocci (predominantly *Anaerococcus spp.*, *Peptoniphilus spp.* and *Fingoldia spp.*) and Gram-negative rods (predominantly *Prevotella spp.*, *Porphyromonas spp.*, *Bacteroides spp.* and *Fusobacterium spp.*).

Predominant *Actinomyces spp.* species were *A. turicensis* (17 isolates), *A. radingae* (13 isolates), *A. neuii* (8 isolates), and *Actinobaculum schaalii* (12 isolates). Other species were less frequently isolated: *Actinomyces massiliae* (3 isolates), *Actinomyces europaeus* (2 isolates), *Actinomyces funkei* (1 isolate) and *Actinomyces urogenitalis* (1 isolate). In 14 lesions, more than one *Actinomyces spp.* species (2 to 4) could be identified.

Among streptococci of the Milleri group, *Streptococcus anginosus* and *Streptococcus constellatus*, were recovered from 18 and 12 lesions, respectively. Both species were identified in the same samples in two cases.

Composition of the anaerobic flora as assessed by metagenomics

We investigated the microbial diversity of 6 lesions by high throughput sequencing. These lesions comprised 5 chronic suppurating lesions sampled by swabbing and one *S. lugdunensis* abscess sampled by needle aspiration (Figure 4). High throughput sequencing confirmed that *Staphylococcus* was the far predominant taxon (99%) within the Hurley stage 1

		Profile A	Profile B	No profile	Negative culture	<i>p</i> *
Sex	Male (<i>n</i> = 35)	5	24	3	3	0.2
	Female (<i>n</i> = 67)	19	41	1	6	
Clinical severity lesions	Hurley stage 1 (<i>n</i> = 38)	22	9	2	5	2.10 ⁻¹¹
	Hurley stage 2 (<i>n</i> = 45)	2	40	0	3	
	Hurley stage 3 (<i>n</i> = 19)	0	16	2	1	
Topography of lesions	Inguinal fold (<i>n</i> = 32)	5	24	1	2	0.01
	Buttock and thigh (<i>n</i> = 19)	8	6	1	4	
	Gluteal fold (<i>n</i> = 13)	2	10	0	1	
	Trunk (<i>n</i> = 4)	1	2	1	0	
	Breast (<i>n</i> = 6)	4	2	0	0	
	Axilla (<i>n</i> = 28)	4	21	1	2	

* *p*-value of Fisher Exact Test comparing the repartitions of profiles A and B.

Table 2: Microbiological profiles of the 102 studied HS lesions according to sex, clinical severity and topography.

Patient N°	Sample N°	Sampling method	Lesions' sites	Hurley Stage	Profile
30	172	Biopsy	Left axilla	1	B
	173	Swabbing	Right axilla	2	B
36	180	Swabbing	Abdomen	2	B
	181	Swabbing	Axilla	2	B
37	46	Swabbing	Breast	1	A
	71	Biopsy	Buttock	1	A
39	7	Swabbing	Thigh	1	A
	8	Swabbing	Inguinal fold	1	A
41	2	Biopsy	Thigh	1	A
	110	Biopsy, swabbing	Inguinal fold	2	B
58	155	Swabbing	Axilla	3	B
	156	Swabbing	Inguinal fold	3	B
60	85	Biopsy	Buttock	2	B
	87	Swabbing	Inguinal fold	2	B
61	134	Needle aspiration	Buttock	1	A
	137	Biopsy, swabbing	Inguinal fold	1	B
65	14	Swabbing	Pubis	1	B
	16	Biopsy	Scrotum	1	B
76	177	Swabbing	Left axilla	1	B
	178	Swabbing	Right axilla	2	B
	179	Needle aspiration	Breast	1	A
78	78	Swabbing	Left axilla	2	B
	89	Biopsy	Right axilla	2	B
82	96	Needle aspiration	Axilla	1	A
	97	Swabbing	Inguinal fold	2	B

Table 3: Microbiological profiles in patients with multiple lesions. 12 patients had more than one lesion analysed. In 8 cases, similar microbiological profile were observed, but in 4 cases, different microbiological profiles were found.

Side: R: right, L: left.

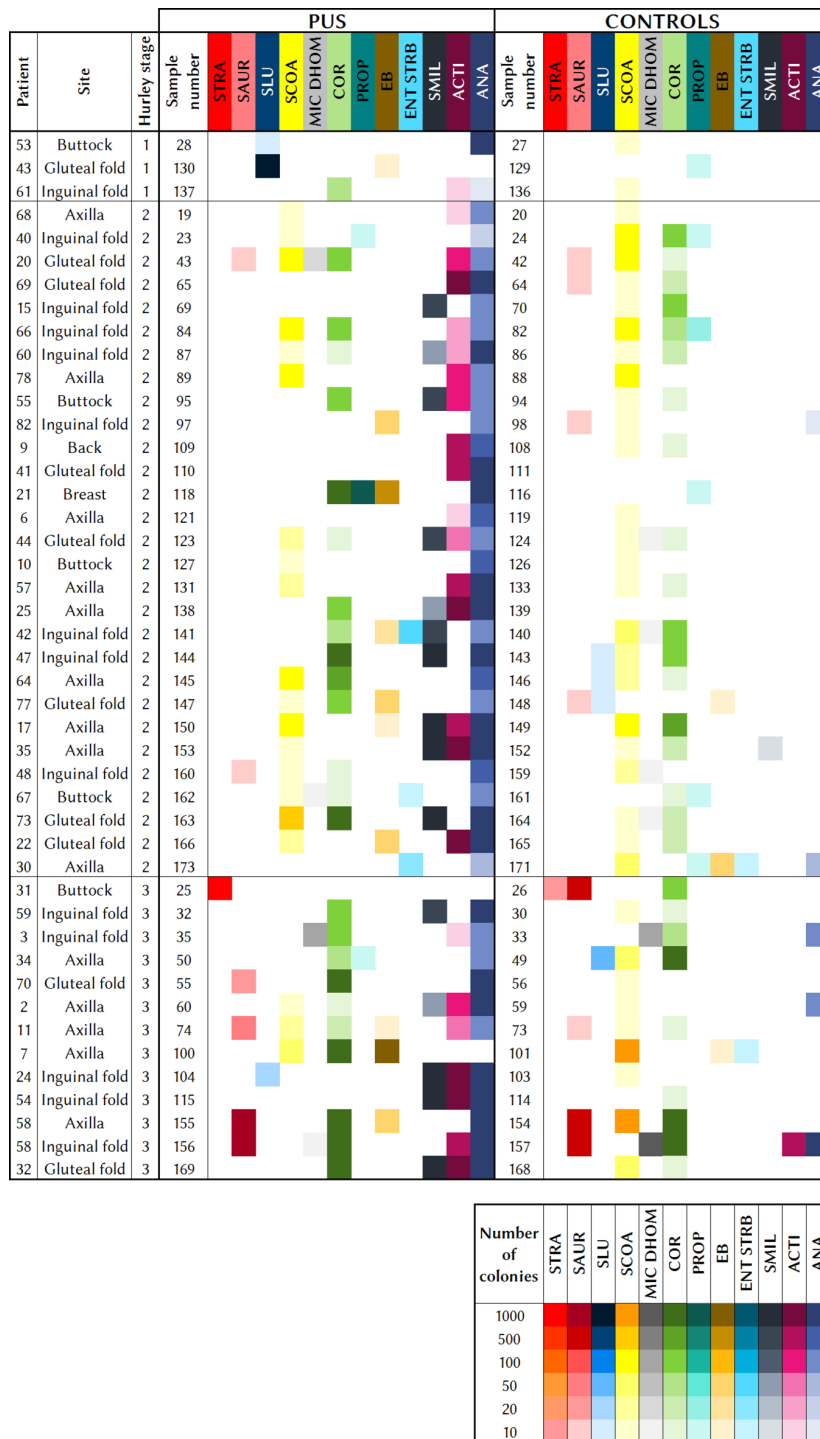


Figure 2: Comparative culture results of 45 lesions swabs and corresponding normal skin perilesional controls. Each line corresponds to one lesion area. Lesions' and controls' culture results are presented on the left and right part of the table, respectively.

SLU: *Staphylococcus lugdunensis*; SCOA: Coagulase negative staphylococci; SAUR: *Staphylococcus aureus*; MIC DHOM: *Micrococcus sp.*, *Dermabacter hominis*; ENT STRB: *Enterococci*, *Streptococcus agalactiae*; EB: Enterobacteria; PROP: *Propionibacterium spp.*; SMIL: *Streptococci* of the Milleri group; COR: *Corynebacterium spp.*; ACTI: *Actinomyces*; ANA: Strict anaerobes.

abscess. In chronic suppurating lesions, anaerobic species (*Prevotella* spp., *Porphyromonas* spp., *Anaerococcus* spp., and *Mobiluncus* spp) were also identified. Three bacterial orders were present in all samples: *Bacteroidales* (mainly *Prevotella* spp. and *Porphyromonas* spp.), *Clostridiales* (mainly *Pep-*

toniphilus spp., *Anaerococcus* spp., *Parvimonas* spp., *Dialister* spp. and *Finegoldia* spp.) and *Actinomycetales* (*Actinomyces* spp., *Actinobaculum* spp., *Mobiluncus* spp.).

Thus metagenomic data are consistent with culture results and allowed a more exhaustive descrip-

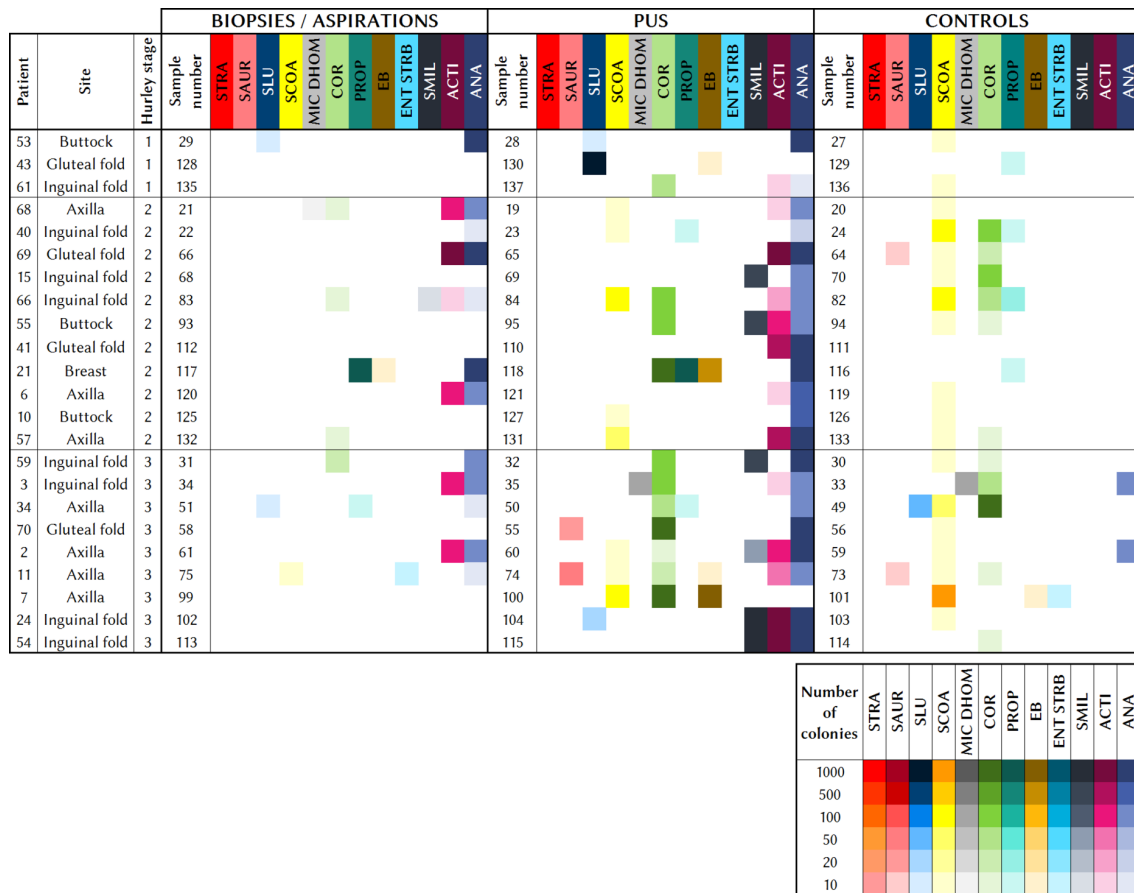


Figure 3: Comparative culture results of biopsies/aspiration, pus, and perilesional control swabs of 23 open suppurating lesions. Each line corresponds to one lesion. Culture results of biopsies/aspirations are presented on the left part of the table. Culture results of pus and perilesional swabs of the same lesions are presented on the middle and right part of the table.

SLU: *Staphylococcus lugdunensis*; SCOA: Coagulase negative *staphylococci*; SAUR: *Staphylococcus aureus*; MIC DHOM: *Micrococcus* spp., *Dermabacter hominis*; ENT STRB: *Enterococci*, *Streptococcus agalactiae*; EB: Enterobacteria; PROP: *Propionibacterium* spp.; SMIL: *Streptococci* of the Milleri group; COR: *Corynebacterium* spp.; ACTI: *Actinomycetes*; ANA: Strict anaerobes.

tion of the anaerobic flora. It should be pointed out that 454 sequencing did not identify non-cultivable bacteria associated with HS lesions.

Altogether, we identified 2 microbiological profiles specifically associated with HS lesions. Profile A was characterized by pure or predominant culture of *S. lugdunensis* that was mostly associated with Hurley stage 1 lesions. Profile B was represented by a mixed flora composed of Gram-negative and Gram-positive strict anaerobes, anaerobic *Actinomycetes* and streptococci of the milleri group. It was mainly associated with open suppurating lesions observed in Hurley stage 2 and 3, but also with 24% of Hurley stage 1 lesions. No microbiological differences could be identified between Hurley stage 2 and 3 lesions

by culture methods.

Discussion

Identifying treatment targets is urgently needed to improve the quality of life of HS patients. An infectious process has been suspected for a long time in HS. However considering the polymicrobial nature of the cultures obtained from HS lesions with bacteria usually isolated from the skin microflora, it remained unclear whether bacterial factors were involved in the pathophysiology of HS.

In this work, we conducted a large prospective study of the microbiology of HS lesions in a cohort

Table 4: Anaerobic isolates cultured from 36 HS lesions with predominant anaerobic microflora.

	Genus	Species	Number of isolates
Gram-positive cocci (n = 51)	<i>Anaerococcus</i> (n = 17)	<i>A. vaginalis</i>	11
		<i>A. prevotii</i>	4
		<i>A. octavius</i>	1
		<i>A. lactolyticus</i>	1
	<i>Peptoniphilus</i> (n = 15)	<i>P. asaccharolyticus</i>	8
		<i>P. harei</i>	3
		<i>P. gorbachii</i>	1
		<i>P. ivorii</i>	1
		<i>P. lacrymalis</i>	1
		<i>Peptoniphilus</i> sp.	1
	<i>Other genera</i> (n = 19)	<i>Finegoldia magna</i>	11
		<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	4
		<i>Parvimonas micra</i>	2
<i>Pediococcus acidilactici</i>		1	
Gram-negative rods (n = 44)	<i>Prevotella</i> (n = 13)	<i>Facklamia hominis</i>	1
		<i>P. bivia</i>	6
		<i>P. disiens</i>	1
		<i>P. intermedia</i>	1
		<i>P. melaninogenica</i>	1
		<i>P. salivae</i>	1
	<i>Porphyromonas</i> (n = 10)	<i>Prevotella</i> sp.	3
		<i>P. asaccharolytica</i>	7
	<i>Bacteroides</i> (n = 9)	<i>P. somerae</i>	3
		<i>B. coagulans</i>	3
		<i>B. ureolyticus</i>	3
		<i>B. thetaiotaomicron</i>	2
	<i>Fusobacterium</i> (n = 8)	<i>B. fragilis</i>	1
<i>F. nucleatum</i>		7	
<i>Dialister</i> (n = 3)	<i>F. gonidiaformans</i>	1	
	<i>D. pneumosintes</i>	2	
<i>Jonquetella</i> (n = 1)	<i>D. micraerophilus</i>	1	
	<i>J. anthropi</i>	1	

of 82 patients. Altogether, 102 HS lesions were studied, using optimized sampling and culture methods. We used MALDI-TOF mass spectrometry to identify the predominant bacterial colonies isolated from lesions and normal skin samples. The main interest of this technique is that identification can be obtained at the species level within few minutes for a very wide range of bacteria, including species of the normal microflora, anaerobes, and bacteria that were usually identified by molecular techniques.

This study demonstrates that specific microbiological profiles, neither corresponding to the normal skin microflora, nor to usual skin pathogens (*Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pyogenes*) are associated with HS lesions. Two new bacterial pathogens associated with HS lesions were identified:

Staphylococcus lugdunensis and anaerobic *Actinomyces*.

S. lugdunensis was mostly cultured from HS nodules and abscesses. *S. lugdunensis* is a skin commensal that primarily colonizes the lower extremities and inguino-perineal areas, the latter being typical sites for HS lesions [19]. *S. lugdunensis* seems to be an infrequent pathogen [20], but infections caused by this organism are similar to those caused by *S. aureus*, demonstrating a particular virulence compared to other coagulase negative *Staphylococci*. It was initially described as a cause of post-surgical wound infections [21], suggesting that local predisposing factors are required for its pathogenicity.

Conversely, the majority chronic suppurating lesions and a restricted number of mild HS lesions

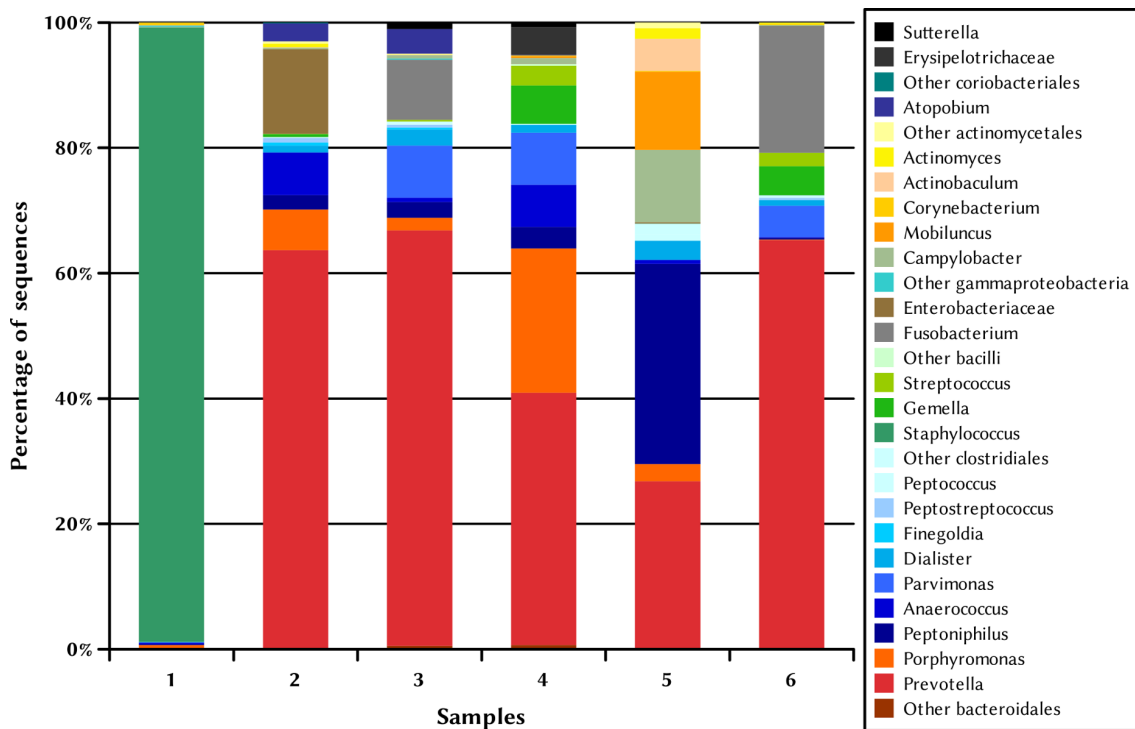


Figure 4: Microbial diversity of HS lesions as assessed by high throughput 454 sequencing. The microbiome of 6 representative HS lesions was assessed by 454 sequencing. *Sample 1*: acute Hurley stage 1 abscess. Needle aspiration yielded a pure culture of *Staphylococcus lugdunensis*. *Samples 2-3* (swabs): Hurley stage 2 lesions of the axilla and inguinal fold, respectively. *Samples 4-6* (swabs): Hurley stage 3 lesions of the inguinal fold, axilla and gluteal fold. *Prevotella* spp. represented the most abundant taxon in 4/5 of these chronic suppurating lesions.

were associated with a predominant polymicrobial anaerobic microflora, including strict anaerobes, milleri group streptococci and anaerobic *Actinomyces*. These bacteria are common inhabitants of the mouth and gastrointestinal tract [22, 23, 24]. Strict anaerobes are usual colonizers but can cause secondary infections in patients with local or systemic predispositions. They have been previously associated with HS lesions and various secondary skin infections including epidermal cysts [25, 26, 27]. Strict anaerobes have been shown to grow synergistically and to be virulent especially when associated with other bacterial species, including milleri group streptococci, which were identified as a potential treatment target in HS in the 1980's [18, 28, 30], although they appeared to be unusual pathogens in other studies [31]. Milleri group streptococci can be aggressive pathogens causing abscesses formation at various sites of the body including the skin, thorax and brain [29]. Interestingly, they have been recently associated with chronic infectious conditions such as digestive fistula in patients with vascular grafts

and cystic fibrosis [32, 33].

Finally, anaerobic *Actinomyces* were cultured from a vast majority of severe suppurating lesions. Anaerobic *Actinomyces* are fastidious and aerotolerant species that grow slowly on rich media, only providing pinpoint colonies after a one-week culture, and are cumbersome to identify using phenotypic methods. This is probably the reason why they have not been associated so far with HS lesions. Interestingly, anaerobic *Actinomyces* have been associated with difficult to treat and relapsing skin and soft tissue infections. They can also cause severe infections such as endophthalmitis, bacteremia, and endocarditis [34, 35, 36, 37]. The closely related species *A. schaalii* is considered as an uropathogen in the elderly and in patients with predisposing neurological or local factors. *A. schaalii* has been recently associated with cellulitis and bacteremia [38]. Altogether, our study demonstrates that HS lesions are associated with bacterial species that can cause abscesses and severe infections. Compared to *S. aureus* or *S. pyogenes*, the low pathogenicity of

these bacteria could account for the chronicity of suppuration of HS lesions that can last for years. In addition, the particular propensity of HS patients to develop recurrent or chronic skin infections highly suggests that HS is not primarily an infectious disease but a predisposing condition that allow these low pathogenic species to cause soft tissue and skin infections.

Histopathological studies performed in non-inflammatory areas of the skin of HS patients have demonstrated the presence of dilated and distorted hair follicle. These anatomical abnormalities are thought to be due to the hyperkeratinisation of the follicular infundibulum which can lead to dilatation and rupture and release of bacteria within the dermis [39]. This event may be the predisposing condition that allow *S. lugdunensis* and anaerobic bacteria to cause nodules and abscesses in HS. Conversely, chronic suppurating HS lesions are deep abscesses drained by interconnected epithelialized sinus tracts. Colonization of these deep-seated lesions by anaerobic bacteria, streptococci of the milleri group and *Actinomyces* may account for chronic inflammation.

Our study has limitations: HS patients consulting at our center usually present severe forms of the disease and may not be representative of the HS patients' population.

In summary this study demonstrates that bacterial pathogens known to cause soft tissue and skin infections are found in HS lesions. The unexpected efficacy of wide spectrum antimicrobial treatments in HS [9, 11, 40] highly suggests that these bacteria are partly responsible for suppurative hidradenitis and should be considered as a treatment target. These data open an avenue for future research on the pathophysiology of this distressing disease, and provide a rationale basis for clinical trials in HS.

Funding

This work was supported by a grant from the *Fondation pour la Recherche Médicale en France* (FRM) (ROX-ANNE project, LMV20100519581) and by the *Projet Hospitalier de Recherche Clinique Régional Île-de-France* AOR11-071.

References

- [1] Alikhan A, Lynch PJ, Eisen DB. *Hidradenitis suppurativa: a comprehensive review*. J Am Acad Dermatol. 2009 Apr;60(4):539-61; quiz 62-3.
- [2] Wolkenstein P, Loundou A, Barrau K, Auquier P, Revuz J. *Quality of life impairment in hidradenitis suppurativa: a study of 61 cases*. J Am Acad Dermatol. 2007 Apr;56(4):621-3.
- [3] Kurzen H, Kurokawa I, Jemec GB, Emtestam L, Sellheyer K, Giamarellos-Bourboulis EJ, et al. *What causes hidradenitis suppurativa?* Exp Dermatol. 2008 May;17(5):455-6; discussion 7-72.
- [4] Pink AE, Simpson MA, Brice GW, Smith CH, Desai N, Mortimer PS, et al. *PSENEN and NCSTN mutations in familial hidradenitis suppurativa (Acne Inversa)*. J Invest Dermatol. 2011 Jul;131(7):1568-70.
- [5] Miskinyte S, Nassif A, Merabtene F, Ungeheuer MN, Join-Lambert O, Jais JP, et al. *Nicastrin Mutations in French Families with Hidradenitis Suppurativa*. J Invest Dermatol. 2012 Feb 23.
- [6] Highet AS, Warren RE, Weekes AJ. *Bacteriology and antibiotic treatment of perineal suppurative hidradenitis*. Arch Dermatol. 1988 Jul;124(7):1047-51.
- [7] Lapins J, Jarstrand C, Emtestam L. *Coagulase-negative Staphylococci are the most common bacteria found in cultures from the deep portions of hidradenitis suppurativa lesions, as obtained by carbon dioxide laser surgery*. Br J Dermatol. 1999 Jan;140(1):90-5.
- [8] Sartorius K, Killasli H, Oprica C, Sullivan A, Lapins J. *Bacteriology of hidradenitis suppurativa exacerbations and deep tissue cultures obtained during carbon dioxide laser treatment*. Br J Dermatol. 2012 Apr;166(4):879-83.
- [9] Gener G, Canoui-Poitrine F, Revuz JE, Faye O, Poli F, Gabison G, et al. *Combination therapy with clindamycin and rifampicin for hidradenitis suppurativa: a series of 116 consecutive patients*. Dermatology. 2009;219(2):148-54.
- [10] van der Zee HH, van der Woude CJ, Florencia EF, Prens EP. *Hidradenitis suppurativa and inflammatory bowel disease: are they associated? Results of a pilot study*. Br J Dermatol. 2010 Jan;162(1):195-7.
- [11] Join-Lambert O, Coignard H, Jais JP, Guet-Revillet H, Poiree S, Fraitag S, et al. *Efficacy of rifampin-moxifloxacin-metronidazole combination therapy in hidradenitis suppurativa*. Dermatology. 2011 Feb;222(1):49-58.
- [12] Hurley H. *Axillary hyperhidrosis, apocrine bromhidrosis, hidradenitis suppurativa, and familial benign pemphigus: surgical approach*. 1989.
- [13] Bille E, Dauphin B, Leto J, Bognoux ME, Beretti JL, Lotz A, et al. *MALDI-TOF MS Andromas strategy for the routine identification of bacteria, mycobacteria, yeasts, Aspergillus spp. and positive blood cultures*. Clin Microbiol Infect. 2011 Sep 27.
- [14] Fierer N, Hamady M, Lauber CL, Knight R. *The influence of sex, handedness, and washing on the diversity of hand surface bacteria*. Proc Natl Acad Sci USA. 2008 Nov 18;105(46):17994-9.
- [15] Caporaso JG, Kuczynski J, Stombaugh J, Bittinger K, Bushman FD, Costello EK, et al. *QIIME allows analysis of high-throughput community sequencing data*. Nat Methods. 2010 May;7(5):335-6.
- [16] Edgar RC. *Search and clustering orders of magnitude faster than BLAST*. Bioinformatics. 2010 Oct 1;26(19):2460-1.
- [17] Wang Q, Garrity GM, Tiedje JM, Cole JR. *Naive Bayesian classifier for rapid assignment of rRNA sequences into the new bacterial taxonomy*. Appl Environ Microbiol. 2007 Aug;73(16):5261-7.
- [18] Highet AS, Warren RE, Staughton RC, Roberts SO. *Streptococcus milleri causing treatable infection in perineal hidradenitis suppurativa*. Br J Dermatol. 1980 Oct;103(4):375-82.

- [19] Bieber L, Kahlmeter G. *Staphylococcus lugdunensis* in several niches of the normal skin flora. Clin Microbiol Infect. 2009 Apr;16(4):385-8.
- [20] Frank KL, Del Pozo JL, Patel R. *From clinical microbiology to infection pathogenesis: how daring to be different works for Staphylococcus lugdunensis*. Clin Microbiol Rev. 2008 Jan;21(1):111-33.
- [21] Vandenesch F, Eykyn SJ, Etienne J, Lemozy J. *Skin and post-surgical wound infections due to Staphylococcus lugdunensis*. Clin Microbiol Infect. 1995 Feb;1(2):73-4.
- [22] Murdoch Da. *Gram-positive anaerobic cocci*. Clin Microbiol Rev. 1998 Jan;11(1):81-120.
- [23] Mejare B, Edwardsson S. *Streptococcus milleri (Guthof); an indigenous organism of the human oral cavity*. Arch Oral Biol. 1975 Nov;20(11):757-62.
- [24] Clarridge JE, 3rd, Zhang Q. *Genotypic diversity of clinical Actinomyces species: phenotype, source, and disease correlation among genospecies*. J Clin Microbiol. 2002 Sep;40(9):3442-8.
- [25] Brook I. *The role of anaerobic bacteria in cutaneous and soft tissue abscesses and infected cysts*. Anaerobe. 2007 Oct-Dec;13(5-6):171-7.
- [26] Brook I, Frazier EH. *Aerobic and anaerobic microbiology of axillary hidradenitis suppurativa*. J. of medical microbiology. 1999 Jan;48(1):103-5.
- [27] Brook I. *Secondary bacterial infections complicating skin lesions*. J. of medical microbiology. 2002 Oct;51(10):808-12.
- [28] Nagashima H, Takao A, Maeda N. *Abscess forming ability of Streptococcus milleri group: synergistic effect with Fusobacterium nucleatum*. Microbiol Immunol. 1999;43(3):207-16.
- [29] Belko J, Goldmann DA, Maccone A, Zaidi AK. *Clinically significant infections with organisms of the Streptococcus milleri group*. Pediatr Infect Dis J. 2002 Aug;21(8):715-23.
- [30] Hirai T, Kimura S, Mori N. *Head and neck infections caused by Streptococcus milleri group: an analysis of 17 cases*. Auris Nasus Larynx. 2005 Mar;32(1):55-8.
- [31] Jemec GB, Faber M, Gutschik E, Wendelboe P. *The bacteriology of hidradenitis suppurativa*. Dermatology. 1996;193(3):203-6.
- [32] Bonnet EP, Arista S, Archambaud M, Boot B, Clave D, Massip P, et al. *Streptococcus milleri group infection associated with digestive fistula in patients with vascular graft: report of seven cases and review*. Infection. 2007 Jun;35(3):182-5.
- [33] Sibley CD, Sibley KA, Leong TA, Grinwis ME, Parkins MD, Rabin HR, et al. *The Streptococcus milleri population of a cystic fibrosis clinic reveals patient specificity and intraspecies diversity*. J Clin Microbiol. 2010 Jul;48(7):2592-4.
- [34] Hall V. *Actinomyces—gathering evidence of human colonization and infection*. Anaerobe. 2008 Feb;14(1):1-7.
- [35] Sabbe LJ, Van De Merwe D, Schouls L, Bergmans A, Vanechoutte M, Vandamme P. *Clinical spectrum of infections due to the newly described Actinomyces species A. turicensis, A. radingae, and A. europaeus*. J Clin Microbiol. 1999 Jan;37(1):8-13.
- [36] Zautner AE, Schmitz S, Aepinus C, Schmialek A, Podbielski A. *Subcutaneous fistulae in a patient with femoral hypoplasia due to Actinomyces europaeus and Actinomyces turicensis*. Infection. 2009 Jun;37(3):289-91.
- [37] von Graevenitz A. *Actinomyces neuui: review of an unusual infectious agent*. Infection. 2011 Feb 22.
- [38] Beguelin C, Genne D, Varca A, Tritten ML, Siegrist HH, Jatton K, et al. *Actinobaculum schaalii: clinical observation of 20 cases*. Clin Microbiol Infect. 2011 Jul;17(7):1027-31.
- [39] van der Zee HH, Laman JD, Boer J, Prens EP. *Hidradenitis suppurativa: viewpoint on clinical phenotyping, pathogenesis and novel treatments*. Exp Dermatol. 2012 Oct;21(10):735-9.
- [40] van der Zee HH, Boer J, Prens EP, Jemec GB. *The effect of combined treatment with oral clindamycin and oral rifampicin in patients with hidradenitis suppurativa*. Dermatology. 2009;219(2):143-7.



Figure S2: Dendrogram of the bacterial flora associated with lesional samples. The bacterial isolates of 105 culture-positive lesional samples were used to perform hierarchical clustering (*S. pyogenes* lesional sample is not represented here). Each column represents a sample and each line represents a bacterial group. The nature of the sample (needle aspiration/biopsy/swab) is figured with a light purple or purple or green square at the top of the colored map. Hurley's staging is specified with a white/pink gradient for each sample. Each column represents a sample and each line represents a bacterial group. The relative abundance of a given bacterial group in a sample is indicated by a blue/red gradient
 SLU: *Staphylococcus lugdunensis*; SCOA: Coagulase negative *Staphylococci*; SAUR: *Staphylococcus aureus*; MIC DHOM: *Microcococcus sp.*, *Dermabacter hominis*; ENT STRB: *Enterococci*, *Streptococcus agalactiae*; EB: *Enterobacteria*; PROP: *Propionibacterium spp.*; SMIL: *Streptococci* of the Milleri group, *Corynebacterium spp.*; ACTI: *Actinomycetes*; ANA: *Strict anaerobes*.

Chapitre 4

Étude prospective de métagénomique bactérienne

Cette partie présente les résultats non publiés de mon travail de thèse.

Cette étude prospective a été réalisée dans le cadre d'un Projet Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC AOR-11071 : « Métagénomique Bactérienne de l'Hidrosadénite Suppurée »).

L'objectif principal de ce second travail était d'identifier de manière exhaustive les germes anaérobies associés aux lésions d'HS pour définir le *core microbiome* des flores lésionnelles.

Les objectifs secondaires étaient les suivants :

1. déterminer si les flores lésionnelles étaient influencées par certains facteurs cliniques dont :
 - la sévérité clinique de la lésion ;
 - la localisation de la lésion ;
 - le sexe du sujet ;
 - l'indice de masse corporelle du sujet ;
2. déterminer si des différences entre les flores des lésions de stade 2 et de stade 3 permettraient d'expliquer la moins bonne réponse aux traitements antibiotiques des lésions de stade 3 ;
3. déterminer si les malades ont une flore cutanée anormale pouvant les prédisposer à des infections cutanées.

Pour atteindre ces objectifs, deux approches ont été couplées : la culture bactérienne classique et la métagénomique basée sur le séquençage de banques d'amplicons des gènes codant l'ARN 16S.

Dans cette étude, deux groupes de sujets ont été analysés de manière prospective : des sujets atteints de maladie de Verneuil (sujets Verneuil/ sujets HS) présentant des lésions de stade 1, 2 ou 3 et des sujets sains contrôle (sujets contrôle).

Toutes les lésions ouvertes de chaque sujet Verneuil ont été prélevées par écouvillonnage. Afin de pouvoir distinguer les espèces spécifiquement associées aux lésions des contaminants de la flore cutanée, la peau saine des régions habituellement touchées par l'HS (aisselle, plis inguinaux et plis interfessiers) a été prélevée chez les sujets Verneuil lorsqu'elle existait et chez les sujets sains contrôle par écouvillonnage. Pour chaque prélèvement, deux échantillons étaient prélevés. L'un était destiné à l'approche « culture bactérienne », l'autre à l'approche « métagénomique ».

Nous avons confirmé par culture bactérienne l'existence des deux profils microbiologiques décrits précédemment. Le premier profil était représenté par *S. lugdunensis* ou rarement d'autres espèces aérobies ou aérotolérantes de la flore cutanée. Le second profil correspondait à une flore anaérobie associant germes anaérobies stricts, streptocoques du groupe milleri et actinomycètes. L'approche par métagénomique a permis d'identifier le *core microbiome* de ces flores mixtes anaérobies. Ce *core microbiome* était composé de taxons de la flore cutanée (*Anaerococcus* spp., *Peptoniphilus* spp., *Fingoldia* spp. et *Corynebacteriaceae*) et de taxons rares dans les flores cutanées (*Porphyromonadaceae*, *Prevotellaceae*, *Veillonellaceae*). La majorité des taxons retrouvés dans les flores de lésions de stade 1 étaient ceux constituant le *core microbiome* lésionnel. La diversité bactérienne des flores des stades 2 et 3 était plus élevée, avec une sur-représentation des taxons non présents dans les flores de peaux saines et dans les lésions de stade 1 : *Fusobacteriaceae*, *Bacteroides* spp., *Erysipelotrichales*, *Clostridia* (*Peptococcaceae* et *Parvimonas* spp.), *Synergistetes*, associés à des streptocoques du groupe milleri et des actinomycètes.

Ces données suggèrent que *S. lugdunensis* ou certaines espèces anaérobies (*Prevotella* spp., *Porphyromonas* spp., *Anaerococcus* spp., *Peptoniphilus* spp., *Fingoldia* spp.) seraient les premiers germes qui colonisent les lésions d'HS, alors que d'autres agents bactériens (Streptocoques du groupe milleri, actinomycètes, *Fusobacteria*, *Bacteroides* spp., *Peptococcus* spp., *Erysipelotrichales*) apparaîtraient secondairement.

Nous avons par ailleurs mis en évidence chez les sujets Verneuil des anomalies de la flore cutanée des zones saines consistant en une augmentation de la diversité bactérienne, une inversion du rapport *Staphylococcaceae/Corynebacteriaceae* et une augmentation de la fréquence de portage de certains pathogènes.

Ces anomalies plus marquées chez les sujets porteurs de lésions chroniques que chez les sujets de stade I pourraient résulter de l'ensemencement de la peau saine par la flore lésionnelle, d'un excès d'hygiène ou de traitements antérieurs. Il pourrait aussi s'agir d'anomalies primitives de la flore cutanée.

4.1 Matériel et méthodes

4.1.1 Sujets étudiés et procédure d'inclusion

Deux groupes de sujets ont été inclus :

1. des sujets atteints d'hidrosadénite suppurée (notés « sujets Verneuil » ou « sujets HS ») consultant pour la première fois dans notre centre pour maladie de Verneuil ;
2. des sujets sains contrôle (notés « sujets contrôle »).

Les sujets Verneuil étaient répartis en trois sous-groupes (sujets de stade I, II et III) en fonction du stade de la lésion la plus sévère du sujet.

L'inclusion des sujets s'est déroulée dans trois centres en deux étapes : une visite de sélection et une visite d'inclusion. Lors de la visite de sélection, le protocole était proposé aux patients pouvant être inclus et des conseils d'hygiène générale et cutanée leur étaient donnés afin de standardiser les conditions de prélèvements. Un mois plus tard, ils étaient à nouveau convoqués pour la réalisation des prélèvements qui avait lieu lors de la visite d'inclusion et de début du traitement.

L'inclusion des sujets Verneuil de stades I et II avait lieu au *Centre Médical de l'Institut Pasteur*, alors que les sujets de stade III étaient inclus à l'hôpital de jour du service Service des Maladies Infectieuses de l'Hôpital Necker-Enfants-malades.

Les sujets sains suivaient les mêmes conseils d'hygiène et étaient inclus à la plateforme Investigation Clinique et Accès aux Ressources Biologiques (ICAReB) de l'Institut Pasteur.

Critères d'inclusion et d'exclusion

Les critères d'inclusion des sujets Verneuil étaient les suivants :

- Âge compris entre 18 et 60 ans inclus
- Diagnostic de maladie de Verneuil [10]
- Présence de lésions cutanées actives d'HS définies en quatre groupes de sévérité clinique selon la classification Hurley [25] :
 - Lésion de stade 1 (nodulaire ou abcédée)
 - Lésion de stade 2 évoluant depuis plus de 3 mois
 - Lésion de stade 3 évoluant depuis plus de 3 mois
- Patients informés et ayant signé le formulaire de consentement éclairé

Les critères d'inclusion des sujets contrôle étaient les suivants :

- Âge compris entre 18 et 60 ans inclus

- Absence de signe évocateur de maladie de Verneuil (y compris de kyste du sinus pilonidal)
- Absence d'antécédent familial de maladie de Verneuil
- Aspect cutané normal à l'examen clinique

Les critères d'exclusion suivants étaient communs à tous les sujets :

- Prise d'antibiotiques dans le mois précédant le jour de l'inclusion
- Grossesse en cours, néoplasie, immunodépression congénitale ou acquise
- Traitement par immunosuppresseur ou anti-inflammatoire non stéroïdien en cours
- Diabète déséquilibré

Chez les sujets Verneuil, un traitement antibiotique jugé non-indiqué (formes minimales de la maladie) constituait un critère d'exclusion supplémentaire.

Données cliniques recueillies

Pour l'ensemble des sujets, les données suivantes étaient recueillies : sexe, âge, taille, poids, diabète connu, acné active ou antécédent d'acné, tabagisme actif, maladies associées.

Des données cliniques supplémentaires étaient recueillies chez les sujets Verneuil : âge au début de la maladie ; forme familiale ou sporadique ; nombre, localisation et sévérité des lésions ; stade de sévérité clinique du sujet¹ ; stade de Hurley maximal du sujet².

4.1.2 Prélèvements réalisés

Tous les prélèvements ont été réalisés en double, l'un échantillon étant destiné à la culture bactérienne, l'autre à la métagénomique (Figure 4.1). Pour les prélèvements à l'écouvillon, 2 types d'écouvillons étaient utilisés : des écouvillons *e - Swab* (COPAN, Brescia, Italie) pour la culture bactérienne (milieu de transport adapté pour germes aérobie et anaérobie) et des écouvillons secs COPAN 167C (COPAN, Brescia, Italie) pour la métagénomique.

1. L'expression « stade de sévérité clinique du sujet » correspond au niveau de sévérité clinique selon la classification de Hurley de la lésion la plus sévère présentée par le sujet au moment du prélèvement.

2. Dans cette étude, le terme « stade de Hurley maximal du sujet » correspond au stade de sévérité clinique maximal atteint par le sujet depuis le début de la maladie

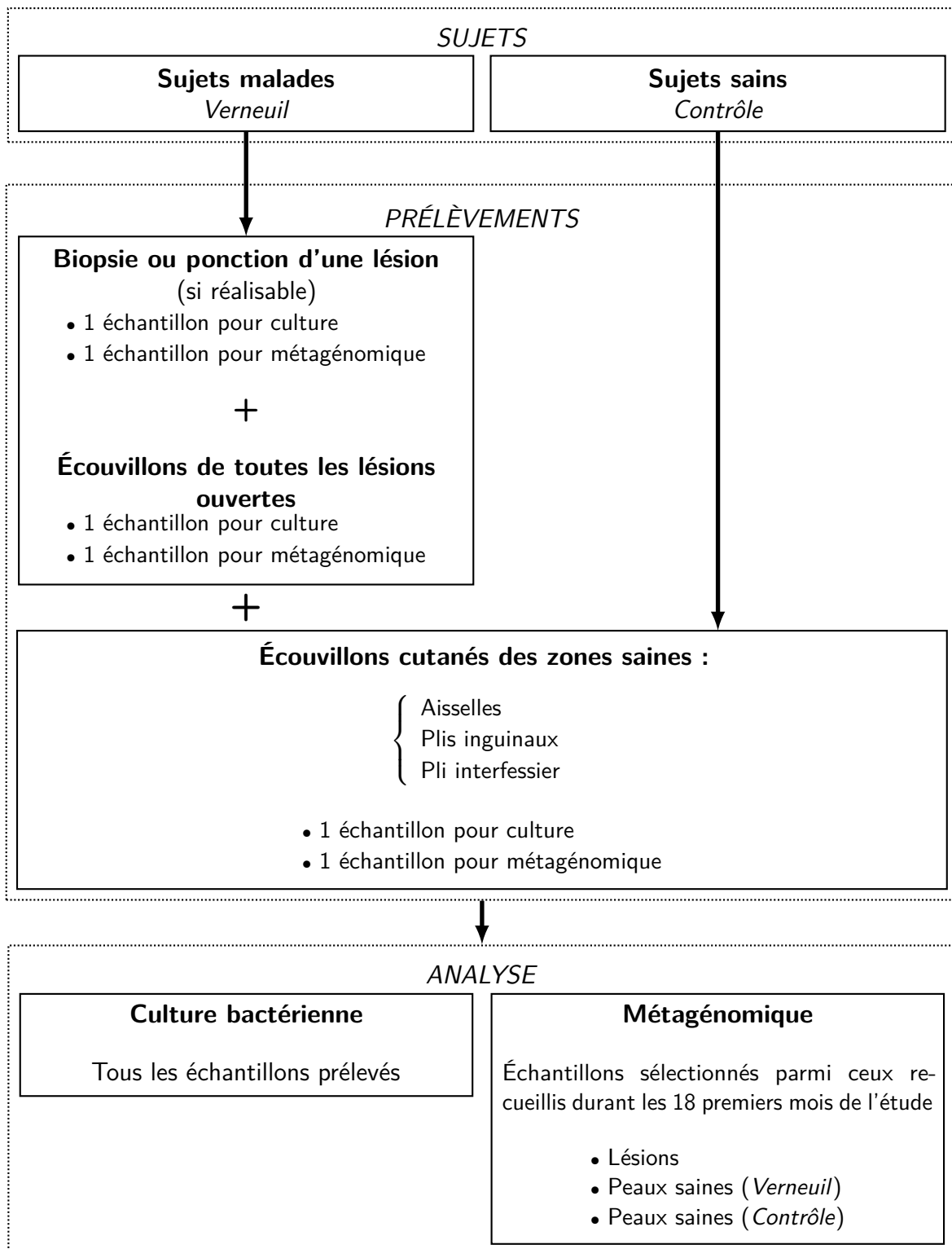


Figure 4.1 – Présentation générale de l'étude.

Prélèvements lésionnels (Sujets Verneuil)

Dans tous les cas où cela était possible, une lésion représentative du stade de Hurley du patient était prélevée par ponction-aspiration à l'aiguille (en cas d'abcès) ou par biopsie (nodule non suppuré et lésion chronique ouverte) précédée d'une désinfection cutanée à la Bétadine dermique et rinçage à l'aide d'une solution hydroalcoolique. Les biopsies étaient réalisées au moyen d'un punch dermatologique de 3 mm de diamètre après anesthésie locale à la xylocaïne.

Toutes les lésions ouvertes de chaque sujet (incluant éventuellement la lésion biopsiée lorsqu'elle était ouverte) étaient échantillonnées, par application d'un écouvillon stérile sur l'orifice de la suppuration, sans désinfection cutanée préalable.

Prélèvements de peau saine (Sujets Verneuil et sujets contrôle)

Afin de pouvoir distinguer les espèces spécifiquement associées aux lésions des contaminants de la flore cutanée, la peau saine des régions habituellement touchées par l'HS (aisselles, plis inguinaux et pli interfessier) a été prélevée chez les sujets Verneuil lorsqu'elle existait et chez les sujets contrôle de manière systématique. La flore cutanée commensale de ces zones était prélevée par frottement de la surface cutanée (surface de 2 cm × 2 cm) avec l'extrémité d'un écouvillon.

Traitement et transport des échantillons

Les biopsies et écouvillons destinés à la culture étaient immédiatement acheminés vers le Laboratoire de Microbiologie de l'Hôpital Necker-Enfants malades en milieu protecteur (*e-Swab*) pour y être mis en culture.

Les biopsies destinées à l'étude métagénomique étaient placées telles quelles dans un tube à congélation stérile et conservés à -80°C . Les écouvillons cutanés destinés à l'étude métagénomique ont été immédiatement déchargés dans 500 μl d'eau pour biologie moléculaire en environnement stérile et conservés à -80°C .

4.1.3 Culture bactérienne

La méthodologie était identique à celle employée dans l'étude précédente.

4.1.4 Métagénomique bactérienne

Préparation des banques d'amplicons 16S

Après décongélation (et une étape de broyage pour les biopsies) les échantillons étaient rapportés à un volume de 100 µl, auquel étaient ajoutés 20 µl de protéinase K et 130 µl de tampon de lyse du kit d'extraction *MagnaPure LC DNA Isolation kit III* (Roche). Le mélange était vortexé et incubé 10 minutes à 95 °C puis refroidi à -20 °C et brièvement centrifugé. L'extraction d'ADN était réalisée par l'automate *MagnaPure* (Roche Pharma, Boulogne-Billancourt, France) selon les recommandations du fabricant. Les amorces utilisées étaient les mêmes que dans l'étude précédente.

À partir de chaque extrait d'ADN, 4 réactions d'amplification étaient réalisées en parallèle. À l'issue de celles-ci, les 4 produits d'amplification étaient mis en commun. Chaque réaction d'amplification était réalisée dans un volume total de 47 µl contenant 1,5 µl de solution d'ADN extrait, 45 µM de chaque amorce et 45 µl du mélange pour PCR *Platinum PCR SuperMix* (Invitrogen). Les réactions d'amplification étaient réalisées dans les conditions suivantes :

1. dénaturation initiale 94 °C pendant 5 minutes ;
2. 35 répétitions des étapes suivantes :
 - 94 °C pendant 45 secondes ;
 - 52 °C pendant 30 secondes ;
 - 72 °C pendant 90 secondes ;
3. élongation finale à 72 °C durant 10 minutes.

Les produits de PCR ont été ensuite acheminés chez *Genoscreen* (Lille) pour purification des amplicons et séquençage 454 (*GsFLX*, Roche).

Analyse des données

Les séquences de longueur inférieure à 200 paires de base ou supérieure à 500 paires de bases, présentant un score de qualité faible (inférieur à 25) ou comportant plus d'une erreur dans les nucléotides correspondant aux amorces ont été exclues. Un nombre moyen de 4668 (1507–11490) séquences par échantillon a été obtenu. Les séquences ont été analysées à l'aide du logiciel QIIME (*Quantitative Insights Into Microbial Ecology*, version 1.6.0) [197]. Les séquences présentant plus de 97 % d'homologie étaient regroupées en *Unité Taxonomiques Opérationnelles* (UTO) par le logiciel *Uclust* [198]. Les séquences représentatives de chaque UTO étaient alignées [199]. Les séquences chimériques étaient identifiées à l'aide de *ChimeraSlayer* puis supprimées [200]. Un nom

Table 4.1 – Caractéristiques des sujets Verneuil et contrôle.

	Sujets Verneuil ($n = 64$)	Sujets sains contrôle ($n = 22$)	p
Sex ratio (H/F)	28 (44%)/36 (56%)	9 (41%)/13 (59%)	1
Âge (moyenne $\pm\sigma$)	34 \pm 10	37 \pm 9	0,19
IMC*(kg/m ²) (moyenne $\pm\sigma$)	25 \pm 5	25 \pm 3	0,6
Tabagisme actif	56 (88%)	2 (9%)	10 ⁻¹¹
Diabète*	9 (14%)	0	0,4
Acné sévère [†] *	30 (59%)	4 (18%)	1
HS Familiale*	16 (25%)	–	–
Âge du début de l'HS*(années $\pm\sigma$)	20 \pm 8	–	–
Durée d'évolution de l'HS (années)*	14 \pm 9	–	–

[†] Acné sévère ou antécédent personnel d'acné sévère.

* Données manquantes pour certains sujets.

de taxon était associé à chaque séquence représentative d'UTO [201]. Le *core microbiome* 85 % (taxons retrouvés dans au moins 85 % des échantillons) a été déterminé pour les lésions et les peaux saines (fonction `compute_core_microbiome.py` dans QIIME).

Analyse statistique

Les comparaisons de variables catégorielles ont été réalisées à l'aide du test exact de Fisher. Les comparaisons de variables quantitatives ont été réalisées avec un test de Student. Les proportions relatives des taxons dans les différents groupes d'échantillons lésionnels et de peaux saines ont été comparées par analyse de variance (ANOVA) avec correction de Bonferroni (fonction `otu_category_significance.py` dans QIIME). La diversité bactérienne (diversité α) a été estimée à l'aide de l'index Chao1. Les courbes de raréfaction de chaque groupe d'échantillons représentent des moyennes $\pm\sigma$ pour chacun des niveaux d'échantillonnage. Les index de diversité des différents groupes ont été comparés par un test non paramétrique de Monte-Carlo, avec correction par un test de Bonferroni. Une valeur de p inférieure à 0,05 était considérée significative.

4.2 Résultats

4.2.1 Caractéristiques des sujets inclus

64 sujets atteints d'HS et 22 sujets sains contrôle ont été inclus dans l'étude. Les 64 sujets Verneuil comportaient :

- 5 sujets de stade I abcédé ;
- 25 sujets de stade I nodulaire ;

- 18 sujets de stade II ;
- 16 sujets de stade III.

Les caractéristiques des sujets sont décrites dans la Table 4.1. Les deux populations étaient comparables en termes de *sex ratio*, âge et poids. La proportion de fumeurs était significativement plus élevée chez les sujets Verneuil que chez les sujets contrôle (88 % contre 9 %), ce qui est une caractéristique classique des patients atteints d'HS [4]. Le diabète était plus fréquent chez les sujets Verneuil (9/64) que chez les sujets contrôle (0/22) ($p = 0,4$).

L'âge au début de la maladie était de 20 ± 8 ans et 25 % des sujets Verneuil signalaient au moins un sujet atteint dans leur entourage familial.

4.2.2 Prélèvements et analyses réalisés

Prélèvements lésionnels

Au total, 152 prélèvements lésionnels ont été réalisés sur les 139 lésions des 64 sujets Verneuil : 49 biopsies et 103 écouvillons de lésions ouvertes (Tables 4.2 et 4.3). Treize lésions ont pu être prélevées à la fois par biopsie et par écouvillonnage. Une biopsie ou une ponction a été réalisée pour chaque sujet de stade I et de stade II. Cependant, ce prélèvement n'a pu être réalisé que chez 1 sujet de stade III, en raison de la douleur liée à ce geste chez ces malades.

38 des lésions étudiées provenaient des 30 sujets de stade I, 39 des 18 sujets de stade II et 62 des 16 sujets de stade III. Les malades pouvant présenter simultanément des lésions de stades différents, 6 lésions de stade 1 ont été prélevées chez des sujets de stade II. De même, 4 lésions de stade 1 et 16 lésions de stade 2 ont été prélevées chez des sujets de stade III.

La localisation des lésions était représentative des sites cutanés habituels de la maladie, avec une prépondérance des lésions inguinales ($n = 56$; 40 %), suivies par les lésions axillaires ($n = 36$; 26 %) et périnéales ($n = 26$; 19 %).

La culture bactérienne a été réalisée sur les 152 échantillons lésionnels (Tables 4.2 et 4.3). L'ADN de tous les échantillons lésionnels recueillis aux cours des 18 premiers mois de l'étude a été extrait pour amplification du gène codant l'ARN 16S (34 biopsies ou ponctions et 56 échantillons sur écouvillon). Pour 25 biopsies, l'amplification du gène codant l'ARN 16S était insuffisante pour permettre le séquençage des produits de PCR en raison d'une trop faible quantité d'ADN bactérien dans l'échantillon ou de la présence d'inhibiteurs de PCR. Le séquençage a été réalisé sur les 65 autres échantillons (Table 4.3).

Table 4.2 – Echantillons prélevés chez les sujets Verneuil.

Stade de Hurley du sujet	Sujet	Sexe	Aisselle droite	Aisselle gauche	Pli inguinal droit	Pli inguinal gauche	Pli interfessier	Autres lésions	Lésion biopsiée ou ponctionnée
HS-ST1	1A01JC	F	P	–	P	P*	P	–	Pubis (Po)
HS-ST1	1A02AN	F	P	–	P	P	P	–	Inguinal droit (Po)
HS-ST1	1A03NS	F	Pnp	–	Pnp	–	P	–	Fesse gauche (Po)
HS-ST1	1AHPGX	M	–	–	–	–	–	–	Inguinal droit (Po)
HS-ST1	1AHPGL	F	–	–	–	–	–	–	Aisselle gauche (B), inguinal gauche (B)
HS-ST1	1N01PP	F	–	P	–	–	P	–	Inguinal droit (B)
HS-ST1	1N02BH	F	P	–	P	–	P	–	Fesse gauche (B)
HS-ST1	1N03RF	F	P	–	–	P	P	–	Inguinal droit (B)
HS-ST1	1N04AM	F	P	–	P	–	P	–	Fesse gauche (B)
HS-ST1	1N05BC	F	–	P	P	–	P	–	Inguinal gauche (B)
HS-ST1	1N06PV	F	Pnp	–	Pnp	–	P	–	Fesse gauche (B)
HS-ST1	1N07ZT	M	L1	P	P	P	P	–	Inguinal droit (B)
HS-ST1	1N08AG	M	P	–	P	P	P	–	Inguinal gauche (B)
HS-ST1	1N09RC	F	–	P	P	P	P	–	Inguinal gauche (B)
HS-ST1	1N10GQ	M	P	–	P	–	P	Fesse gauche (L1)	Fesse gauche (B)
HS-ST1	1N11LF	F	P	–	P	P	P	–	Inguinal gauche (B)
HS-ST1	1N12KL	F	P	P	P	P	P	Sein gauche (L1)	Inguinal droit (B)
HS-ST1	1N13LM	F	–	P	P	P	P	–	Inguinal droit (B)
HS-ST1	1N14RC	F	P	L1	P	P	P	–	Aisselle gauche (B)
HS-ST1	1N15BD	F	P	–	P	–	P	–	Fesse droite (B)
HS-ST1	1N16RN	F	P	–	P	P	P	–	Pubis (B)
HS-ST1	1N17LL	F	P	P	P	P	P	–	Inguinal gauche (B)
HS-ST1	1N18SL	F	P	–	L1	P	P	–	Inguinal droit (B)
HS-ST1	1N19GM	F	P	–	P	P	P	Sein droit (L1)	Fesse droite (B)
HS-ST1	1N20CP	M	P	P	L1	P	P	–	Inguinal droit (B)
HS-ST1	1N21DM	F	P	P	P	P	P	–	Inguinal droit (B)
HS-ST1	1N22BN	F	P	–	P	P	P	–	Inguinal droit (B)
HS-ST1	1N23AJ	M	P	P	P	L1	P	–	Pubis (B)
HS-ST1	1N24LV	F	P	–	P	P	P	Sein droit (L1)	Inguinal droit (B)
HS-ST1	1N25FG	M	P	–	P	P	P	Sein (L1)	Pubis (B)
HS-ST2	2V01FA	M	P	–	–	P	P	–	Aisselle gauche (Po)
HS-ST2	2V02BC	M	–	P	L2	–	P	–	Inguinal droit (B)
HS-ST2	2V03RS	F	L2	L2	–	P	P	–	Sein gauche (B)
HS-ST2	2V04BA	M	P	–	L2	L2	P	–	Inguinal droit (B)
HS-ST2	2V05BM	M	L2	L2	P	–	L2	–	Aisselle droite (B)
HS-ST2	2V06LS	F	P	–	P	P	P	–	Aisselle gauche (B)
HS-ST2	2V07LP	F	L2	L2	L2	L2	P	–	Aisselle droite (B)
HS-ST2	2V08TJ	M	L2	L2	L1	P	L2	–	Aisselle droite (B)
HS-ST2	2V09MD	F	P	P	L1	P	P	–	Aisselle droite (B)
HS-ST2	2V10BB	F	L2	P	L1	P	P	–	Aisselle droite (B)
HS-ST2	2V11GA	M	P	P	P	–	L2	–	Pli interfessier (B)
HS-ST2	2V12DJ	M	L1	P	P	P	P	–	Cuisse (B)
HS-ST2	2V13DP	M	P	–	P	P	P	–	Pli interfessier (B)
HS-ST2	2V14DP	M	L2	P	P	P	P	–	Aisselle droite (B)
HS-ST2	2V15PF	M	P	P	L2	P	P	Dos (L1) + Fesse droite (L2)	Fesse droite (B)
HS-ST2	2V16JA	M	P	P	P	L2	L1	–	Scrotum (B)
HS-ST2	2V17CT	M	P	–	P	–	L2	–	Pli interfessier (B)
HS-ST2	2VHPTM	F	–	–	P	L2	L2	–	–
HS-ST3	3V01AL	F	L3	–	L2	L3	L1	–	–
HS-ST3	3V02CS	M	L3	L3	P	L3	L3	–	–
HS-ST3	3V03BV	M	L2	L3	P	L2	L2	Face (L2)	–
HS-ST3	3V04GC	F	L3	L3	L3	L3	L3	–	–
HS-ST3	3V05RJ	M	L3	L2	L3	L3	L1	–	Inguinal gauche (L3)
HS-ST3	3V06TT	M	L3	L3	L3	L3	P	–	–
HS-ST3	3V07TA	F	P	L3	L3	L3	L2	Sein droit (L2)	–
HS-ST3	3V08BS	F	P	P	P	P	L3	Paravaginal (L3)	–
HS-ST3	3V09JF	M	P	L1	L3	L2	L2	–	–
HS-ST3	3V10LJ	M	P	P	L3	L3	L3	–	–
HS-ST3	3VHPGS	M	L3	L3	L3	L3	L2	–	–
HS-ST3	3VHPTG	M	P	P	P	L3	–	Fesse gauche (L3)	–
HS-ST3	3VHPAS	M	P	L3	L3	L3	L3	–	–
HS-ST3	3VHPPL	F	–	–	L3	–	–	Cuisse gauche (L3)	–
HS-ST3	3VHPV	F	P	P	L2	L3	P	–	–
HS-ST3	3VHPHT	F	L3	L2	L2	L2	–	Cuisse gauche (L3) + Pubis (L2) + Fesse (L3)	–

Tous les échantillons ont été étudiés par culture (sauf *).
 Les caractères gras signalent les échantillons étudiés à la fois par culture et par métagenomique.
 L : Échantillons lésionnels (le chiffre associé correspond au stade de Hurley de la lésion)
 P : Échantillons de peau saine
 Po : Ponction
 B : Biopsie

Table 4.3 – Caractéristiques des lésions et des échantillons lésionnels correspondants analysés par culture et métagénomique.

		Échantillons analysés par culture bactérienne <i>n</i> = 152 (64 sujets)			Échantillons analysés par métagénomique bactérienne <i>n</i> = 65 (33 sujets)	
		Lésions <i>n</i> = 139	Écouvillons <i>n</i> = 103	Biopsies/ ponctions <i>n</i> = 49	Écouvillons <i>n</i> = 56	Biopsies/ ponctions <i>n</i> = 9*
Locali- sation	Aisselle	36 (26%)	31	10	20	4
	Pli inguinal	56 (40%)	39	21	21	3
	Pli interfessier	19 (14%)	17	3	9	1
	Sein	6 (4%)	5	1	2	–
	Fesse	9 (6%)	4	8	3	–
	Cuisse	4 (3%)	3	1	–	–
	Pubis	5 (4%)	1	4	1	1
	Face	1 (1%)	1	–	–	–
	Dos	1 (1%)	1	–	–	–
	Paravaginal	1 (1%)	1	–	–	–
	Scrotum	1 (1%)	–	1	–	–
	Stade de Hurley	Stade 1	48 (35%)	21	31	9
Stade 2		49 (35%)	40	17	32	4
Stade 3		42 (30%)	42	1	15	0

3 lésions de stade 1, 9 lésions de stade 2 et 1 lésion de stade 3 ont été prélevées à la fois par biopsie et par écouvillon.

*L'ADN de 9 biopsies sur 34 a pu être amplifié pour séquençage à haut débit.

Prélèvements de peau saine

168 prélèvements de peau saine ont été réalisés chez les 64 sujets Verneuil et 109 chez les 22 sujets sains contrôle (Tables 4.2, 4.4 et 4.5).

Table 4.4 – Échantillons de peau saine prélevés chez les 22 sujets contrôle.

Sujet	Sexe	Aisselle droite	Aisselle gauche	Pli inguinal droit	Pli inguinal gauche	Pli interfessier
4S01JP	H	P	P	P	P	–
4S02TC	F	P	P	P	P	P
4S03MV	F	P	P	P	P	P
4S04BB	F	P	P	P	P	P
4S05DL	F	P	P	P	P	P
4S06PV	F	P	P	P	P	P
4S07MN	F	P	P	P	P	P
4S08BL	F	P	P	P	P	P
4S09BD	H	P	P	P	P	P
4S10LC	F	P	P	P	P	P
4S11VC	F	P	P	P	P	P
4S12BG	F	P	P	P	P	P
4S13AR	F	P	P	P	P	P
4S14DJ	H	P	P	P	P	P
4S17ML	H	P	P	P	P	P
4S18AG	H	P	P	P	P	P
4S19DJ	H	P	P	P	P	P
4S21BF	H	P	P	P	P	P
4S22NR	H	P	P	P	P	P
4S23GJ	F	P	P	P	P	P
4S24PV	F	P	P	P	P	P
4S26YJ	H	P	P	P	P	P

P : Échantillons de peau saine étudiés par culture.

P : Échantillons de peau saine étudiés par culture et métagénomique.

Table 4.5 – Caractéristiques des prélèvements de peau saine analysés.

	Culture bactérienne		Métagénomique	
	Sujets HS <i>n</i> = 64	Sujets contrôle <i>n</i> = 22	Sujets HS <i>n</i> = 32	Sujets contrôle <i>n</i> = 17
<i>Site</i>				
Aisselle	61 (36%)	44 (40%)	21 (30%)	11 (31%)
Pli inguinal	65 (39%)	44 (40%)	30 (43%)	12 (34%)
Pli interfessier	42 (25%)	21 (19%)	19 (27%)	12 (34%)
<i>Sexe</i>				
Femme	102 (61%)	65 (60%)	39 (56%)	22 (63%)
Homme	66 (39%)	44 (40%)	31 (44%)	13 (37%)
<i>Stade de Hurley du sujet</i>				
Stade I	103 (61%)	–	38 (54%)	–
Stade II	47 (28%)	–	28 (40%)	–
Stade III	18 (11%)	–	4 (6%)	–
<i>Nombre total d'échantillons</i>				
	168	109	70	35

Au moins 1 prélèvement de peau saine a été obtenu pour 28 des 30 sujets de stade I, 17 des 18 sujets de stade II et 10 des 16 sujets de stade III.

Le nombre moyen de prélèvements en peau saine était de 3,7 pour les sujets de stade I, 2,8 pour les sujets de stade II et 1,8 pour les sujets de stade III.

5 prélèvements ont été réalisés pour chaque sujet contrôle (à l'exception du pli interfessier de l'un des sujets).

Tous les échantillons ont été étudiés par culture bactérienne. L'ADN de 144 échantillons de peau saine de sujets des stades I, II, III et contrôle, choisis parmi les échantillons recueillis au cours des 18 premiers mois de l'étude, a été extrait en vue de l'approche métagénomique. Une amplification a été obtenue pour 70 des 92 échantillons de peau saine de sujets Verneuil et 35 des 52 échantillons de peau saine de sujet contrôle (Table 4.5). Les échantillons ont été sélectionnés de manière à avoir autant d'échantillons de chacun des sites prélevés (aisselle, pli inguinal et pli interfessier) et de chacun des groupes de sévérité clinique à l'issue du séquençage. Les caractéristiques des échantillons analysés figurent dans la Table 4.5.

4.2.3 Profils microbiologiques lésionnels

Profils identifiés en culture bactérienne

Les 2 profils lésionnels définis dans l'étude précédente ont été observés (Figure 4.2).

Le premier profil (profil aérobie ou profil AER) regroupait 25 des 139 (18 %) lésions (Table 4.6).

Le second profil (profil anaérobie ou profil ANA) regroupait 103 des 139 (74 %) lésions.

Table 4.6 – Paramètres cliniques des lésions associées aux profil aérobie et anaérobie en culture bactérienne.

		Profil aérobie <i>n</i> = 25	Profil anaérobie <i>n</i> = 103	<i>p</i>	
Stade de la lésion	Stade 1 (<i>n</i> = 44)	20 (46%)	24 (54%)	8×10^{-8}	
	Stade 2 (<i>n</i> = 44)	5 (11%)	39 (89%)		
	Stade 3 (<i>n</i> = 40)	0	40 (100%)		
Site de la lésion	<i>Zones exposées :</i>				
	Fesse	6	3	$2 \times 10^{-4\dagger}$	
	Sein	2	3		
	Cuisse	1	2		
	Pubis	2	3		
	Dos	1	0		
	Face	0	1		
	Total(<i>n</i> = 24)	12 (50%)	12 (50%)		
	<i>Zones de plis :</i>				
	Aisselle	5	27		
	Pli inguinal	6	48		
	Pli interfessier	2	16		
	Total (<i>n</i> = 104)	13 (12%)	91 (88%)		

† : Comparaison zones exposées/zones de plis

Sont exclues de ce tableau les 11 lésions pour lesquelles aucun profil n'a été identifié.

Ces échantillons correspondaient à 3 lésions de stade 1 et 2 lésions de stade 2. Pour les 4 premiers échantillons, l'approche métagénomique mettait en évidence les mêmes taxons que la culture bactérienne, auxquels s'ajoutaient quelques taxons minoritaires qui pourraient correspondre à des contaminants de la flore cutanée non présents dans le prélèvement destiné à la culture bactérienne ou à l'amplification de fragments d'ADN de bactéries non viables présentes sur la peau lors du prélèvement. Il n'a pas été mis en évidence de taxon très majoritaire commun à toutes ces lésions et correspondant à un germe non cultivable sur le milieu de culture usuels tel que *Chlamydiae* spp. ou *Mycoplasma* spp. Dans le cas de l'échantillon 5, une proportion élevée des séquences obtenues en métagénomique correspondait à des taxons non retrouvés en culture (*Corynebacteriaceae*, *Clostridiaceae* et *Moraxellaceae*) (Figure 4.3, échantillon 5). L'exploitation d'un fragment biopsique différent pour l'approche métagénomique de celui utilisé pour la culture pourrait expliquer cette discordance.

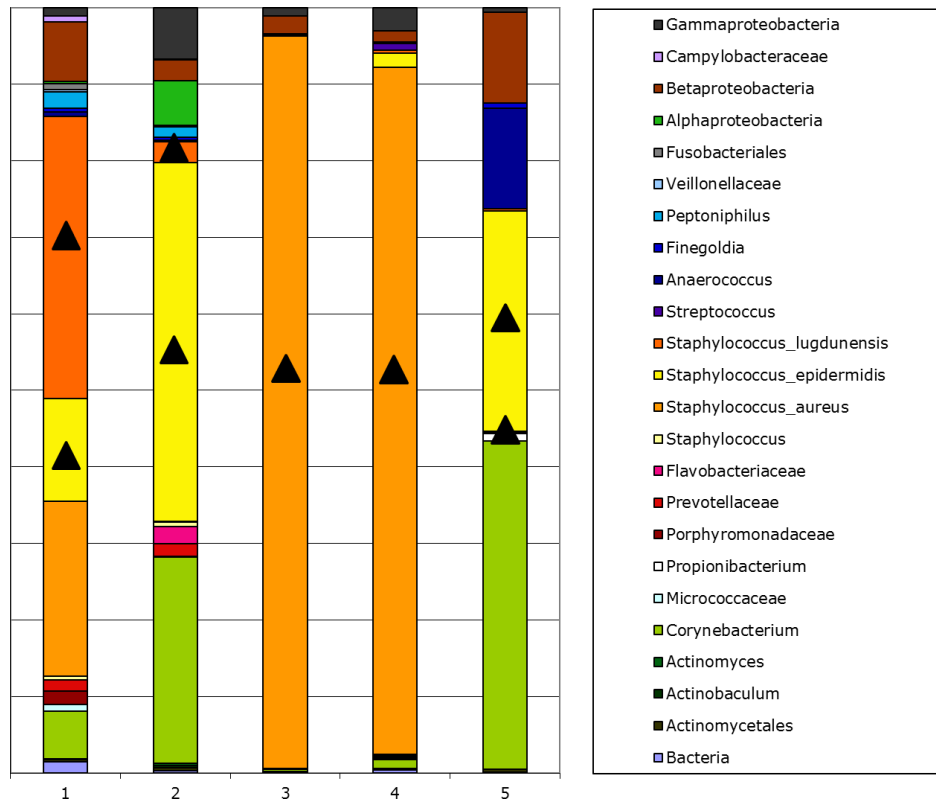


Figure 4.3 – Proportions relatives des principaux taxons observés dans les 5 échantillons de lésions présentant un profil AER en culture.

- 1 : Lésion de stade 1 de l'aisselle (écouvillon).
 2 : Lésion de stade 1 de l'aisselle (écouvillon).
 3 : Lésion de stade 2 de l'aisselle (écouvillon).
 4 : Lésion de stade 1 du sein (écouvillon).
 5 : Biopsie de lésion de stade 2 du pli interfessier.

Les taxons correspondants aux bactéries isolées en culture sont signalés par un triangle noir.

Profil lésionnel anaérobie

Les lésions des stades 1, 2 et 3 présentaient un profil microbiologique de type ANA en culture dans 24/48 (50 %), 39/49 (80 %) et 40/42 (95 %) des cas. Ce profil correspondait à une flore anaérobie constituée de germes anaérobies stricts dans 99 % des cas (102/103), de streptocoques du groupe milleri dans 36 % des cas (37/103) et d'actinomycètes dans 33 % des cas (34/103), respectivement. Le résultat de l'analyse métagénomique des échantillons correspondant à ce profil est détaillé plus loin.

Influence des facteurs cliniques sur le profil lésionnel

Comme dans l'étude précédente, le profil lésionnel était significativement associé à deux caractéristiques liées aux lésions : le stade de Hurley et la localisation (Table 4.6). Le profil AER regroupait préférentiellement des lésions de stade 1 (20/25 ; 80 %) et quelques lésions de stade 2 (5/25 ; 20 %) alors que le profil ANA était observé principalement dans les lésions de stade 2 (39/103 ; 38 %) et 3 (40/103 ; 39 %) ($p = 8 \times 10^{-8}$). Le profil AER était observé aussi bien dans les zones exposées telles que les fesses, les seins, la face ou le dos (12/24 ; 50 %) que dans les plis (12/24 ; 50 %). Par contre, 91 des 104 (88 %) lésions présentant le profil ANA étaient localisées dans les plis contre 13/104 (12 %) dans les zones exposées ($p = 0,0002$).

Aucun des facteurs cliniques liés aux sujets (âge de début ou durée d'évolution de la maladie, sexe, âge et IMC du sujet, tabagisme actif, acné, diabète) n'était associé avec un profil microbiologique particulier (données non présentées). Le diabète pourrait être associé avec le profil anaérobie ($p = 0,08$). Cependant, le stade de Hurley du sujet pourrait être un facteur confondant puisque les sujets diabétiques inclus dans cette étude présentaient uniquement des lésions de stade 2 ou 3.

4.2.4 Profil lésionnel anaérobie : composition et *core microbiome*

Données issues de l'approche métagénomique

Pour identifier les espèces bactériennes spécifiquement associées aux lésions du profil anaérobie, nous avons comparé les microbiomes des prélèvements lésionnels à ceux des flores cutanées des zones saines des sujets Verneuil et des sujets contrôle. Pour réaliser ces comparaisons, deux approches ont été employées : nous avons d'abord utilisé une approche statistique de comparaison de microbiomes (ANOVA dans le logiciel QIIME), puis nous avons comparé individuellement la fréquence de chacun des taxons dans les flores lésionnelles et dans les flores cutanées.

Quatre phyla étaient prédominants dans les lésions du profil ANA : d'une part les *Bacteroidetes* (*Prevotellaceae* et *Porphyromonadaceae*) et *Fusobacteria*, très peu abondants dans les peaux saines, et d'autre part les *Firmicutes* et *Actinobacteria* (principalement *Corynebacterium* spp.), également observés dans les flores de peau saine (Figure 4.4). Au sein des *Firmicutes*, 4 taxons, correspondant à 4 genres, étaient majoritaires : *Anaerococcus* spp., *Fingoldia* spp., *Peptoniphilus* spp. et *Parvimonas* spp. Les abondances relatives de *Fusobacteriaceae*, *Prevotellaceae*, *Porphyromonadaceae*, *Peptoniphilus* spp. et *Veillonellaceae* étaient significativement plus élevées dans les échantillons lésionnels que dans les échantillons de peaux saines. Au contraire, les abondances relatives de *S. epidermidis*, *Corynebacteriaceae* et *P. acnes* étaient signifi-

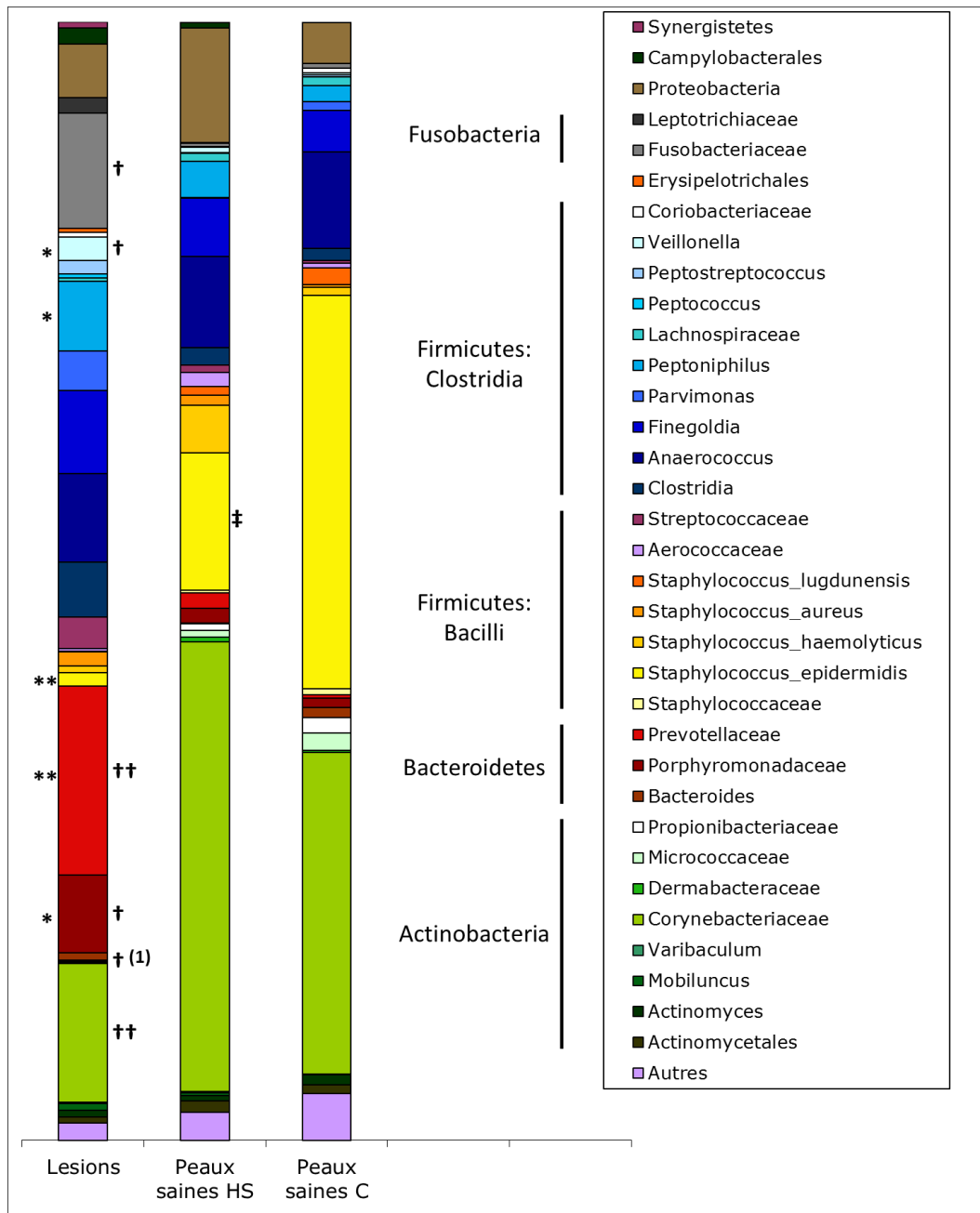


Figure 4.4 – Abondances relatives des principaux taxons des lésions de profil ANA ($n = 60$), peaux saines de sujets Verneuil (HS) ($n = 70$) et sujets contrôle (C, $n = 35$).

Dans cette figure, chaque barre verticale correspond à la somme des séquences obtenues pour un type d'échantillons. Le test statistique utilisé (ANOVA dans QIIME) tient néanmoins compte des abondances relatives de chaque taxon dans chaque échantillon.

* : taxons pour lesquels les abondances relatives sont significativement différentes entre les flores lésionnelles et les flores de peaux saines des sujets contrôle.

† : taxons pour lesquels les abondances relatives sont significativement différentes entre les flores lésionnelles et les flores de peaux saines des sujets Verneuil.

‡ : taxons pour lesquels les abondances relatives sont significativement différentes entre les flores de peaux saines des sujets Verneuil et des sujets contrôle.

*, †, ‡ : $p < 0,05$; **, ††, ††† : $p < 0,001$. (1) : Propionibacteriaceae

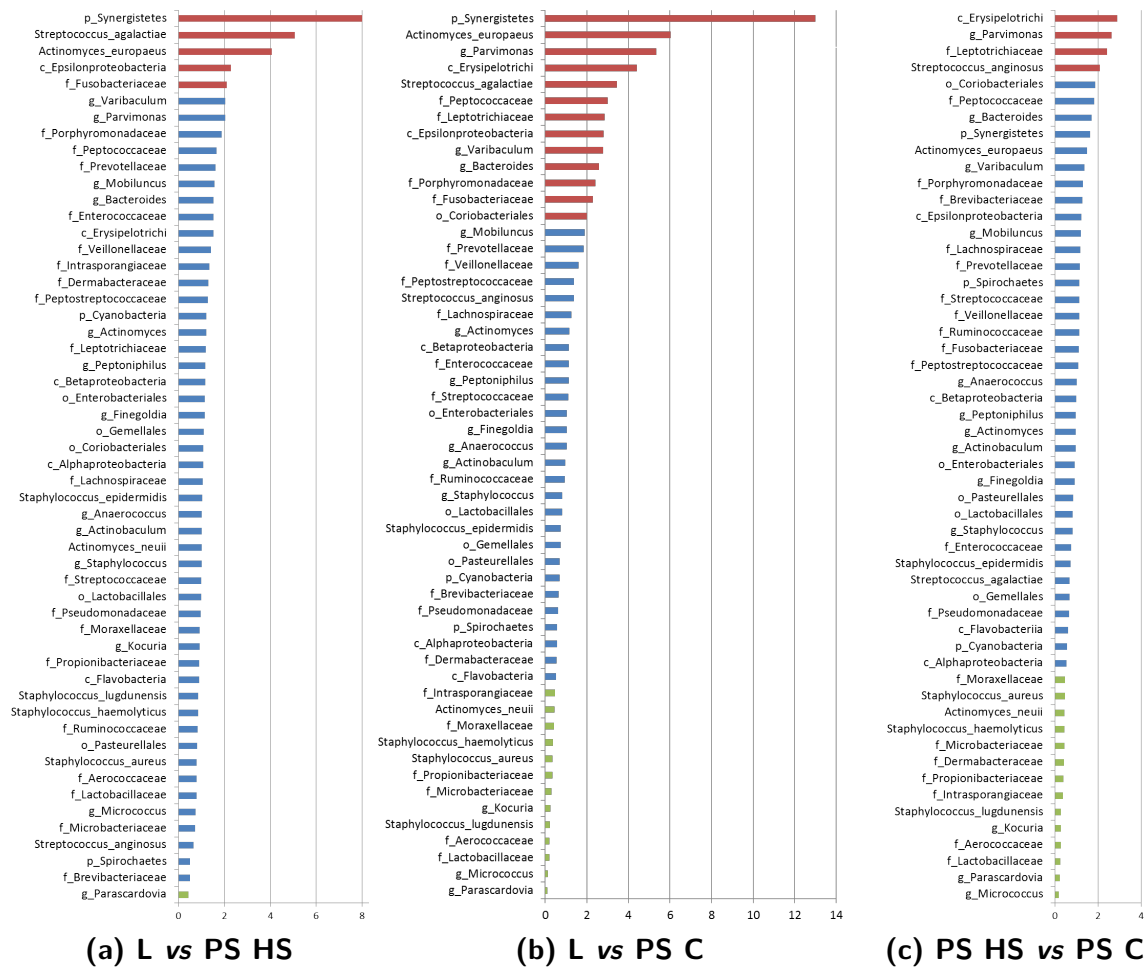


Figure 4.5 – Rapport des fréquences des principaux taxons dans différents groupes d'échantillons étudiés.

(a) : Fréquence de chaque taxon dans l'ensemble des échantillons lésionnels rapportée à la fréquence du même taxon dans les échantillons cutanés de sujets Verneuil.

(b) : Fréquence de chaque taxon dans l'ensemble des échantillons lésionnels rapportée à la fréquence du même taxon dans les échantillons cutanés de sujets sains.

(c) : Fréquence de chaque taxon dans les échantillons de peau saine de sujets Verneuil rapportée à la fréquence du même taxon dans les échantillons cutanés de sujets sains.

Pour les figures 3a et 3b, les barres vertes représentent les taxons associés aux échantillons cutanés en peau saine (rapport <0,5). Les barres rouges représentent les taxons associés aux échantillons lésionnels (rapport > 2). Les autres taxons (rapport compris entre 0,5 et 2) sont représentés par des barres bleues.

Pour la figure 3c, les barres rouges représentent les taxons associés aux échantillons de peau saine des sujets Verneuil. Les barres vertes représentent les taxons associés aux peaux saines des sujets contrôle.

p : phylum ; c : classe ; o : ordre ; f : famille ; g : genre ; s : espèce

tivement plus faibles dans les échantillons lésionnels que dans les échantillons de peaux saines. Le *core microbiome* 85 % (taxons retrouvés dans au moins 85 % des échantillons) des prélèvements lésionnels était constitué de *Anaerococcus* spp., *Peptoniphilus* spp., *Fingoldia* spp., *Prevotellaceae*, *Porphyromonaceae*, *Veillonellaceae* et de *Corynebacteriaceae*. Les *Corynebacteriaceae* étaient cependant moins abondantes dans les flores lésionnelles que dans les flores de peau saine.

Nous avons ensuite comparé individuellement la fréquence de chacun des taxons dans les flores lésionnelles et dans les flores cutanées de peau saine de sujets Verneuil. Cette comparaison a permis de mettre en évidence 5 taxons plus fréquemment observés dans les échantillons lésionnels que dans les échantillons de peau saine : les *Synergistetes*, les *Epsilonproteobacteria*, les *Fusobacteriaceae*, *Streptococcus agalactiae* et *Actinomyces europaeus* (Figure 4.5a). Les peaux saines des sujets Verneuil paraissant différentes des peaux saines des sujets contrôle, la même comparaison a été effectuée avec les peaux saines des sujets contrôle (Figure 4.5b). Les 5 taxons cités ci-dessus et les 8 taxons supplémentaires suivants apparaissaient beaucoup plus fréquents dans les flores lésionnelles : *Parvimonas* spp., les *Erisypelotrichi*, les *Peptococcaceae*, les *Leptotrichiaceae*, *Varibaculum* spp., *Bacteroides* spp., les *Porphyromonadaceae* et les *Coriobacteriales*.

Au total, en comparaison avec les peaux saines, les flores lésionnelles correspondant au profil ANA étaient enrichies en certains taxons, principalement les *Bacteroidetes*, les *Fusobacteria*, certains *Clostridia* (*Peptococcaceae*, *Parvimonas* spp., *Veillonellaceae*), les *Streptococcaceae*, les *Campylobacterales*, les *Erisypelotrichi*, les *Synergistetes* et les *Coriobacteriales*.

Spécificité lésionnelle de certaines espèces bactériennes : données issues de la culture bactérienne

L'étude précédente avait permis de démontrer que les actinomycètes et streptocoques du groupe milleri étaient associés aux lésions du profil ANA. Cependant ces groupes bactériens sont peu abondants dans les flores lésionnelles et leur identification à l'espèce est difficile par métagénomique. Nous avons donc comparé la fréquence des différentes espèces de ces groupes, identifiées par culture bactérienne, dans les échantillons de lésions ($n = 139$) et de peaux saines de sujets Verneuil ($n = 168$) et de sujets contrôle ($n = 109$).

Au total, 34 souches d'*Actinomycetes* ont été isolées de prélèvements de peau saine et 40 de lésions (Figure 4.6a). Les isolats de peaux saines étaient *A. newii* dans 33 cas (23 de sujets Verneuil et 10 de sujets contrôle) et *A. viscosus* dans 1 cas (sujet contrôle). Parmi les isolats lésionnels figuraient 5 isolats d'*A. newii*. Les autres souches d'*Actinomycetes* fréquemment isolées de lésions étaient *A. turicensis* (17 isolats), *A. radingae* (10 isolats) et *Actinobaculum schaalii* (3 isolats). Les espèces isolées des lésions semblaient donc différentes des espèces retrouvées en peau saine.

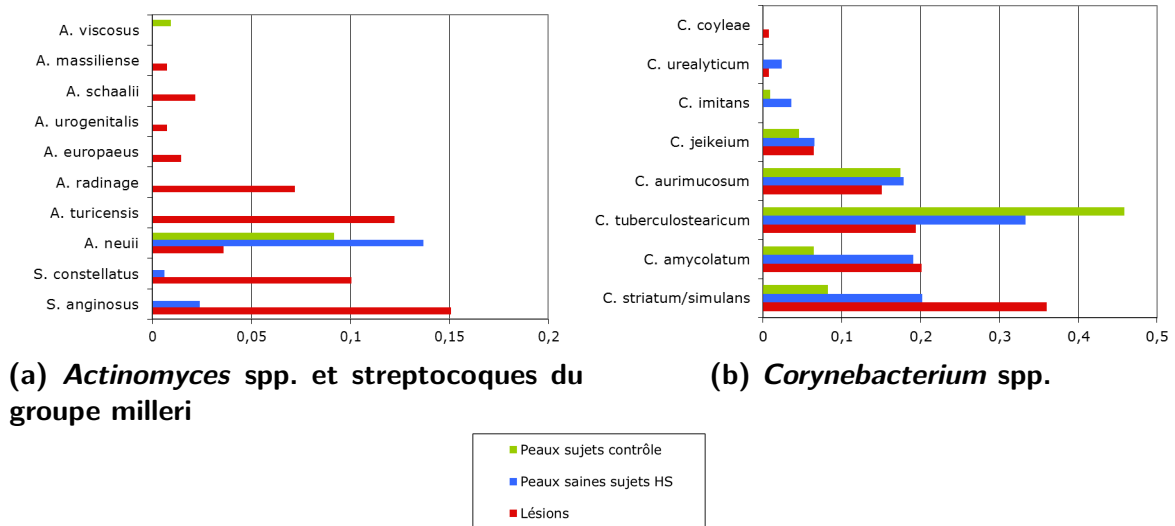


Figure 4.6 – Comparaison de la fréquence d'isolement par culture bactérienne d'espèces associées aux lésions et mal identifiées par métagénomique.

Les graphiques représentent la proportion d'échantillons lésionnels ($n = 139$), d'échantillons de peaux saines de sujets Verneuil ($n = 168$) et d'échantillons de peaux saines de sujets contrôle ($n = 109$) ayant donné lieu à l'isolement de chacune des espèces.

Parmi les 6 souches de streptocoques du groupe milleri isolées de peaux saines de sujets Verneuil figuraient 4 souches de *S. anginosus* et 2 souches de *S. constellatus*. Les mêmes espèces étaient observées au sein des 35 isolats provenant d'échantillons lésionnels (Figure 4.6a). Aucune souche de streptocoque du groupe milleri n'a été isolée de peau saine de sujet contrôle.

La même approche a été utilisée pour les corynébactéries qui étaient mal identifiées à l'espèce par métagénomique bactérienne. 143 souches de *Corynebacterium* spp. ont été isolées des lésions, 194 de peaux saines de sujets Verneuil et 91 de peaux de sujets contrôle. Les espèces prédominantes sur la peau des sujets sains contrôle étaient *C. tuberculostearicum* et *C. aurimucosum*, alors que les espèces prédominantes dans les lésions étaient *C. striatum/simulans* et *C. amycolatum* (Figure 4.6b).

En conclusion, au sein des *Actinomycetes*, seules les espèces *A. turicensis*, *A. radinage* et *A. schaalii* paraissaient exclusivement associées aux lésions. Les espèces *S. anginosus* et *S. constellatus* étaient toutes les deux spécifiques des lésions. L'espèce *A. neuii* était retrouvée sur la peau saine, généralement au niveau du pli interfessier, et dans certaines lésions de localisations diverses. Certaines espèces de *Corynebacterium* spp. pourraient être préférentiellement associées aux lésions (*C. striatum/simulans* et *C. amycolatum*) alors que d'autres seraient associées aux peaux saines.

Table 4.7 – Fréquences en culture des *Actinomycetes*, streptocoques du groupe milleri et *Porphyromonas* spp. au sein des lésions de profil ANA des différents stades de Hurley.

Stade lésionnel	<i>Actinomycetes</i>	<i>p</i>	Streptocoques du groupe milleri	<i>p</i>	<i>Porphyromonas</i> spp.	<i>p</i>
1 (<i>n</i> = 24)	7 (29%)		2 (8%)		4 (17%)	
2 (<i>n</i> = 39)	10 (26%)	0,27	18 (46%)	0,003	21 (54%)	0,0003
3 (<i>n</i> = 40)	17 (43%)		17 (43%)		27 (68%)	

p = Comparaison globale des fréquences d'un groupe bactérien donné dans les lésions des 3 différents stades de Hurley (test de Fisher).

4.2.5 Profil lésionnel anaérobie : facteurs influençant la diversité et la composition des flores lésionnelles

Nous avons ensuite étudié l'influence des principaux facteurs cliniques recueillis sur la diversité et la composition des flores lésionnelles de profil ANA.

Culture bactérienne

Les streptocoques du groupe milleri et *Porphyromonas* spp. étaient significativement plus fréquemment isolés de lésions des stades 2 et 3 que des lésions de stade 1 (Table 4.7). La fréquence des *Actinomycetes* était plus élevée dans les lésions de stade 3 (42,5 %) que dans les lésions des stades 1 et 2 (29,2 % et 25,6 %, respectivement).

Approche métagénomique

La diversité bactérienne des flores de lésions de stade 1 (*n* = 11) était inférieure à celle des flores de lésions de stade 2 (*n* = 34) (*p* = 0,03) et de stade 3 (*n* = 15) (différence non significative, mais faible nombre de lésions) (Figure 4.7a). Les lésions issues de sujets de stade I (*n* = 7) avaient une diversité bactérienne significativement inférieure à celle des lésions issues de sujets de stades II (*n* = 28) et III (*n* = 25), indépendamment de leur stade (Figure 4.7b). Le stade de Hurley maximal antérieur, le sexe, l'IMC du patient et le site de la lésion n'avaient pas d'influence significative sur la diversité des flores lésionnelles (Figures 4.7c, 4.7d, 4.7e et 4.7f).

La flore des lésions de stade 1 de profil ANA étaient principalement composée de *Corynebacteriaceae*, de cocci à gram positif anaérobies (*Anaerococcus* spp., *Finnegoldia* spp., *Peptoniphilus* spp.) et de bacilles à Gram négatif anaérobies (*Porphyromonadaceae*, *Prevotellaceae*) (Figure 4.8a). La composition des flores de lésions de stade 2 et 3 correspondait à des flores de lésions de stade 1 enrichies de taxons supplémentaires : *Erysipelotrichales* (*p* = 0,009), *Fusobacteriaceae*, *Bacteroides* spp. et *Peptococcus* spp. À l'inverse, les proportions relatives de *Corynebacteriaceae*, *Campylobacterales* et *Finnegoldia* spp. semblaient plus faibles dans les lésions de stade plus élevé (non significatif).

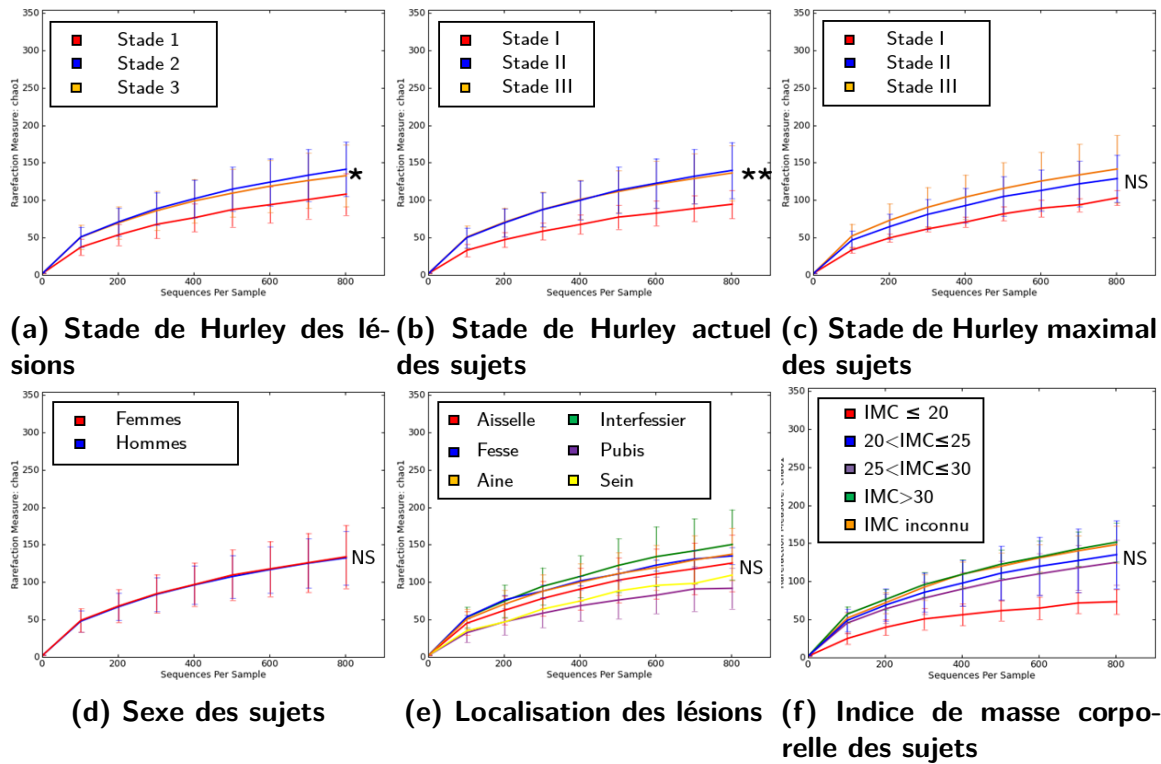


Figure 4.7 – Diversité bactérienne des lésions de profil ANA en fonction des paramètres cliniques.

Lorsque le stade de Hurley maximal n’était pas disponible (7 sujets), le stade de Hurley actuel a été pris en compte.

* comparaison stade 1 vs stade 2 : $p = 0,03$

** comparaison stade 1 vs stade 2 et stade 1 vs stade 3 : $p = 0,03$

NS : Tests non significatifs

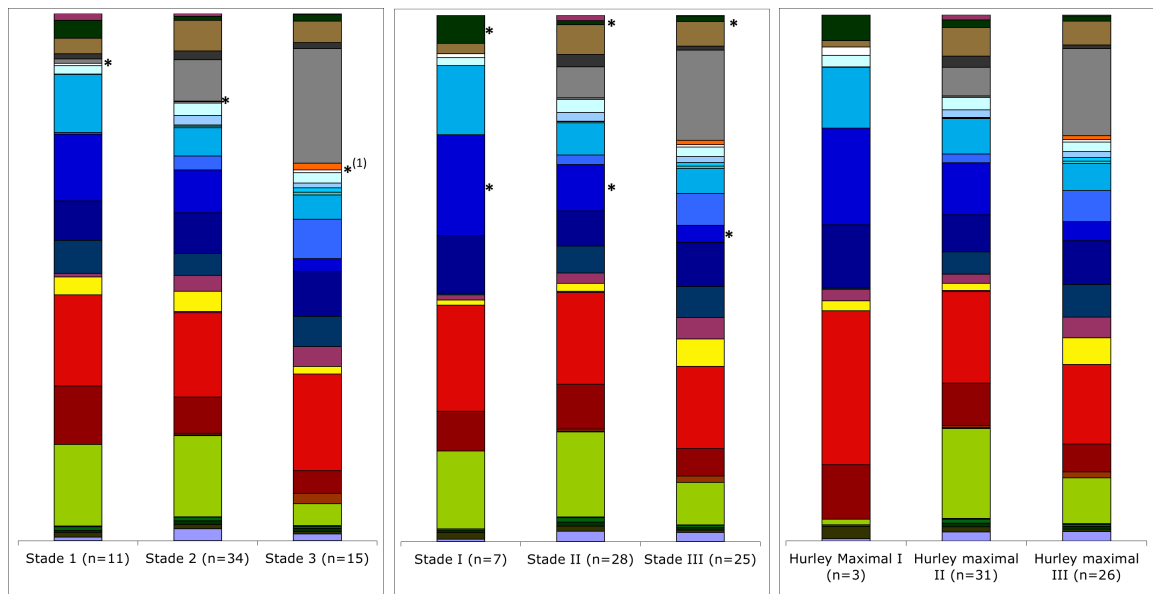
L’effet du stade actuel du sujet et du stade de Hurley maximal antérieur du sujet sur la composition des lésions étaient globalement similaires à ceux liés au stade de la lésion elle-même (Figures 4.8b et 4.8c). De manière intéressante, la localisation de la lésion n’avait pas d’influence sur la composition des flores lésionnelles (4.8e). Le sexe et l’IMC du sujet ne semblaient pas affecter la composition lésionnelle (Figure 4.8d, 4.8f).

4.2.6 Flores lésionnelles : synthèse

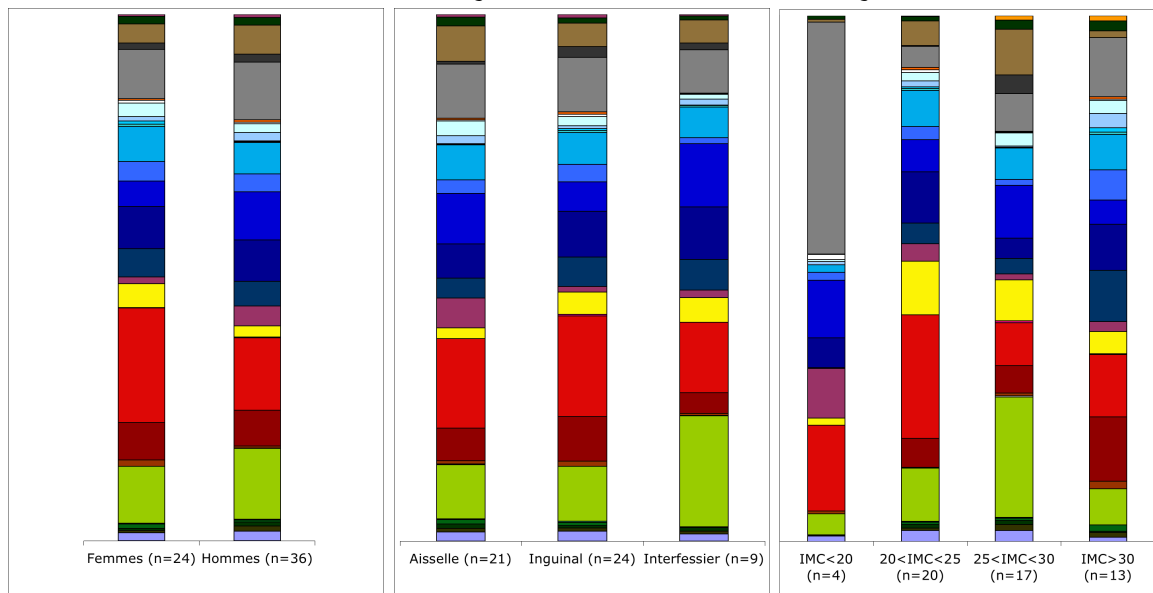
Deux profils microbiologiques ont été observés en culture. Le premier était constitué de bactéries aérobies ou aérotolérantes de la flore cutanée (*S. lugdunensis* dans la majorité des cas) alors que le second était composé d’une flore anaérobie.

L’approche métagénomique a permis de préciser le *core microbiome* de la flore anaérobie :

- *Clostridia* (*Anaerococcus* spp., *Fingoldia* spp., *Peptoniphilus* spp.) ;
- *Veillonellaceae* ;
- *Bacteroidetes* (*Porphyromonadaceae*, *Prevotellaceae*) ;



(a) Stade de Hurley des lésions (b) Stade de Hurley actuel des sujets (c) Stade de Hurley maximal des sujets



(d) Sexe des sujets (e) Localisation des lésions (f) Indice de masse corporelle des sujets



Figure 4.8 – Abondances relatives des principaux taxons associés aux lésions en fonction des paramètres cliniques. Les étoiles signalent les taxons pur lesquels les abondances relatives sont significativement différentes entre les groupes de flores lésionnelles comparés.

* : $p < 0,05$

(1) : *Erysipelotrichales*

- *Campylobacterales* ;
- *Corynebacteriaceae*.

Les flores des lésions de stade 1 associaient un nombre restreint de taxons correspondant au *core microbiome* lésionnel. Les flores des lésions des stades 2 et 3 présentaient en moyenne une diversité bactérienne plus élevée, avec un enrichissement en taxons correspondants à des germes absents ou rares dans les flores cutanées de sujet sain :

- streptocoques du groupe milleri ;
- *Actinomycetes*
- *Erysipelotrichales*
- *Fusobacteria* ;
- *Bacteroides* ;
- *Peptococcus* spp.

Aucune différence significative n'était observée entre les flores lésionnelles de stades 2 et 3 sous réserve du faible nombre d'échantillons étudiés.

4.2.7 Microbiologie des flores de peau saine des sujets Verneuil

Données issues de l'approche métagénomique

La flore cutanée de peau saine était composée chez les sujets Verneuil comme chez les sujets contrôle de 2 principaux phyla : les *Firmicutes* et les *Actinobacteria* (Figure 4.4). Les *Firmicutes* étaient principalement représentés par les familles des *Staphylococcaceae* et des *Clostridiaceae* (*Anaerococcus* spp., *Finegoldia* spp., *Peptoniphilus* spp.). Les *Corynebacteriaceae* étaient le représentant très majoritaire des *Actinobacteria*. Le *core microbiome* 85 % de la peau saine était identique chez les sujets Verneuil et les sujets contrôle. Il était composé de *Corynebacteriaceae*, *Staphylococcaceae*, *Anaerococcus* spp., *Finegoldia* spp., *Peptoniphilus* spp. et *Propionibacteriaceae*.

Cependant, la proportion relative de *S. epidermidis* était significativement plus faible ($p = 6,3 \times 10^{-5}$) chez les sujets Verneuil, avec pour conséquence une inversion du rapport *Staphylococcaceae/Corynebacteriaceae* chez ces sujets (Figure 4.4). Cette inversion était retrouvée quel que soit le site prélevé (Figure 4.9a), l'IMC (Figure 4.9b) et le sexe (Figure 4.9c) du sujet. Elle était très marquée chez les sujets des stades II ou III, porteurs de lésions chroniques suppurées, alors qu'elle n'était pas significative chez les sujets de stade I (Figure 4.9d). De plus, certains des taxons présents dans les flores lésionnelles (*Erysipelotrichi*, *Parvimonas* spp., *Leptotrichiaceae* et *S. anginosus*) étaient plus fréquents dans les peaux saines de sujets Verneuil que dans les peaux saines de sujets contrôle (Figure 4.5c). La diversité bactérienne des peaux saines de sujets

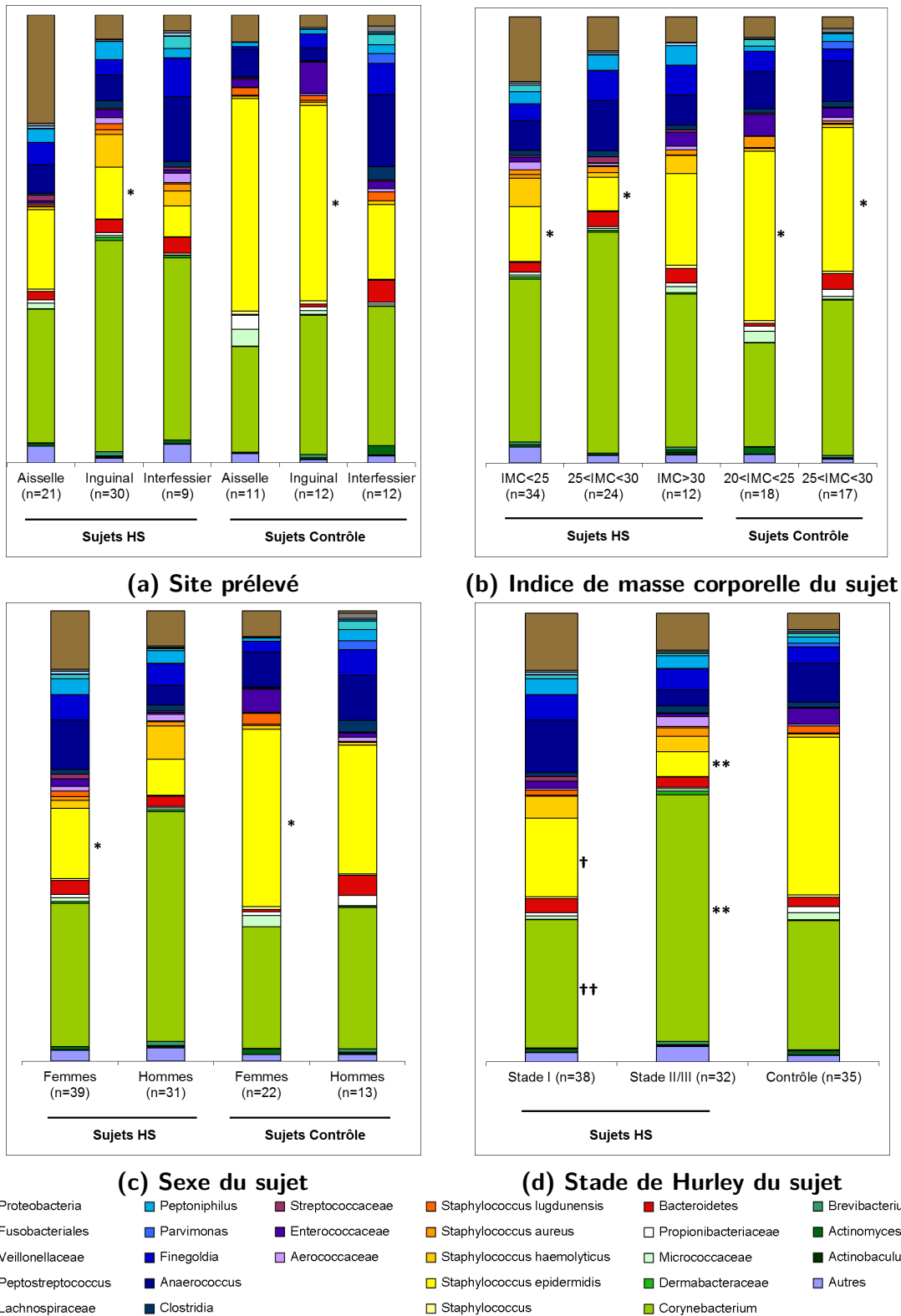


Figure 4.9 – Abondances relatives des principaux taxons associés aux peaux saines des sujets Verneuil (sujets HS) et des sujets contrôle (C) en fonction des paramètres cliniques. Aucun sujet contrôle n'avait un IMC supérieur à 30.

* : Taxons pour lesquels les abondances relatives sont significativement différentes entre les flores de peau saine des sujets Verneuil et des sujets contrôle pour un paramètre clinique donné.

† : Taxons pour lesquels les abondances relatives sont significativement différentes entre les flores de sujets de stade I et les flores de sujets des stades 2 et 3.

*, † : $P < 0,05$; **, †† : $P < 0,001$.

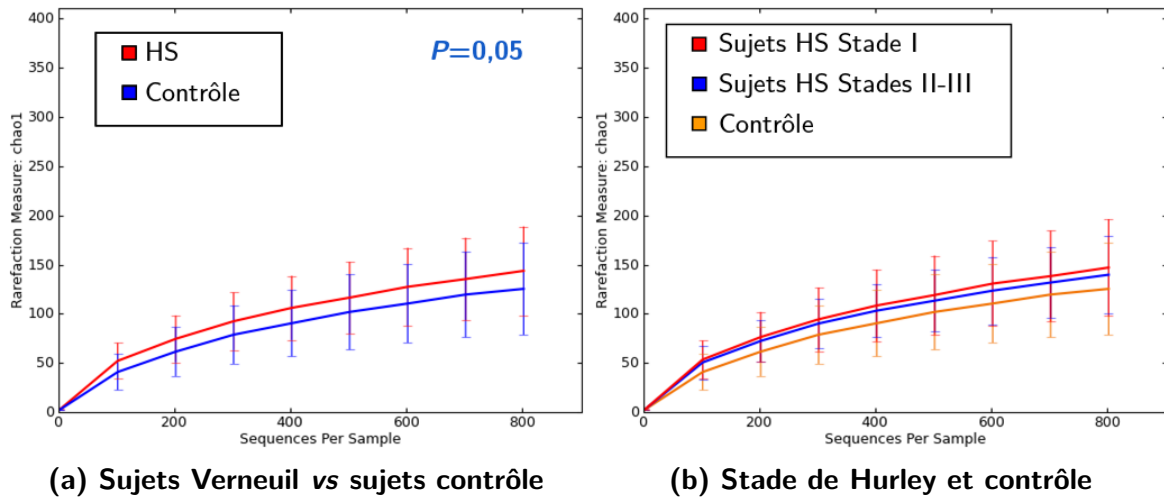


Figure 4.10 – Diversité bactérienne des flores cutanées de zones saines.

Verneuil était significativement plus élevée que la diversité des peaux saines de sujets sains (Figures 4.10a et 4.10b), ce qui pourrait correspondre à l'ajout chez les sujets Verneuil de ces taxons absents chez les sujets contrôle.

Données issues de la culture bactérienne

Les données issues de la culture bactérienne ont été exploitées pour affiner la comparaison entre les flores cutanées de peau saine des sujets HS et des sujets contrôle. Le portage de *S. lugdunensis* semblait plus élevé chez les sujets Verneuil de stades I et II que chez les sujets contrôle (57% des sujets de stade I et 47% des sujets de stade II contre 36% des sujets contrôle) (Table 4.8). Le portage de *Porphyromonas* spp. était observé chez 58% des sujets Verneuil alors qu'il était exceptionnel (4%) chez les sujets contrôle. Cinq sujets Verneuil (2 sujets de stade I, 1 sujet de stade II et 2 sujets de

Table 4.8 – Portage cutané en zone saine des principaux pathogènes associés aux lésions d'HS chez les sujets Verneuil et les sujets contrôle (culture bactérienne).

	Sujets HS				Sujets contrôle <i>n</i> = 22
	Stade 1 <i>n</i> = 28	Stade 2 <i>n</i> = 17	Stade 3 <i>n</i> = 10	Total <i>n</i> = 55	
<i>S. lugdunensis</i>	16 (57%)	8 (47%)	3 (30%)	27 (49%)	8 (36%)
<i>Porphyromonas</i> spp.	18 (64%)	9 (53%)	5 (50%)	32 (68%)	1 (5%)
<i>Actinomycetes</i>	14 (50%)	3 (18%)	0	17 (31%)	8 (36%)
Streptocoques du groupe milleri	3 (11%)	1 (6%)	2 (20%)	6 (11%)	0

Au moins 1 prélèvement de peau saine a été obtenu pour 28 des 30 sujets de stade 1, 17 des 18 sujets de stade 2 et 10 des 16 sujets de stade 3, soit 55 sujets Verneuil au total.

Un seul isolat de chaque espèce bactérienne ou groupe bactérien a été pris en compte pour chaque sujet, quel que soit le nombre de sites prélevés.

stade III) étaient porteurs de streptocoques du groupe milleri en peau saine alors que ces germes n'ont jamais été retrouvés sur la peau saine de sujets contrôle.

Flores de peau saine : synthèse

D'après les données de métagénomique, la diversité bactérienne de la flore cutanée de peau saine était plus élevée chez les sujets Verneuil que chez les sujets contrôle. Par contre, le *core microbiome* de la peau saine était identique dans les deux groupes. La composition de la flore cutanée des sujets de stade I n'était pas significativement différente de celle des sujets contrôle, malgré une augmentation du portage de *S. lugdunensis* et *Porphyromonas* spp. en culture. Chez les sujets de stade II et de stade III, les proportions relatives de *Staphylococcaceae* étaient significativement réduites au profit des *Corynebacteriaceae*.

Troisième partie

Discussion

L'hydrosadénite suppurée est une maladie cutanée chronique dont la physiopathologie est mal connue. L'évolution parfois spectaculaire des patients sous traitement antibiotique suggère l'existence d'un facteur infectieux associé qui pourrait jouer un rôle important dans la présentation clinique de l'HS.

L'objectif principal de ce travail était donc d'identifier les espèces bactériennes associées aux lésions en utilisant deux approches complémentaires : la culture et la métagénomique bactérienne.

Résumé des résultats

Ce travail démontre que deux profils microbiologiques sont associés aux lésions de la maladie de Verneuil. Le premier profil (profil aérobie) est associé aux lésions mineures de la maladie. Il est composé en culture de germes aérobies ou aérotolestants de la flore cutanée : *Staphylococcus lugdunensis* dans la majorité des cas, et rarement *S. aureus* ou *Propionibacterium* spp.

Le second profil lésionnel (profil anaérobie) est caractérisé en culture par une association de germes anaérobies stricts, de streptocoques du groupe milleri et d'*Actinomyces*. La fréquence d'isolement de streptocoques du groupe milleri, *Actinomyces* et *Porphyromonas* spp. est d'autant plus élevée que les lésions sont sévères. L'approche métagénomique a permis de préciser le *core microbiome* de ce profil : *Anaerococcus* spp., *Peptoniphilus* spp., *Fingoldia* spp., *Prevotellaceae*, *Porphyromonadaceae*, *Corynebacteriaceae* et *Veillonellaceae*. Il est retrouvé dans la quasi totalité des lésions des stades 2 et 3, mais aussi dans certaines lésions de stade 1. Il est préférentiellement associé aux zones de plis du corps.

Certains taxons de ce profil identifiés par métagénomique bactérienne ne sont pas retrouvés en peau saine (*Synergistetes*, *Parvimonas* spp., *Actinomyces europaeus*, *S. agalactiae*, *Epsilonproteobacteria*, *Fusobacteriaceae*, *Erysipelotrichi*, *Peptococcaceae*, *Leptotrichiaceae*), alors que d'autres font partie de la flore cutanée commensale (*Anaerococcus* spp., *Peptoniphilus* spp., *Fingoldia* spp., *Corynebacteriaceae*).

Parmi les facteurs cliniques étudiés, le sexe, l'indice de masse corporelle du sujet, et la localisation de la lésion n'avaient pas d'influence significative sur la composition ou la diversité des flores des lésions de profil ANA. En revanche, la comparaison des flores des lésions des stades 1, 2 et 3 a montré que les flores des lésions de stade 1 étaient presque exclusivement composées des taxons du *core microbiome*, alors les lésions suppurées chroniques (lésions des stades 2 et 3) avaient une diversité bactérienne plus élevée, avec des flores plus riches en taxons n'appartenant pas aux flores de peau saine.

Cette diversité élevée peut être expliquée par les caractéristiques histologiques des lésions des stades 2 et 3. Elles sont en effet constituées de fistules intradermiques offrant des conditions d'anaérobiose favorables à la prolifération de ces germes et communiquant

avec l'environnement extérieur. Elles pourraient donc être progressivement colonisées par des espèces bactériennes anaérobies appartenant à la flore cutanée transitoire, qui viendraient s'ajouter ou remplacer les espèces présentes dans les lésions initiales.

Intérêt de la double approche « culture – métagénomique bactérienne »

Les deux approches utilisées dans nos travaux se sont avérées très complémentaires. L'approche métagénomique a permis de s'affranchir des limites de la culture bactérienne (identification des germes anaérobies très fastidieuse et non exhaustive, surévaluation et identification favorisée des germes à croissance rapide, quantification difficile des germes très abondants). Cette approche a aussi permis de vérifier l'absence de pathogène classique mais non cultivable (*Chlamydiae* spp. ou *Mycoplasma* spp., par exemple) dans les lésions paucimicrobiennes en culture, d'identifier les groupes bactériens anaérobies associés aux flores lésionnelles de profil ANA et de préciser le *core microbiome* de ces flores. Enfin, l'inversion du rapport *Staphylococcaceae/Corynebacteriaceae* dans les peaux saines de sujets Verneuil, non objectivable en culture en raison de la difficulté à dénombrer les colonies bactériennes lorsqu'elles sont très abondantes, a pu être mise en évidence grâce à l'approche métagénomique.

La culture bactérienne restait néanmoins indispensable pour préciser certains points. L'identification des germes présents dans les échantillons biopsiques n'a pu être réalisée par métagénomique que pour une petite proportion de ces échantillons en raison du faible inoculum bactérien et de la présence d'inhibiteurs de PCR. Le profil microbiologique de toutes les lésions prélevées par biopsie a pu être déterminé grâce à la culture. Cette dernière a aussi permis d'identifier au niveau de l'espèce plusieurs groupes bactériens pour lesquels le couple d'amorces que nous avons utilisé était peu discriminant (*Actinomycetes*, *Streptococcaceae*, *Corynebacteriaceae*).

Clarification des études précédentes

Les deux études que nous avons menées ont clarifié les données de la littérature concernant les flores bactériennes associées aux lésions de l'HS. Bien que certaines des espèces bactériennes identifiées eussent déjà été associées à l'HS dans des études précédentes, aucun profil microbiologique spécifique des lésions n'avait pu être dégagé de ces études pour plusieurs raisons : des différences méthodologiques, de faibles effectifs et une absence de corrélation clinico-microbiologique.

Les cultures prolongées en anaérobiose et le recours à des techniques d'identification bactérienne plus performantes nous ont permis d'identifier deux agents bactériens qui n'avaient pas été associés à l'HS jusqu'ici : les actinomycètes et *Staphylococcus lugdunensis*.

Grâce à l'analyse d'un nombre beaucoup plus élevé de lésions et au recueil des données cliniques, nous avons pu identifier deux profils microbiologiques spécifiques des lésions.

Enfin, l'étude des flores lésionnelles par métagénomique bactérienne a permis de préciser la composition des flores anaérobies.

Pathogénicité des germes identifiés

Trois types de germes étaient associés aux lésions : des germes spécifiques des flores lésionnelles et appartenant au *core microbiome* lésionnel, des germes spécifiques des flores lésionnelles mais ne faisant pas partie de ce *core microbiome* et des germes commensaux de la flore cutanée.

Germes spécifiques des flores lésionnelles et appartenant au *core microbiome* lésionnel

Dans le premier groupe figurent les familles des *Porphyromonadaceae* et des *Prevotellaceae*, qui appartiennent au phylum des *Bacteroidetes*. Ces germes sont des commensaux des muqueuses orales et digestives humaines [202, 203, 204, 205], dont la pathogénicité est clairement établie. Ils sont notamment impliqués dans des infections polymicrobiennes chroniques et indolentes. *Prevotella* spp. et *Porphyromonas* spp. sont responsables d'abcès cérébraux [206, 207], de caries et d'abcès dentaires [208, 209, 210], de périodontites [211, 212, 213, 214] et de gingivites [215]. Ils ont aussi été mis en cause dans la vaginose bactérienne [216, 217]. La pathogénicité des *Bacteroidetes*, leur appartenance au *core microbiome* des lésions, leur abondance relative élevée dans les flores lésionnelles et leur rareté dans les flores cutanées de peau saine suggèrent que ces germes sont impliqués dans les manifestations cliniques de l'HS.

Germes spécifiques des flores lésionnelles et n'appartenant pas au *core microbiome* lésionnel

Les germes spécifiques des flores lésionnelles n'appartenant pas au *core microbiome* rassemblent les *Fusobacterium* spp., les streptocoques du groupe milleri, les *Actinomyces*, les *Synergistetes*, *Parvimonas* spp., les *Peptococcaceae* et les *Leptotrichiaceae*. Comme dans le cas des *Prevotellaceae* et *Porphyromonadaceae*, ces germes font partie de la flore des muqueuses [203, 205, 218]. Ces espèces vivent en communauté et les interactions entre certaines d'entre elles ont un effet synergique sur leur prolifération et leur virulence [219, 220].

Elles sont aussi associées à des infections chroniques et polymicrobiennes [206, 218, 221, 222]. Les *Leptotrichiaceae* ont été associées avec la vaginose bactérienne [217, 223, 224]. Les *Synergistetes*, *Erysipelotrichaceae* et *Parvimonas micra* sont associés aux

périodontites [213, 225, 226, 227]. *Fusobacterium* spp. et *Parvimonas micra* font partie de la flore des caries dentaires [209]. La famille des *Peptococcaceae* serait impliquée dans les ulcères cutanés [228]. Les streptocoques du groupe milleri causent des infections des tissu mous, des infections abdominales, péritonéales, cérébrales et pulmonaires [222]. Les espèces d'Actinomycetes isolées dans l'HS sont responsables d'infections de l'arbre urinaire et d'abcès des tissus mous [218, 221].

La surreprésentation de ces germes dans les lésions suppurées chroniques par rapport aux lésions précoces suggère qu'il pourrait s'agir d'agents pathogènes aggravant secondairement des lésions pré-existantes.

Germes commensaux de la flore cutanée

Les germes de la flore cutanée associés aux lésions comportent *S. lugdunensis*, *P. acnes*, des corynébactéries et des cocci à Gram positif anaérobies (*Anaerococcus* spp., *Peptoniphilus* spp. et *Fingoldia* spp.). *S. lugdunensis* et *P. acnes* ont un pouvoir pathogène reconnu. *S. lugdunensis* est plus virulent que les autres espèces de staphylocoques à coagulase négative. Il est notamment responsable d'endocardites destructrices, d'abcès cutanés et d'infections ostéoarticulaires [229]. Il semble plus particulièrement impliqué dans des infections de sujets diabétiques ou survenant après rupture de la barrière cutanée (infections post-opératoires) [229]. *S. lugdunensis* possède plusieurs facteurs de virulence (hémolysine, autolysine, sortase A) qui pourraient expliquer sa pathogénicité [229, 230, 231]. *P. acnes* est impliqué dans l'acné et dans des infections ostéoarticulaires post-chirurgicales [232]. Le caractère pathogène de ces germes dans l'HS peut être affirmé devant leur capacité à causer des abcès monomicrobiens.

En revanche, le rôle des corynébactéries et des cocci à Gram positif anaérobies de la flore cutanée est incertain. Il pourrait s'agir de contaminants provenant de la flore cutanée adjacente. Concernant les corynébactéries, les deux espèces plus fréquemment isolées des échantillons lésionnels que des échantillons de peaux saines (*C. amycolatum* et *C. striatum/simulans*) sont deux des espèces de corynébactéries les plus fréquentes en pathologie humaine [233]. Elles pourraient jouer un rôle dans la pathogenèse de l'HS.

Hypothèse physiopathologique impliquant les bactéries dans les manifestations cliniques de l'HS

Les bactéries décrites ci-dessus sont des germes habituellement commensaux de la flore cutanée ou des muqueuses humaines. Elles ont un pouvoir pathogène reconnu qui ne s'exprime le plus souvent qu'en cas de rupture de la barrière cutanée ou muqueuse [222, 229, 232, 234]. Ceci suggère que l'HS serait une maladie de la barrière cutanée.

Le facteur prédisposant de ces infections pourrait être les anomalies du follicule pileux décrites chez ces sujets [75, 74, 77]. L'analyse histologique des zones saines

pérlésionnelles suggère en effet que des lésions folliculaires existent dans des zones non lésionnelles [75]. Notre hypothèse est que des lésions folliculaires infracliniques de l'HS pourraient favoriser la colonisation puis le relargage de ces bactéries dans le derme lors d'un épisode de rupture du follicule pileux d'origine mécanique, ou secondaire à la multiplication de ces germes.

L'évolution de la lésion initiale dépendrait du terrain génétique et immunitaire du malade et de la virulence des bactéries « piégées » dans l'hypoderme. Certains sujets seraient capables d'éradiquer les agents infectieux en quelques jours tout en contrôlant l'inflammation (sujets de stade I), la persistance d'anomalies folliculaires les exposant cependant à des récives. Chez d'autres (sujets de stade II et III), la lésion initiale évoluerait vers une lésion chronique suppurée. Au sein de cette lésion communiquant avec l'environnement extérieur proliféreraient à la fois des germes anaérobies provenant de la flore cutanée saine et des bactéries anaérobies appartenant à la flore cutanée transitoire. Ces germes pourraient s'organiser en biofilms et favoriser la persistance des lésions inflammatoires [235].

Les patients atteints d'HS ont une flore cutanée anormale

La flore cutanée en zone saine des sujets Verneuil présentait une diversité bactérienne supérieure à celle des sujets sains contrôle, une augmentation du portage de *S. lugdunensis* chez les sujets de stade 1, un portage cutané anormal de *S. milleri* et une inversion du rapport *Staphylococcaceae/Corynebacteriaceae* chez les patients porteurs de lésions suppurées chroniques. Cette étude ne permet pas de déterminer si ces anomalies résultent d'une dysrégulation primitive de la flore commensale liée à la maladie, ou secondaires à divers facteurs.

La présence de follicules pileux anormaux et dilatés en zone saine [236] pourrait faciliter une colonisation initialement asymptomatique par des germes anaérobies et expliquer l'augmentation de diversité bactérienne. Le portage de bactéries pathogènes (streptocoques du groupe milleri, *Prevotella* spp. et *Porphyromonas* spp, *Erysipelotrichi*, *Leptotrichiaceae* ou *Parvimonas* spp.) – peu ou non présentes sur la peau saine des sujets contrôles – pourrait également être expliquée par un ensemencement régulier de la peau saine par les lésions suppurées chroniques. Le portage plus élevé de *S. lugdunensis* chez les sujets de stade 1 et la sur-représentation des *Corynebacteriaceae* sur les peaux saines des sujets de stades 2 et 3 pourrait résulter des mêmes phénomènes. Des facteurs environnementaux pourraient également être en cause, comme un excès d'hygiène lié aux écoulements purulents ou la prise récurrente d'antibiotiques qui déstabiliserait la flore cutanée résidente et favoriserait l'implantation de germes de la flore transitoire.

Qu'elle soit primitive ou secondaire, la présence anormale de bactéries associées aux lésions actives pourraient participer à la genèse de nouvelles lésions inflammatoires.

La microbiologie explique-t-elle la différence de réponse aux antibiotiques en fonction du stade de sévérité clinique de la maladie ?

En comparaison aux lésions chroniques des stades 2 et 3, les lésions de stade 1 sont paucibactériennes comme en témoignent le résultat de la culture bactérienne et la diversité bactérienne plus faible. Ceci peut expliquer la rapidité de la réponse aux antibiotiques de ces lésions [132].

Les lésions des stades 2 et 3 sont par contre colonisées par une flore très abondante et plus diverse, ce qui peut expliquer une réponse plus lente et une moindre efficacité des traitements.

Dans les deux études de notre équipe, le taux de rémission clinique des lésions était moins bon pour les lésions de stade 3 que pour celles de stade 2, posant ainsi la question d'une microbiologie différente [132, 133]. Cependant, nous n'avons pas observé de différence significative de diversité ou de composition entre les flores des lésions de stade 2 et celles de stade 3, ce qui suggère que d'autres facteurs seraient en cause.

La moins bonne réponse thérapeutique constatée chez les sujets de stade 3 pourrait être expliquée par une limitation de la diffusion des antibiotiques (fibrose cicatricielle), l'existence d'un biofilm [235] peu sensible à l'activité des antibiotiques, et des raisons anatomiques (fistules complexes) favorisant la recolonisation rapide des lésions lors de l'interruption des traitements efficaces. La présence de souches résistantes aux antibiotiques, sélectionnées par les traitements antibiotiques préalablement reçus par les patients pourrait aussi participer à la persistance des lésions malgré un traitement antibiotique bien conduit. Des facteurs dysimmunitaires pourraient également être en cause.

Implications thérapeutiques

La mise en évidence des deux profils microbiologiques spécifiquement associés aux lésions d'HS et ayant un pouvoir pathogène identifié nous a permis de déterminer le spectre des antibiotiques à utiliser dans l'HS. Ces traitements doivent avoir un spectre large, incluant les bactéries à Gram positif et des germes anaérobies. Compte-tenu des molécules disponibles, il est souvent nécessaire d'en associer plusieurs.

Nos résultats peuvent expliquer l'efficacité rapportée de l'association clindamycine-rifampicine dans l'HS [128, 130, 131]. La clindamycine est un antibiotique bactériostatique dont le spectre correspond exactement à la microbiologie des lésions d'HS. Comme la clindamycine, la rifampicine est aussi un antibiotique à large spectre et qui diffuse bien dans le tissu cutané. Elle a en outre une activité bactéricide et est active sur les bactéries métaboliquement peu actives des biofilms.

Cependant, le problème de cette association est que les taux plasmatiques de clindamycine baissent au cours du temps, probablement en raison d'une induction enzymatique [237]. Au bout de 15 jours de traitement, les concentrations sériques de clindamycine s'effondrent, la rifampicine devenant la seule molécule active de l'association, ce qui induit un risque non négligeable d'émergence de résistance aux deux molécules.

Par ailleurs, des études récentes ont montré une augmentation de la résistance des germes anaérobies à la clindamycine (30 % à 50 %) [238]. Cet antibiotique n'est donc plus prescrit de manière empirique dans cette indication. Ces données peuvent expliquer pourquoi l'efficacité de ce traitement semble meilleure sur les lésions paucibactériennes de stade 1 [131] et suggèrent que l'utilisation intensive de ce traitement chez les patients atteints d'HS pourrait rapidement aboutir à une perte d'efficacité.

Dans ces conditions, nous avons été amenés à développer d'autres stratégies de traitements antibiotiques [132, 133]. Dans les formes d'HS les plus sévères, des traitements injectables (ceftriaxone associée au metronidazole ou monothérapie d'ertapénème) sont utilisés initialement pour diminuer l'inoculum bactérien et limiter le risque d'émergence de résistance lors du relais par voie orale. Ce relais est la trithérapie rifampicine–moxifloxacine-metronidazole. La rifampicine et la moxifloxacine sont habituellement actives sur les staphylocoques et les germes anaérobies. Le spectre anti-anaérobie incomplet de la moxifloxacine justifie l'association au métronidazole.

Enfin, la possible participation des bactéries associées aux lésions à la survenue de nouvelles lésions dans des zones cutanées saines d'un individu doit inciter à traiter précocement les lésions actives.

Travaux en cours

Ce travail a porté sur les objectifs principaux du PHRC « Métagénomique Bactérienne de l'Hidrosadénite Suppurée ». L'étude comportait en outre plusieurs objectifs secondaires qui sont en cours d'analyse, incluant un suivi prospectif des patients sur un an avec description de l'évolution clinique de la cohorte, de la microbiologie des rechutes et l'impact des traitements sur la flore digestive (émergence de résistance, suivi de la colonisation à levures).

La sensibilité des germes isolés aux antibiotiques fait actuellement l'objet d'une étude à partir de la banque de souches que nous avons constituée. Ce travail devrait permettre de valider les associations d'antibiotiques récemment employées dans l'HS ou d'optimiser ces combinaisons.

Enfin, une étude génétique des malades inclus dans l'étude METHS est en cours. Une corrélation de la génétique-phénotype incluant la microbiologie, la présentation clinique de la maladie et la réponse au traitement pourrait améliorer la compréhension

de la physiopathologie de l'HS.

Perspectives

Les lésions qui paraissaient les plus importantes pour la compréhension de la physiopathologie de la maladie étaient les lésions fermées de stade 1. Cependant, le délai imposé d'un mois entre la visite de pré-inclusion et la réalisation des prélèvements dans l'étude, incompatible avec le prélèvement d'une lésion abcédée, a limité l'inclusion des sujets de stade I abcédé. Un nombre important de sujets de stade I nodulaire a été inclus. Mais seules quelques lésions de stade 1 ont pu être étudiées en métagénomique, en raison du faible nombre de lésions chez les sujets de stade I et des difficultés d'amplification de l'ADN bactérien à partir des biopsies cutanées. Une étude microbiologique supplémentaire portant sur un effectif plus important de lésions de stade 1 et associée à des expériences d'hybridations *in situ* en fluorescence permettrait de préciser la localisation des germes dans le follicule pileux et le derme et d'étudier le rôle des *Bacteroidetes* et des cocci à Gram positif anaérobies dans la genèse des lésions. La même approche appliquée aux premières lésions développées par des sujets issus de familles de malades et jusque là indemnes de la maladie améliorerait la compréhension de la physiopathologie de la maladie.

Les résultats de notre travail ouvrent une nouvelle voie de recherche pour la compréhension et le traitement de la maladie de Verneuil. Sur le plan fondamental, il nous semble très important de développer à l'avenir des modèles expérimentaux permettant de mieux comprendre l'origine des surinfections des lésions d'HS.

Il n'existe actuellement pas de modèle animal d'HS. Cependant, la peau humaine peut être greffée sur des souris SCID [239]. La greffe de tissus cutanés périlésionnels prélevés sur des malades atteints d'HS bénéficiant d'une exérèse pourrait donc être envisagée. Elle permettrait d'étudier la participation de différentes espèces bactériennes à la genèse des lésions, la séquence de colonisation des lésions par les différents groupes bactériens et le rôle des associations de différentes espèces anaérobies avec des streptocoques du groupe milleri et des *Actinomycetes* dans la persistance des lésions et la résistance aux traitements dans les lésions les plus sévères. Les mécanismes de formation des fistules pourraient aussi être étudiés sur ce modèle.

L'identification au niveau de l'espèce n'a pu être obtenue que pour une faible proportion des taxons. L'amplification d'autres portions ou d'une plus grande région du gène codant l'ARN 16S ou le recours à l'amplification d'autres gènes permettant une meilleure discrimination au sein de certains groupes bactériens pourraient permettre d'identifier des espèces bactériennes spécifiques des lésions au sein de certaines familles observées dans cette étude (*Porphyromonadaceae* ou *Prevotellaceae*, notamment).

Il serait très intéressant de comparer le génome de souches pathogènes isolées de

lésions d'HS avec des génomes de souches isolées de muqueuses de sujets sains pour déterminer si ces souches possèdent des facteurs de virulence leur conférant la capacité de persister au sein des lésions malgré la réponse inflammatoire de l'hôte.

Sur le plan thérapeutique, nos travaux vont permettre d'envisager de mettre en place les essais thérapeutiques prospectifs qui sont nécessaires pour valider les stratégies de traitement actuellement en place au Centre d'Infectiologie Necker Pasteur.

Bibliographie

- [1] A. VERNEUIL, « De l'hidrosadénite phlegmoneuse et des abcès sudoripares. », *Arch Gen Med* 1865 (4) : 537; 5 : 327., 1864.
- [2] A. ALIKHAN, P. J. LYNCH et D. B. EISEN, « Hidradenitis suppurativa : a comprehensive review. », *J Am Acad Dermatol*, vol. 60, p. 539–61 ; quiz 562–3, Apr 2009.
- [3] G. B. JEMEC, M. HEIDENHEIM et N. H. NIELSEN, « The prevalence of hidradenitis suppurativa and its potential precursor lesions. », *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 35, p. 191–4, août 1996.
- [4] J. E. REVUZ, F. CANOUI-POITRINE, P. WOLKENSTEIN, C. VIALLETTE, G. GABISON, F. POUGET, F. POLI, O. FAYE, J. C. ROUJEAU, G. BONNELYE, J. J. GROB et S. BASTUJI-GARIN, « Prevalence and factors associated with hidradenitis suppurativa : results from two case-control studies. », *J Am Acad Dermatol*, vol. 59, p. 596–601, Oct 2008.
- [5] J. REVUZ, « Medical treatments of hidradenitis suppurativa : a new paradigm. », *Dermatology (Basel)*, vol. 215, no. 2, p. 95–6, 2007.
- [6] Y. M. MENGESHA, T. C. HOLCOMBE et R. C. HANSEN, « Prepubertal hidradenitis suppurativa : two case reports and review of the literature. », *Pediatr Dermatol*, vol. 16, no. 4, p. 292–296, 1999.
- [7] H. K. RANDHAWA, J. HAMILTON et E. POPE, « Finasteride for the treatment of hidradenitis suppurativa in children and adolescents. », *JAMA Dermatol*, vol. 149, p. 732–735, Jun 2013.
- [8] J. M. VON DER WERTH et H. C. WILLIAMS, « The natural history of hidradenitis suppurativa. », *J Eur Acad Dermatol Venereol*, vol. 14, p. 389–392, Sep 2000.
- [9] J. REVUZ, « Hidradenitis suppurativa. », *J Eur Acad Dermatol Venereol*, vol. 23, p. 985–998, Sep 2009.
- [10] J. M. VON DER WERTH, H. C. WILLIAMS et J. A. RAEBURN, « The clinical genetics of hidradenitis suppurativa revisited. », *Br J Dermatol*, vol. 142, p. 947–953, May 2000.
- [11] F. CANOUI-POITRINE, J. E. REVUZ, P. WOLKENSTEIN, C. VIALLETTE, G. GABISON, F. POUGET, F. POLI, O. FAYE et S. BASTUJI-GARIN, « Clinical characteristics of a series of 302 french patients with hidradenitis suppurativa, with an analysis of factors associated with disease severity. », *J Am Acad Dermatol*, vol. 61, p. 51–57, Jul 2009.
- [12] A. KÖNIG, C. LEHMANN, R. ROMPEL et R. HAPPLE, « Cigarette smoking as a triggering factor of hidradenitis suppurativa. », *Dermatology*, vol. 198, no. 3, p. 261–264, 1999.
- [13] A. M. R. SCHRADER, I. E. DECKERS, H. H. VAN DER ZEE, J. BOER et E. P. PRENS, « Hidradenitis suppurativa : A retrospective study of 846 dutch patients to identify factors associated with disease severity. », *J Am Acad Dermatol*, May 2014.
- [14] C. KROMANN, K. S. IBLER, V. KRISTIANSEN et G. B. E. JEMEC, « The influence of body weight on the prevalence and severity of hidradenitis suppurativa. », *Acta Derm Venereol*, Feb 2014.

- [15] K. SARTORIUS, L. EMTESTAM, G. B. E. JEMEC et J. LAPINS, « Objective scoring of hidradenitis suppurativa reflecting the role of tobacco smoking and obesity. », *Br J Dermatol*, vol. 161, p. 831–839, Oct 2009.
- [16] H. HURLEY, T. FITZPATRICK, K. WOLFF, I. FREEDBERG et K. AUSTEN, *Dermatology in General medicine.*, vol. 704. New York : McGraw-Hill,, 1987.
- [17] K. DE WINTER, H. H. VAN DER ZEE et E. P. PRENS, « Is mechanical stress an important pathogenic factor in hidradenitis suppurativa ? », *Exp Dermatol*, vol. 21, p. 176–177, Mar 2012.
- [18] N. OUCHI, J. L. PARKER, J. J. LUGUS et K. WALSH, « Adipokines in inflammation and metabolic disease. », *Nat Rev Immunol*, vol. 11, p. 85–97, Feb 2011.
- [19] A. K. GUPTA, S. R. KNOWLES, M. A. GUPTA, R. JAUNKALNS et N. H. SHEAR, « Lithium therapy associated with hidradenitis suppurativa : case report and a review of the dermatologic side effects of lithium. », *J Am Acad Dermatol*, vol. 32, p. 382–386, Feb 1995.
- [20] HIDRADENITIS SUPPURATIVA FOUNDATION, « www.hs.foundation.org. », 2009.
- [21] A. VERNEUIL, « Études sur les tumeurs de la peau et quelques maladies des glandes sudoripares. », *Arch Gen Med*, 4 (447) : 693., 1854.
- [22] A. VERNEUIL, « Hypertrophie d'une glande sudoripare axillaire survenue à la suite d'un abcès tubérisiforme de l'aisselle. », *Gaz Hebd Med* 4 : 555., 1857.
- [23] F. POLI, G. B. JEMEC et J. REVUZ, « Clinical presentation », in *Hidradenitis suppurativa*, p. 11–24, Springer, 2006.
- [24] F. POLI, P. WOLKENSTEIN et J. REVUZ, « Back and face involvement in hidradenitis suppurativa. », *Dermatology*, vol. 221, no. 2, p. 137–141, 2010.
- [25] H. HURLEY, *Axillary hyperhidrosis, apocrine bromhidrosis, hidradenitis suppurativa, and familial benign pemphigus : surgical approach*. Dermatologic surgery. Marcel Dekker, New York, 1989.
- [26] Ł. MATUSIAK, A. BIENIEK et J. C. SZEPIETOWSKI, « Hidradenitis suppurativa markedly decreases quality of life and professional activity. », *J Am Acad Dermatol*, vol. 62, p. 706–8, 708.e1, Apr 2010.
- [27] K. SARTORIUS, J. LAPINS, L. EMTESTAM et G. B. E. JEMEC, « Suggestions for uniform outcome variables when reporting treatment effects in hidradenitis suppurativa. », *Br J Dermatol*, vol. 149, p. 211–213, Jul 2003.
- [28] J. REVUZ, « [modifications to the sartorius score and instructions for evaluating the severity of suppurative hidradenitis]. », *Ann Dermatol Venereol*, vol. 134, p. 173–174, Feb 2007.
- [29] P. WOLKENSTEIN, A. LOUNDOU, K. BARRAU, P. AUQUIER, J. REVUZ et *Quality of Life Group of the French Society of Dermatology.*, « Quality of life impairment in hidradenitis suppurativa : a study of 61 cases. », *J Am Acad Dermatol*, vol. 56, p. 621–623, Apr 2007.
- [30] L. MATUSIAK, A. BIENIEK et J. C. SZEPIETOWSKI, « Psychophysical aspects of hidradenitis suppurativa. », *Acta Derm Venereol*, vol. 90, p. 264–268, May 2010.
- [31] S. ESMANN et G. B. E. JEMEC, « Psychosocial impact of hidradenitis suppurativa : a qualitative study. », *Acta Derm Venereol*, vol. 91, p. 328–332, May 2011.
- [32] A. S. HIGHET, R. E. WARREN, R. C. STAUGHTON et S. O. ROBERTS, « Streptococcus milleri causing treatable infection in perineal hidradenitis suppurativa. », *Br J Dermatol*, vol. 103, p. 375–382, Oct 1980.
- [33] B. B. ANDERSON, C. A. CADOGAN et D. GANGADHARAM, « Hidradenitis suppurativa of the perineum, scrotum, and gluteal area : presentation, complications, and treatment. », *J Natl Med Assoc*, vol. 74, p. 999–1003, Oct 1982.

- [34] G. B. E. JEMEC, « Clinical practice. hidradenitis suppurativa. », *N Engl J Med*, vol. 366, p. 158–164, Jan 2012.
- [35] X. WORTSMAN et G. B. E. JEMEC, « Real-time compound imaging ultrasound of hidradenitis suppurativa. », *Dermatol Surg*, vol. 33, p. 1340–1342, Nov 2007.
- [36] X. WORTSMAN et G. JEMEC, « A 3d ultrasound study of sinus tract formation in hidradenitis suppurativa. », *Dermatol Online J*, vol. 19, p. 18564, Jun 2013.
- [37] S. YAZDANYAR et G. B. E. JEMEC, « Hidradenitis suppurativa : a review of cause and treatment. », *Curr Opin Infect Dis*, vol. 24, p. 118–123, Apr 2011.
- [38] C. LAVOGIEZ, E. DELAPORTE, S. DARRAS-VERCAMBRE, E. MARTIN DE LASSALLE, C. CASTILLO, X. MIRABEL, F. LAURENT, P. PATENOTRE, T. GHEIT, J. C. TALMANT, M. BEYLOT-BARRY, V. MARTINOT, F. PIETTE, F. AUBIN et L. MORTIER, « Clinicopathological study of 13 cases of squamous cell carcinoma complicating hidradenitis suppurativa. », *Dermatology*, vol. 220, no. 2, p. 147–153, 2010.
- [39] E. GRONAU et J. PANNEK, « Urethral fistula caused by acne inversa (hidradenitis suppurativa) : a case report. », *Int Urol Nephrol*, vol. 34, no. 3, p. 377–378, 2002.
- [40] E. A. MOOSBRUGGER et D. F. MUTASIM, « Hidradenitis suppurativa complicated by severe lymphedema and lymphangiectasias. », *J Am Acad Dermatol*, vol. 64, p. 1223–1224, Jun 2011.
- [41] L. M. GOOD, S. O. FRANCIS et W. A. HIGH, « Scrotal elephantiasis secondary to hidradenitis suppurativa. », *J Am Acad Dermatol*, vol. 64, p. 993–994, May 2011.
- [42] S. PATNAIK, I. MOHANTY, P. PANDA, S. SAHU et M. DASH, « Disseminated mycobacterium chelonae infection : Complicating a case of hidradenitis suppurativa. », *Indian Dermatol Online J*, vol. 4, p. 336–339, Oct 2013.
- [43] M. G. VOSSEN, K. B. GATTRINGER, N. KHALIFEH, M. KORENY, V. SPERTINI, A. MALLOUHI, M. WILLEIT, B. VOLC-PLATZER, F. ASBOTH, W. GRANINGER, F. THALHAMMER et H. LAGLER, « Gemella morbillorum bacteremia after anti-tumor necrosis factor alpha as acne inversa therapy. », *J Clin Microbiol*, vol. 50, p. 1109–1112, Mar 2012.
- [44] J. A. MONTES-ROMERO, J. L. CALLEJAS-RUBIO, D. SÁNCHEZ-CANO, F. J. GONZÁLEZ-MARTÍNEZ, A. NAVAS-PAREJO et N. ORTEGO-CENTENO, « Amyloidosis secondary to hidradenitis suppurativa. Exceptional response to infliximab. », *Eur J Intern Med*, vol. 19, p. e32–e33, Oct 2008.
- [45] M. VON LAFFERT, V. STADIE, J. ULRICH, W. C. MARSCH et J. WOHLRAB, « Morphology of pilonidal sinus disease : some evidence of its being a unilocalized type of hidradenitis suppurativa. », *Dermatology*, vol. 223, no. 4, p. 349–355, 2011.
- [46] D. T. LIM, N. M. JAMES, S. HASSAN et M. A. KHAN, « Spondyloarthritis associated with acne conglobata, hidradenitis suppurativa and dissecting cellulitis of the scalp : a review with illustrative cases. », *Curr Rheumatol Rep*, vol. 15, p. 346, Aug 2013.
- [47] A. J. BEDLOW et P. S. MORTIMER, « Dowling-degos disease associated with hidradenitis suppurativa. », *Clin Exp Dermatol*, vol. 21, p. 305–306, Jul 1996.
- [48] D. A. BUCKLEY et S. ROGERS, « Cyclosporin-responsive hidradenitis suppurativa. », *J R Soc Med*, vol. 88, p. 289P–290P, May 1995.
- [49] A. AH-WENG, J. A. A. LANGTRY, S. VELANGI, C. D. EVANS et W. S. DOUGLAS, « Pyoderma gangrenosum associated with hidradenitis suppurativa. », *Clin Exp Dermatol*, vol. 30, p. 669–671, Nov 2005.

- [50] J. L. HSIAO, R. J. ANTAYA, T. BERGER, T. MAURER, K. SHINKAI et K. S. LESLIE, « Hidradenitis suppurativa and concomitant pyoderma gangrenosum : a case series and literature review. », *Arch Dermatol*, vol. 146, p. 1265–1270, Nov 2010.
- [51] M. BRAUN-FALCO, O. KOVNERYSTYY, P. LOHSE et T. RUZICKA, « Pyoderma gangrenosum, acne, and suppurative hidradenitis (PASH) – a new autoinflammatory syndrome distinct from papa syndrome. », *J Am Acad Dermatol*, vol. 66, p. 409–415, Mar 2012.
- [52] V. BRUZZESE, « Pyoderma gangrenosum, acne conglobata, suppurative hidradenitis, and axial spondyloarthritis : efficacy of anti-tumor necrosis factor α therapy. », *J Clin Rheumatol*, vol. 18, p. 413–415, Dec 2012.
- [53] R. SABAT, A. CHANWANGPONG, S. SCHNEIDER-BURRUS, D. METTERNICH, G. KOKOLAKIS, A. KUREK, S. PHILIPP, D. URIBE, K. WOLK et W. STERRY, « Increased prevalence of metabolic syndrome in patients with acne inversa. », *PLoS One*, vol. 7, no. 2, p. e31810, 2012.
- [54] D. A. GOLD, V. J. REEDER, M. G. MAHAN et I. H. HAMZAVI, « The prevalence of metabolic syndrome in patients with hidradenitis suppurativa. », *J Am Acad Dermatol*, vol. 70, p. 699–703, Apr 2014.
- [55] A. E. PINK, M. A. SIMPSON, N. DESAI, D. DAFOU, A. HILLS, P. MORTIMER, C. H. SMITH, R. C. TREMBATH et J. N. W. BARKER, « Mutations in the γ -secretase genes *NCSTN*, *PSENFEN*, and *PSEN1* underlie rare forms of hidradenitis suppurativa (acne inversa). », *J Invest Dermatol*, vol. 132, p. 2459–2461, Oct 2012.
- [56] S. O'LOUGHLIN, R. WOODS, P. N. KIRKE, F. SHANAHAN, A. BYRNE et M. I. DRURY, « Hidradenitis suppurativa. glucose tolerance, clinical, microbiologic, and immunologic features and HLA frequencies in 27 patients. », *Arch Dermatol*, vol. 124, p. 1043–1046, Jul 1988.
- [57] H. H. VAN DER ZEE, C. J. VAN DER WOUDE, E. F. FLORENCIA et E. P. PRENS, « Hidradenitis suppurativa and inflammatory bowel disease : are they associated? results of a pilot study. », *Br J Dermatol*, vol. 162, p. 195–197, Jan 2010.
- [58] H. H. VAN DER ZEE, K. DE WINTER, C. J. VAN DER WOUDE et E. P. PRENS, « The prevalence of hidradenitis suppurativa in 1093 patients with inflammatory bowel disease. », *Br J Dermatol*, Mar 2014.
- [59] I. A. ROSNER, D. E. RICHTER, T. L. HUETTNER, G. H. KUFFNER, J. J. WISNIESKI et C. G. BURG, « Spondyloarthropathy associated with hidradenitis suppurative and acne conglobata. », *Ann Intern Med*, vol. 97, p. 520–525, Oct 1982.
- [60] R. TALLO, R. QUINET et J. WAXMAN, « Reactive arthritis due to hidradenitis suppurativa mimicking osteomyelitis. », *South Med J*, vol. 84, p. 1147–1149, Sep 1991.
- [61] B. ARUN et A. LOFFELD, « Long-standing hidradenitis suppurativa treated effectively with metformin. », *Clin Exp Dermatol*, vol. 34, p. 920–921, Dec 2009.
- [62] A. L. MARQUARDT et K. V. HACKSHAW, « Reactive arthritis associated with hidradenitis suppurativa. », *J Natl Med Assoc*, vol. 101, p. 367–369, Apr 2009.
- [63] R. BHALLA et W. SEQUEIRA, « Arthritis associated with hidradenitis suppurativa. », *Ann Rheum Dis*, vol. 53, p. 64–66, Jan 1994.
- [64] O. OZYEMISCI-TASKIRAN, N. BÖLÜKBASI et F. GÖGÜS, « A hidradenitis suppurativa related SAPHO case associated with features resembling spondylarthropathy and proteinuria. », *Clin Rheumatol*, vol. 26, p. 789–791, May 2007.
- [65] J. LAPINS, W. YE, O. NYRÉN et L. EMTSTAM, « Incidence of cancer among patients with hidradenitis suppurativa. », *Arch Dermatol*, vol. 137, p. 730–734, Jun 2001.

- [66] G. B. JEMEC et U. HANSEN, « Histology of hidradenitis suppurativa. », *J Am Acad Dermatol*, vol. 34, p. 994–999, Jun 1996.
- [67] P. TACHAU, *Schweissdrüsenabscess der Erwachsenen*. Berlin : Julius Springer, 1934 :375-88., 1934.
- [68] H. A. BRUNSTING, « Hidradenitis suppurativa ; abscess of the apocrine sweat glands. A study of the clinical and pathologic features, with a report of twenty-two cases and a review of the literature. », *AMA Arch Derm Syphilol*, vol. 108, p. 20, 1939.
- [69] F. J. EBLING, « Apocrine glands in health and disorder. », *Int J Dermatol*, vol. 28, p. 508–511, Oct 1989.
- [70] C. C. YU et M. G. COOK, « Hidradenitis suppurativa : a disease of follicular epithelium, rather than apocrine glands. », *Br J Dermatol*, vol. 122, p. 763–769, Jun 1990.
- [71] J. BOER et E. F. WELTEVREDEN, « Hidradenitis suppurativa or acne inversa. A clinicopathological study of early lesions. », *Br J Dermatol*, vol. 135, p. 721–725, Nov 1996.
- [72] S. FISMEN, G. INGVARSSON, D. MOSENG, D. NATHALIE DUFOR et L. JØRGENSEN, « A clinical-pathological review of hidradenitis suppurativa : using immunohistochemistry one disease becomes two. », *APMIS*, vol. 120, p. 433–440, Jun 2012.
- [73] M. VON LAFFERT, P. HELMBOLD, J. WOHLRAB, E. FIEDLER, V. STADIE et W. C. MARSCH, « Hidradenitis suppurativa (acne inversa) : early inflammatory events at terminal follicles and at interfollicular epidermis. », *Exp Dermatol*, vol. 19, p. 533–537, Jun 2010.
- [74] M. VON LAFFERT, V. STADIE, J. WOHLRAB et W. C. MARSCH, « Hidradenitis suppurativa/acne inversa : bilocated epithelial hyperplasia with very different sequelae. », *Br J Dermatol*, vol. 164, p. 367–371, Feb 2011.
- [75] H. H. VAN DER ZEE, L. DE RUITER, J. BOER, D. G. VAN DEN BROECKE, J. C. DEN HOLLANDER, J. D. LAMAN et E. P. PRENS, « Alterations in leucocyte subsets and histomorphology in normal-appearing perilesional skin and early and chronic hidradenitis suppurativa lesions. », *Br J Dermatol*, vol. 166, p. 98–106, Jan 2012.
- [76] L.-A. LASKO, C. POST et S. KATHJU, « Hidradenitis suppurativa : a disease of apocrine gland physiology. », *JAAPA*, vol. 21, p. 23–25, Nov 2008.
- [77] F. W. DANBY, G. B. E. JEMEC, W. C. MARSCH et M. VON LAFFERT, « Preliminary findings suggest hidradenitis suppurativa may be due to defective follicular support. », *Br J Dermatol*, vol. 168, p. 1034–1039, May 2013.
- [78] J. S. FITZSIMMONS, E. M. FITZSIMMONS et G. GILBERT, « Familial hidradenitis suppurativa : evidence in favour of single gene transmission. », *J Med Genet*, vol. 21, p. 281–285, Aug 1984.
- [79] C.-R. LI, M.-J. JIANG, D.-B. SHEN, H.-X. XU, H.-S. WANG, X. YAO, Y. ZHANG, W.-Q. ZHOU et B. WANG, « Two novel mutations of the nicastrin gene in chinese patients with acne inversa. », *Br J Dermatol*, vol. 165, p. 415–418, Aug 2011.
- [80] J. LAPINS, O. OLERUP et L. EMTESTAM, « No human leukocyte antigen-A, -B or -DR association in swedish patients with hidradenitis suppurativa. », *Acta Derm Venereol*, vol. 81, no. 1, p. 28–30, 2001.
- [81] M. GAO, P.-G. WANG, Y. CUI, S. YANG, Y.-H. ZHANG, D. LIN, K.-Y. ZHANG, Y.-H. LIANG, L.-D. SUN, K.-L. YAN, F.-L. XIAO, W. HUANG et X.-J. ZHANG, « Inversa acne (hidradenitis suppurativa) : a case report and identification of the locus at chromosome 1p21.1-1q25.3. », *J Invest Dermatol*, vol. 126, p. 1302–1306, Jun 2006.

- [82] J. von der WERTH, P. WOOD, A. D. IRVINE et W. I. MCLEAN, « Genetics of hidradenitis suppurativa », in *Hidradenitis suppurativa*, p. 70–85, Springer, 2006.
- [83] B. WANG, W. YANG, W. WEN, J. SUN, B. SU, B. LIU, D. MA, D. LV, Y. WEN, T. QU, M. CHEN, M. SUN, Y. SHEN et X. ZHANG, « Gamma-secretase gene mutations in familial acne inversa. », *Science*, vol. 330, p. 1065, Nov 2010.
- [84] Y. LIU, M. GAO, Y.-m. LV, X. YANG, Y.-q. REN, T. JIANG, X. ZHANG, B.-r. GUO, M. LI, Q. ZHANG, P. ZHANG, F.-s. ZHOU, G. CHEN, X.-y. YIN, X.-b. ZUO, L.-d. SUN, X.-d. ZHENG, S.-m. ZHANG, J.-j. LIU, Y. ZHOU, Y.-r. LI, J. WANG, J. WANG, H.-m. YANG, S. YANG, R.-q. LI et X.-j. ZHANG, « Confirmation by exome sequencing of the pathogenic role of *NCSTN* mutations in acne inversa (hidradenitis suppurativa). », *J Invest Dermatol*, vol. 131, p. 1570–1572, Jul 2011.
- [85] T. JIAO, H. DONG, L. JIN, S. WANG et J. WANG, « A novel nicastrin mutation in a large chinese family with hidradenitis suppurativa. », *Br J Dermatol*, vol. 168, p. 1141–1143, May 2013.
- [86] C. ZHANG, L. WANG, L. CHEN, W. REN, A. MEI, X. CHEN et Y. DENG, « Two novel mutations of the *NCSTN* gene in chinese familial acne inverse. », *J Eur Acad Dermatol Venereol*, vol. 27, p. 1571–1574, Dec 2013.
- [87] Y. NOMURA, T. NOMURA, S. SUZUKI, M. TAKEDA, O. MIZUNO, Y. OHGUCHI, R. ABE, Y. MURATA et H. SHIMIZU, « A novel *NCSTN* mutation alone may be insufficient for the development of familial hidradenitis suppurativa. », *J Dermatol Sci*, vol. 74, p. 180–182, May 2014.
- [88] A. E. PINK, M. A. SIMPSON, G. W. BRICE, C. H. SMITH, N. DESAI, P. S. MORTIMER, J. N. W. N. BARKER et R. C. TREMBATH, « *PSENEN* and *NCSTN* mutations in familial hidradenitis suppurativa (acne inversa). », *J Invest Dermatol*, vol. 131, p. 1568–1570, Jul 2011.
- [89] S. MISKINYTE, A. NASSIF, F. MERABTENE, M.-N. UNGEHEUER, O. JOIN-LAMBERT, J.-P. JAIS et A. HOVNANIAN, « Nicastrin mutations in french families with hidradenitis suppurativa. », *J Invest Dermatol*, vol. 132, p. 1728–1730, Jun 2012.
- [90] A. E. PINK, M. A. SIMPSON, N. DESAI, R. C. TREMBATH et J. N. W. BARKER, « γ -secretase mutations in hidradenitis suppurativa : new insights into disease pathogenesis. », *J Invest Dermatol*, vol. 133, p. 601–607, Mar 2013.
- [91] N. YAMAMOTO, K. TANIGAKI, H. HAN, H. HIAI et T. HONJO, « Notch/rbp-j signaling regulates epidermis/hair fate determination of hair follicular stem cells. », *Curr Biol*, vol. 13, p. 333–338, Feb 2003.
- [92] J. R. INGRAM, M. WOOD, B. JOHN, R. BUTLER et A. V. ANSTEY, « Absence of pathogenic γ -secretase mutations in a south wales cohort of familial and sporadic hidradenitis suppurativa (acne inversa). », *Br J Dermatol*, vol. 168, p. 874–876, Apr 2013.
- [93] E. MOZEIKA, G. B. E. JEMEC et B. M. NÜRNBERG, « Hedgehog pathway does not play a role in hidradenitis suppurativa pathogenesis. », *Exp Dermatol*, vol. 20, p. 841–842, Oct 2011.
- [94] S. GIATRAKOS, K. HUSE, T. KANNI, V. TZANETAKOU, M. KRAMER, I. GRECH, E. PAPADAVID, A. KATOULIS, N. STAVRIANEAS, M. NOTHNAGEL, M. PLATZER, M. BAUER et E. J. GIAMARELLOS-BOURBOULIS, « Haplotypes of *IL-12R β 1* impact on the clinical phenotype of hidradenitis suppurativa. », *Cytokine*, vol. 62, p. 297–301, May 2013.
- [95] A. SAVVA, T. KANNI, G. DAMORAKI, A. KOTSAKI, S. GIATRAKOU, I. GRECH, A. KATOULIS, E. PAPADAVID et E. J. GIAMARELLOS-BOURBOULIS, « Impact of toll-like receptor-4 and tumour necrosis factor gene polymorphisms in patients with hidradenitis suppurativa. », *Br J Dermatol*, vol. 168, p. 311–317, Feb 2013.
- [96] B. J. HARRISON, G. F. READ et L. E. HUGHES, « Endocrine basis for the clinical presentation of hidradenitis suppurativa. », *Br J Surg*, vol. 75, p. 972–975, Oct 1988.

- [97] P. S. MORTIMER, R. P. DAWBER, M. A. GALES et R. A. MOORE, « A double-blind controlled cross-over trial of cyproterone acetate in females with hidradenitis suppurativa. », *Br J Dermatol*, vol. 115, p. 263–268, Sep 1986.
- [98] J. N. KRAFT et G. E. SEARLES, « Hidradenitis suppurativa in 64 female patients : retrospective study comparing oral antibiotics and antiandrogen therapy. », *J Cutan Med Surg*, vol. 11, no. 4, p. 125–131, 2007.
- [99] J. H. BARTH, A. M. LAYTON et W. J. CUNLIFFE, « Endocrine factors in pre- and postmenopausal women with hidradenitis suppurativa. », *Br J Dermatol*, vol. 134, p. 1057–1059, Jun 1996.
- [100] R. F. ROSE, M. J. D. GOODFIELD et S. M. CLARK, « Treatment of recalcitrant hidradenitis suppurativa with oral ciclosporin. », *Clin Exp Dermatol*, vol. 31, p. 154–155, Jan 2006.
- [101] P. A. GINDER, M. OUSLEY, D. HINTHORN, C. LIU et N. I. ABDOU, « Hidradenitis suppurativa : evidence for a bactericidal defect correctable by cholinergic agonist in vitro and in vivo. », *J Clin Immunol*, vol. 2, p. 237–241, Jul 1982.
- [102] V. C. DVORAK, R. K. ROOT et R. R. MACGREGOR, « Host-defense mechanisms in hidradenitis suppurativa. », *Arch Dermatol*, vol. 113, p. 450–453, Apr 1977.
- [103] J. LAPINS, B. ASMAN, A. GUSTAFSSON, K. BERGSTRÖM et L. EMTESTAM, « Neutrophil-related host response in hidradenitis suppurativa : a pilot study in patients with inactive disease. », *Acta Derm Venereol*, vol. 81, p. 96–99, May 2001.
- [104] F. B. VASEY, N. A. FENSKE, G. B. CLEMENT, P. H. BRIDGEFORD, B. F. GERMAIN et L. R. ESPINOZA, « Immunological studies of the arthritis of acne conglobata and hidradenitis suppurativa. », *Clin Exp Rheumatol*, vol. 2, no. 4, p. 309–311, 1984.
- [105] V. U. EMELIANOV, F. G. BECHARA, R. GLÄSER, E. A. LANGAN, W. M. TAUNGJARUWINAI, J. M. SCHRÖDER, K. C. MEYER et R. PAUS, « Immunohistological pointers to a possible role for excessive cathelicidin (LL-37) expression by apocrine sweat glands in the pathogenesis of hidradenitis suppurativa/acne inversa. », *Br J Dermatol*, vol. 166, p. 1023–1034, May 2012.
- [106] F. G. BECHARA, M. SAND, M. SKRYGAN, A. KREUTER, P. ALTMAYER et T. GAMBICHLER, « Acne inversa : evaluating antimicrobial peptides and proteins. », *Ann Dermatol*, vol. 24, p. 393–397, Nov 2012.
- [107] L. MATUSIAK, A. BIENIEK et J. C. SZEPIETOWSKI, « Increased serum tumour necrosis factor-alpha in hidradenitis suppurativa patients : is there a basis for treatment with anti-tumour necrosis factor-alpha agents? », *Acta Derm Venereol*, vol. 89, p. 601–603, Nov 2009.
- [108] H. H. VAN DER ZEE, L. DE RUITER, D. G. VAN DEN BROECKE, W. A. DIK, J. D. LAMAN et E. P. PRENS, « Elevated levels of tumour necrosis factor (TNF)- α , interleukin (IL)-1 β and IL-10 in hidradenitis suppurativa skin : a rationale for targeting TNF- α and IL-1 β . », *Br J Dermatol*, vol. 164, p. 1292–1298, Jun 2011.
- [109] R. E. HUNGER, A. M. SUROVY, A. S. HASSAN, L. R. BRAATHEN et N. YAWALKAR, « Toll-like receptor 2 is highly expressed in lesions of acne inversa and colocalizes with c-type lectin receptor. », *Br J Dermatol*, vol. 158, p. 691–697, Apr 2008.
- [110] D. CORRIDONI, K. ARSENEAU et F. COMINELLI, « Functional defects in NOD2 signaling in experimental and human Crohn disease. », *Gut Microbes*, vol. 5, Mar 2014.
- [111] D. C. VAN RAPPARD et J. R. MEKKES, « Hidradenitis suppurativa not associated with CARD15/NOD2 mutation : a case series. », *Int J Dermatol*, vol. 53, p. e77–e79, Jan 2014.
- [112] S. FINEGOLD, P. SUMMANEN, S. HUNT GERARDO et E. BARON, « Clinical importance of *Bifidobacterium wadsworthia*. », *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, vol. 11, p. 1058–1063, Nov 1992.

- [113] G. B. JEMEC, M. FABER, E. GUTSCHIK et P. WENDELBOE, « The bacteriology of hidradenitis suppurativa. », *Dermatology*, vol. 193, no. 3, p. 203–206, 1996.
- [114] J. LAPINS, C. JARSTRAND et L. EMTESTAM, « Coagulase-negative staphylococci are the most common bacteria found in cultures from the deep portions of hidradenitis suppurativa lesions, as obtained by carbon dioxide laser surgery. », *Br J Dermatol*, vol. 140, p. 90–95, Jan 1999.
- [115] K. SARTORIUS, H. KILLASLI, C. OPRICA, A. SULLIVAN et J. LAPINS, « Bacteriology of hidradenitis suppurativa exacerbations and deep tissue cultures obtained during carbon dioxide laser treatment. », *Br J Dermatol*, vol. 166, p. 879–883, Apr 2012.
- [116] L. MATUSIAK, A. BIENIEK et J. C. SZEPIETOWSKI, « Bacteriology of hidradenitis suppurativa - which antibiotics are the treatment of choice? », *Acta Derm Venereol*, Mar 2014.
- [117] A. S. HIGHET, R. E. WARREN et A. J. WEEKES, « Bacteriology and antibiotic treatment of perineal suppurative hidradenitis. », *Arch Dermatol*, vol. 124, p. 1047–1051, Jul 1988.
- [118] I. BROOK et E. H. FRAZIER, « Aerobic and anaerobic microbiology of axillary hidradenitis suppurativa. », *J Med Microbiol*, vol. 48, p. 103–105, Jan 1999.
- [119] R. D. LEACH, S. J. EYKYN, I. PHILLIPS, B. CORRIN et E. A. TAYLOR, « Anaerobic axillary abscess. », *Br Med J*, vol. 2, p. 5–7, Jul 1979.
- [120] D. E. BRENNER et D. P. LOOKINGBILL, « Anaerobic microorganisms in chronic suppurative hidradenitis. », *Lancet*, vol. 2, p. 921–922, Oct 1980.
- [121] J. BENDAHAN, H. PARAN, S. KOLMAN, D. M. NEUFELD et U. FREUND, « The possible role of chlamydia trachomatis in perineal suppurative hidradenitis. », *Eur J Surg*, vol. 158, p. 213–215, Apr 1992.
- [122] B. J. HARRISON, M. MUDGE et L. E. HUGHES, « Recurrence after surgical treatment of hidradenitis suppurativa. », *Br Med J (Clin Res Ed)*, vol. 294, p. 487–489, Feb 1987.
- [123] X. WORTSMAN, C. MORENO, R. SOTO, J. ARELLANO, C. PEZO et J. WORTSMAN, « Ultrasound in-depth characterization and staging of hidradenitis suppurativa. », *Dermatol Surg*, vol. 39, p. 1835–1842, Dec 2013.
- [124] J. REVUZ, « [the role of surgery in the treatment of hidradenitis suppurativa]. », *Ann Dermatol Venereol*, vol. 135, p. 349–350, May 2008.
- [125] F. BORDIER-LAMY, J.-P. PALOT, F. VITRY, P. BERNARD et F. GRANGE, « [surgical treatment of hidradenitis suppurativa : a retrospective study of 93 cases]. », *Ann Dermatol Venereol*, vol. 135, p. 373–379, May 2008.
- [126] O. J. CLEMMENSEN, « Topical treatment of hidradenitis suppurativa with clindamycin. », *Int J Dermatol*, vol. 22, p. 325–328, Jun 1983.
- [127] G. B. JEMEC et P. WENDELBOE, « Topical clindamycin versus systemic tetracycline in the treatment of hidradenitis suppurativa. », *J Am Acad Dermatol*, vol. 39, p. 971–974, Dec 1998.
- [128] C. O. MENDONÇA et C. E. M. GRIFFITHS, « Clindamycin and rifampicin combination therapy for hidradenitis suppurativa. », *Br J Dermatol*, vol. 154, p. 977–978, May 2006.
- [129] J. J. POWELL, R. P. DAWBER et K. GATTER, « Folliculitis decalvans including tufted folliculitis : clinical, histological and therapeutic findings. », *Br J Dermatol*, vol. 140, p. 328–333, Feb 1999.
- [130] G. GENER, F. CANOUI-POITRINE, J. E. REVUZ, O. FAYE, F. POLI, G. GABISON, F. POUGET, C. VIALLETTE, P. WOLKENSTEIN et S. BASTUJI-GARIN, « Combination therapy with clindamycin and rifampicin for hidradenitis suppurativa : a series of 116 consecutive patients. », *Dermatology*, vol. 219, no. 2, p. 148–154, 2009.

- [131] H. H. VAN DER ZEE, J. BOER, E. P. PRENS et G. B. E. JEMEC, « The effect of combined treatment with oral clindamycin and oral rifampicin in patients with hidradenitis suppurativa. », *Dermatology*, vol. 219, no. 2, p. 143–147, 2009.
- [132] O. JOIN-LAMBERT, H. COIGNARD, J.-P. JAIS, H. GUET-REUILLET, S. POIRÉE, S. FRAITAG, V. JULLIEN, F. RIBADEAU-DUMAS, J. THÈZE, A.-S. LE GUERN, S. BEHILLIL, A. LEFLÈCHE, P. BERCHE, P. H. CONSIGNY, O. LORTHOLARY, X. NASSIF et A. NASSIF, « Efficacy of rifampin-moxifloxacin-metronidazole combination therapy in hidradenitis suppurativa. », *Dermatology*, vol. 222, p. 49–58, Feb 2011.
- [133] O. JOIN-LAMBERT, H. COIGNARD, J.-P. JAIS, M. DELAGE, H. GUET-REUILLET, S. POIRÉE, V. JULLIEN, S. FRAITAG, O. LORTHOLARY, X. NASSIF et A. NASSIF, « Efficacy of ertapenem in severe hidradenitis suppurativa : a case series of 30 consecutive patients », *soumis*, 2014.
- [134] V. BETTOLI, S. ZAULI, A. BORGHI, G. TONI, S. MINGHETTI, M. RICCI et A. VIRGILI, « Oral clindamycin and rifampicin in the treatment of hidradenitis suppurativa-acne inversa : a prospective study on 23 patients. », *J Eur Acad Dermatol Venereol*, vol. 28, p. 125–126, Jan 2014.
- [135] D. C. VAN RAPPARD, J. LIMPENS et J. R. MEKKES, « The off-label treatment of severe hidradenitis suppurativa with TNF- α inhibitors : a systematic review. », *J Dermatolog Treat*, vol. 24, p. 392–404, Oct 2013.
- [136] F. MARTÍNEZ, P. NOS, S. BENLLOCH et J. PONCE, « Hidradenitis suppurativa and crohn's disease : response to treatment with infliximab. », *Inflamm Bowel Dis*, vol. 7, p. 323–326, Nov 2001.
- [137] P. HASLUND, R. A. LEE et G. B. E. JEMEC, « Treatment of hidradenitis suppurativa with tumour necrosis factor-alpha inhibitors. », *Acta Derm Venereol*, vol. 89, p. 595–600, Nov 2009.
- [138] G. MARTIN-EZQUERRA, E. MASFERRER, M. MASFERRER-NIUBÒ, M. FERRAN, M. SÁNCHEZ-REGAÑA, H. COLLGROS, X. BORDAS, J. NOTARIO, M. ALSINA, I. GIL, N. IZQUIERDO, G. APARICIO, J. MOLLET, V. GARCIA-PATOS et R. M. PUJOL, « Use of biological treatments in patients with hidradenitis suppurativa. », *J Eur Acad Dermatol Venereol*, Mar 2014.
- [139] J. L. BLOK, S. VAN HATTEM, M. F. JONKMAN et B. HORVÁTH, « Systemic therapy with immunosuppressive agents and retinoids in hidradenitis suppurativa : a systematic review. », *Br J Dermatol*, vol. 168, p. 243–252, Feb 2013.
- [140] B. MORIARTY, Z. JIYAD et D. CREAMER, « Four-weekly infliximab in the treatment of severe hidradenitis suppurativa. », *Br J Dermatol*, vol. 170, p. 986–987, Apr 2014.
- [141] M. AMANO, A. GRANT et F. A. KERDEL, « A prospective open-label clinical trial of adalimumab for the treatment of hidradenitis suppurativa. », *Int J Dermatol*, vol. 49, p. 950–955, Aug 2010.
- [142] D. R. ADAMS, J. A. YANKURA, A. C. FOGELBERG et B. E. ANDERSON, « Treatment of hidradenitis suppurativa with etanercept injection. », *Arch Dermatol*, vol. 146, p. 501–504, May 2010.
- [143] R. A. LEE, E. DOMMASCH, J. TREAT, J. SCIACCA-KIRBY, S. CHACHKIN, J. WILLIAMS, D. B. SHIN, J. J. LEYDEN, C. VITTORIO et J. M. GELFAND, « A prospective clinical trial of open-label etanercept for the treatment of hidradenitis suppurativa. », *J Am Acad Dermatol*, vol. 60, p. 565–573, Apr 2009.
- [144] D. C. VAN RAPPARD, M. F. E. LEENARTS, L. MEIJERINK-VAN 'T OOST et J. R. MEKKES, « Comparing treatment outcome of infliximab and adalimumab in patients with severe hidradenitis suppurativa. », *J Dermatolog Treat*, vol. 23, p. 284–289, Aug 2012.
- [145] M. TROMBETTA, E. D. WERTS et D. PARDA, « The role of radiotherapy in the treatment of hidradenitis suppurativa : case report and review of the literature. », *Dermatol Online J*, vol. 16, no. 2, p. 16, 2010.

- [146] J. LAPINS, J. A. MARCUSSON et L. EMTESTAM, « Surgical treatment of chronic hidradenitis suppurativa : Co2 laser stripping-secondary intention technique. », *Br J Dermatol*, vol. 131, p. 551–556, Oct 1994.
- [147] J. LAPINS, K. SARTORIUS et L. EMTESTAM, « Scanner-assisted carbon dioxide laser surgery : a retrospective follow-up study of patients with hidradenitis suppurativa. », *J Am Acad Dermatol*, vol. 47, p. 280–285, Aug 2002.
- [148] J. L. BONG, K. SHALDERS et E. SAIHAN, « Treatment of persistent painful nodules of hidradenitis suppurativa with cryotherapy. », *Clin Exp Dermatol*, vol. 28, p. 241–244, May 2003.
- [149] J. IWASAKI, D. E. MARRA, E. F. FINCHER et R. L. MOY, « Treatment of hidradenitis suppurativa with a nonablative radiofrequency device. », *Dermatol Surg*, vol. 34, p. 114–117, Jan 2008.
- [150] R. F. ROSE et G. I. STABLES, « Topical photodynamic therapy in the treatment of hidradenitis suppurativa. », *Photodiagnosis Photodyn Ther*, vol. 5, p. 171–175, Sep 2008.
- [151] M. Á. RODRÍGUEZ-PRieto, L. M. VALLADARES-NARGANES, B. GONZÁLEZ-SIXTO et M. NOGUEROL-CAL, « Efficacy of intralesional photodynamic therapy for the treatment of hidradenitis suppurativa. », *J Am Acad Dermatol*, vol. 68, p. 873–875, May 2013.
- [152] R. S. SAVERS, V. A. RANDALL et F. J. EBLING, « Control of hidradenitis suppurativa in women using combined antiandrogen (cyproterone acetate) and oestrogen therapy. », *Br J Dermatol*, vol. 115, p. 269–274, Sep 1986.
- [153] N. SCHEINFELD, « Hidradenitis suppurativa : A practical review of possible medical treatments based on over 350 hidradenitis patients. », *Dermatol Online J*, vol. 19, no. 4, p. 1, 2013.
- [154] A. M. FARRELL, V. A. RANDALL, T. VAFAEE et R. P. DAWBER, « Finasteride as a therapy for hidradenitis suppurativa. », *Br J Dermatol*, vol. 141, p. 1138–1139, Dec 1999.
- [155] M. A. JOSEPH, E. JAYASEELAN, B. GANAPATHI et J. STEPHEN, « Hidradenitis suppurativa treated with finasteride. », *J Dermatolog Treat*, vol. 16, p. 75–78, Apr 2005.
- [156] C. DOMÉNECH, J. MATARREDONA, J. C. ESCRIBANO-STABLÉ, J. P. DEVESA, J. VICENTE et A. JAÉN, « Facial hidradenitis suppurativa in a 28-year-old male responding to finasteride. », *Dermatology*, vol. 224, no. 4, p. 307–308, 2012.
- [157] J. BOER et M. J. VAN GEMERT, « Long-term results of isotretinoin in the treatment of 68 patients with hidradenitis suppurativa. », *J Am Acad Dermatol*, vol. 40, p. 73–76, Jan 1999.
- [158] A. SORIA, F. CANOUI-POITRINE, P. WOLKENSTEIN, F. POLI, G. GABISON, F. POUGET, C. VIALLETTE et J. REVUZ, « Absence of efficacy of oral isotretinoin in hidradenitis suppurativa : a retrospective study based on patients' outcome assessment. », *Dermatology*, vol. 218, no. 2, p. 134–135, 2009.
- [159] J. BOER et M. NAZARY, « Long-term results of acitretin therapy for hidradenitis suppurativa. Is acne inversa also a misnomer ? », *Br J Dermatol*, vol. 164, p. 170–175, Jan 2011.
- [160] L. MATUSIAK, A. BIENIEK et J. C. SZEPIETOWSKI, « Acitretin for hidradenitis suppurativa treatment : a prospective series of 17 patients. », *Br J Dermatol*, Feb 2014.
- [161] K. SARTORIUS, J. BOER et G. JEMEC, « Topical treatment », in *Hidradenitis suppurativa*. Jemec G. Revuz J., Springer, 2006.
- [162] L. A. FEARFIELD et R. C. STAUGHTON, « Severe vulval apocrine acne successfully treated with prednisolone and isotretinoin. », *Clin Exp Dermatol*, vol. 24, p. 189–192, May 1999.
- [163] G. B. E. JEMEC, « Methotrexate is of limited value in the treatment of hidradenitis suppurativa. », *Clin Exp Dermatol*, vol. 27, p. 528–529, Sep 2002.

- [164] L. BIANCHI, K. HANSEL et L. STINGENI, « Recalcitrant severe hidradenitis suppurativa successfully treated with cyclosporine A. », *J Am Acad Dermatol*, vol. 67, p. e278–e279, Dec 2012.
- [165] H. H. VAN DER ZEE et E. P. PRENS, « Failure of anti-interleukin-1 therapy in severe hidradenitis suppurativa : a case report. », *Dermatology*, vol. 226, no. 2, p. 97–100, 2013.
- [166] K. S. LESLIE, S. V. TRIPATHI, T. V. NGUYEN, M. PAULI et M. D. ROSENBLUM, « An open-label study of anakinra for the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa. », *J Am Acad Dermatol*, vol. 70, p. 243–251, Feb 2014.
- [167] D. MENIS, L. MAROÑAS-JIMENEZ, A. M. DELGADO-MARQUEZ, C. POSTIGO-LLORENTE et F. VANACLOCHA-SEBASTIÁN, « Two cases of severe hidradenitis suppurativa with failure of anakinra therapy. », *Br J Dermatol*, Jul 2014.
- [168] W. P. GULLIVER, G. B. E. JEMEC et K. A. BAKER, « Experience with ustekinumab for the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa. », *J Eur Acad Dermatol Venereol*, vol. 26, p. 911–914, Jul 2012.
- [169] H. H. VAN DER ZEE et E. P. PRENS, « The anti-inflammatory drug colchicine lacks efficacy in hidradenitis suppurativa. », *Dermatology*, vol. 223, no. 2, p. 169–173, 2011.
- [170] A. BROCARD, A.-C. KNOL, A. KHAMMARI et B. DRÉNO, « Hidradenitis suppurativa and zinc : a new therapeutic approach. A pilot study. », *Dermatology*, vol. 214, no. 4, p. 325–327, 2007.
- [171] C. CANNISTRÀ, V. FINOCCHI, A. TRIVISONNO et D. TAMBASCO, « New perspectives in the treatment of hidradenitis suppurativa : surgery and brewer's yeast-exclusion diet. », *Surgery*, vol. 154, p. 1126–1130, Nov 2013.
- [172] R. VERDOLINI, N. CLAYTON, A. SMITH, N. ALWASH et B. MANNELLO, « Metformin for the treatment of hidradenitis suppurativa : a little help along the way. », *J Eur Acad Dermatol Venereol*, vol. 27, p. 1101–1108, Sep 2013.
- [173] B. GOO, H. J. CHUNG, W. G. CHUNG et K. Y. CHUNG, « Intramuscular immunoglobulin for recalcitrant suppurative diseases of the skin : a retrospective review of 63 cases. », *Br J Dermatol*, vol. 157, p. 563–568, Sep 2007.
- [174] A. B. S. KHOO et E. P. BUROVA, « Hidradenitis suppurativa treated with clostridium botulinum toxin a. », *Clin Exp Dermatol*, vol. 39, p. 749–750, Aug 2014.
- [175] C. PAGLIARELLO, G. FABRIZI, C. FELICIANI et S. DI NUZZO, « Cryoinsufflation for hurley stage II hidradenitis suppurativa : A useful treatment option when systemic therapies should be avoided. », *JAMA Dermatol*, vol. 150, p. 765–766, Jul 2014.
- [176] M. SHAREEF et R. DAWE, « Bath psoralen plus ultraviolet a for hidradenitis suppurativa : a review of 13 patients. », *Br J Dermatol*, vol. 164, p. 895–896, Apr 2011.
- [177] K. MCMILLAN, « Hidradenitis suppurativa : Number of diagnosed patients, demographic characteristics, and treatment patterns in the united states. », *Am J Epidemiol*, May 2014.
- [178] J. J. LEYDEN, K. J. MCGINLEY, K. M. NORDSTROM et G. F. WEBSTER, « Skin microflora. », *J Invest Dermatol*, vol. 88, p. 65s–72s, Mar 1987.
- [179] Z. M.-P. LEE, C. BUSSEMA, 3rd et T. M. SCHMIDT, « rrndb : documenting the number of rRNA and tRNA genes in bacteria and archaea. », *Nucleic Acids Res*, vol. 37, p. D489–D493, Jan 2009.
- [180] K. V. VOELKERDING, S. A. DAMES et J. D. DURTSCHI, « Next-generation sequencing : from basic research to diagnostics. », *Clin Chem*, vol. 55, p. 641–658, Apr 2009.
- [181] I. DEKIO, H. HAYASHI, M. SAKAMOTO, M. KITAHARA, T. NISHIKAWA, M. SUEMATSU et Y. BENNO, « Detection of potentially novel bacterial components of the human skin microbiota

- using culture-independent molecular profiling. », *J Med Microbiol*, vol. 54, p. 1231–1238, Dec 2005.
- [182] L. C. PAULINO, C.-H. TSENG, B. E. STROBER et M. J. BLASER, « Molecular analysis of fungal microbiota in samples from healthy human skin and psoriatic lesions. », *J Clin Microbiol*, vol. 44, p. 2933–2941, Aug 2006.
- [183] I. DEKIO, M. SAKAMOTO, H. HAYASHI, M. AMAGAI, M. SUEMATSU et Y. BENNO, « Characterization of skin microbiota in patients with atopic dermatitis and in normal subjects using 16S rRNA gene-based comprehensive analysis. », *J Med Microbiol*, vol. 56, p. 1675–1683, Dec 2007.
- [184] E. K. COSTELLO, C. L. LAUBER, M. HAMADY, N. FIERER, J. I. GORDON et R. KNIGHT, « Bacterial community variation in human body habitats across space and time. », *Science*, vol. 326, p. 1694–1697, Dec 2009.
- [185] E. A. GRICE, H. H. KONG, S. CONLAN, C. B. DEMING, J. DAVIS, A. C. YOUNG, N. I. S. C. C. S. P. , G. G. BOUFFARD, R. W. BLAKESLEY, P. R. MURRAY, E. D. GREEN, M. L. TURNER et J. A. SEGRE, « Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. », *Science*, vol. 324, p. 1190–1192, May 2009.
- [186] C. CALLEWAERT, F.-M. KERCKHOF, M. S. GRANITSIOTIS, M. VAN GELE, T. VAN DE WIELE et N. BOON, « Characterization of staphylococcus and corynebacterium clusters in the human axillary region. », *PLoS One*, vol. 8, no. 8, p. e70538, 2013.
- [187] S. J. SONG, C. LAUBER, E. K. COSTELLO, C. A. LOZUPONE, G. HUMPHREY, D. BERG-LYONS, J. G. CAPORASO, D. KNIGHTS, J. C. CLEMENTE, S. NAKIELNY, J. I. GORDON, N. FIERER et R. KNIGHT, « Cohabiting family members share microbiota with one another and with their dogs. », *Elife (Cambridge)*, vol. 2, p. e00458, 2013.
- [188] K. FINDLEY, J. OH, J. YANG, S. CONLAN, C. DEMING, J. A. MEYER, D. SCHOENFELD, E. NOMICOS, M. PARK, N. I. H. I. S. C. C. S. P. , H. H. KONG et J. A. SEGRE, « Topographic diversity of fungal and bacterial communities in human skin. », *Nature*, vol. 498, p. 367–370, Jun 2013.
- [189] V. FOULONGNE, V. SAUVAGE, C. HEBERT, O. DEREURE, J. CHEVAL, M. A. GOUILH, K. PARIENTE, M. SEGONDY, A. BURGUIÈRE, J.-C. MANUGUERRA, V. CARO et M. ELOIT, « Human skin microbiota : high diversity of DNA viruses identified on the human skin by high throughput sequencing. », *PLoS One*, vol. 7, no. 6, p. e38499, 2012.
- [190] N. FIERER, M. HAMADY, C. L. LAUBER et R. KNIGHT, « The influence of sex, handedness, and washing on the diversity of hand surface bacteria. », *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 105, p. 17994–17999, Nov 2008.
- [191] T. STAUDINGER, A. PIPAL et B. REDL, « Molecular analysis of the prevalent microbiota of human male and female forehead skin compared to forearm skin and the influence of make-up. », *J Appl Microbiol*, vol. 110, p. 1381–1389, Jun 2011.
- [192] D. D. RHOADS, R. D. WOLCOTT, Y. SUN et S. E. DOWD, « Comparison of culture and molecular identification of bacteria in chronic wounds. », *Int J Mol Sci*, vol. 13, no. 3, p. 2535–2550, 2012.
- [193] D. D. RHOADS, S. B. COX, E. J. REES, Y. SUN et R. D. WOLCOTT, « Clinical identification of bacteria in human chronic wound infections : culturing vs. 16S ribosomal DNA sequencing. », *BMC Infect Dis*, vol. 12, p. 321, 2012.
- [194] T. R. THOMSEN, M. S. AASHOLM, V. B. RUDKJØBING, A. M. SAUNDERS, T. BJARNSHOLT, M. GIVSKOV, K. KIRKETERP-MØLLER et P. H. NIELSEN, « The bacteriology of chronic venous leg ulcer examined by culture-independent molecular methods. », *Wound Repair Regen*, vol. 18, no. 1, p. 38–49, 2010.

- [195] L. J. HAUSER, L. M. FEAZEL, D. IR, R. FANG, B. D. WAGNER, C. E. ROBERTSON, D. N. FRANK et V. R. RAMAKRISHNAN, « Sinus culture poorly predicts resident microbiota. », *Int Forum Allergy Rhinol*, Oct 2014.
- [196] M. AL MASALMA, F. ARMOUGOM, W. M. SCHELD, H. DUFOUR, P.-H. ROCHE, M. DRANCOURT et D. RAOULT, « The expansion of the microbiological spectrum of brain abscesses with use of multiple 16S ribosomal DNA sequencing. », *Clin Infect Dis*, vol. 48, p. 1169–1178, May 2009.
- [197] J. G. CAPORASO, J. KUCZYNSKI, J. STOMBAUGH, K. BITTINGER, F. D. BUSHMAN, E. K. COSTELLO, N. FIERER, A. G. PEÑA, J. K. GOODRICH, J. I. GORDON, G. A. HUTTLEY, S. T. KELLEY, D. KNIGHTS, J. E. KOENIG, R. E. LEY, C. A. LOZUPONE, D. McDONALD, B. D. MUEGGE, M. PIRRUNG, J. REEDER, J. R. SEVINSKY, P. J. TURNBAUGH, W. A. WALTERS, J. WIDMANN, T. YATSUNENKO, J. ZANEVELD et R. KNIGHT, « Qiime allows analysis of high-throughput community sequencing data. », *Nat Methods*, vol. 7, p. 335–336, May 2010.
- [198] R. C. EDGAR, « Search and clustering orders of magnitude faster than BLAST. », *Bioinformatics*, vol. 26, p. 2460–2461, Oct 2010.
- [199] J. G. CAPORASO, K. BITTINGER, F. D. BUSHMAN, T. Z. DESANTIS, G. L. ANDERSEN et R. KNIGHT, « Pynast : a flexible tool for aligning sequences to a template alignment. », *Bioinformatics*, vol. 26, p. 266–267, Jan 2010.
- [200] B. J. HAAS, D. GEVERS, A. M. EARL, M. FELDGARDEN, D. V. WARD, G. GIANNOUKOS, D. CIULLA, D. TABBAA, S. K. HIGHLANDER, E. SODERGREN, B. METHÉ, T. Z. DESANTIS, H. M. C. , J. F. PETROSINO, R. KNIGHT et B. W. BIRREN, « Chimeric 16S rRNA sequence formation and detection in sanger and 454-pyrosequenced PCR amplicons. », *Genome Res*, vol. 21, p. 494–504, Mar 2011.
- [201] Q. WANG, G. M. GARRITY, J. M. TIEDJE et J. R. COLE, « Naive bayesian classifier for rapid assignment of rRNA sequences into the new bacterial taxonomy. », *Appl Environ Microbiol*, vol. 73, p. 5261–5267, Aug 2007.
- [202] E. ZAURA, B. J. F. KEIJSER, S. M. HUSE et W. CRIELAARD, « Defining the healthy "core microbiome" of oral microbial communities. », *BMC Microbiol*, vol. 9, p. 259, 2009.
- [203] Z. LING, X. LIU, Y. WANG, L. LI et C. XIANG, « Pyrosequencing analysis of the salivary microbiota of healthy chinese children and adults. », *Microb Ecol*, vol. 65, p. 487–495, Feb 2013.
- [204] A. SALONEN, J. SALOJÄRVI, L. LAHTI et W. M. DE VOS, « The adult intestinal core microbiota is determined by analysis depth and health status. », *Clin Microbiol Infect*, vol. 18 Suppl 4, p. 16–20, Jul 2012.
- [205] C. A. LOZUPONE, J. I. STOMBAUGH, J. I. GORDON, J. K. JANSSON et R. KNIGHT, « Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. », *Nature*, vol. 489, p. 220–230, Sep 2012.
- [206] M. C. BROUWER, A. R. TUNKEL, G. M. MCKHANN, 2nd et D. VAN DE BEEK, « Brain abscess. », *N Engl J Med*, vol. 371, p. 447–456, Jul 2014.
- [207] P. M. KELLER, S. K. RAMPINI et G. V. BLOEMBERG, « Detection of a mixed infection in a culture-negative brain abscess by broad-spectrum bacterial 16S rRNA gene PCR. », *J Clin Microbiol*, vol. 48, p. 2250–2252, Jun 2010.
- [208] F. YANG, X. ZENG, K. NING, K.-L. LIU, C.-C. LO, W. WANG, J. CHEN, D. WANG, R. HUANG, X. CHANG, P. S. CHAIN, G. XIE, J. LING et J. XU, « Saliva microbiomes distinguish caries-active from healthy human populations. », *ISME J*, vol. 6, p. 1–10, Jan 2012.
- [209] J. SIQUEIRA, Jr et I. N. RÔÇAS, « The microbiota of acute apical abscesses. », *J Dent Res*, vol. 88, p. 61–65, Jan 2009.

- [210] A. TANNER et N. STILLMAN, « Oral and dental infections with anaerobic bacteria : clinical features, predominant pathogens, and treatment. », *Clin Infect Dis*, vol. 16 Suppl 4, p. S304–S309, Jun 1993.
- [211] S. TOMITA, A. KOMIYA-ITO, K. IMAMURA, D. KITA, K. OTA, S. TAKAYAMA, A. MAKINO-OI, T. KINUMATSU, M. OTA et A. SAITO, « Prevalence of aggregatibacter actinomycetemcomitans, porphyromonas gingivalis and tannerella forsythia in japanese patients with generalized chronic and aggressive periodontitis. », *Microb Pathog*, vol. 61-62, p. 11–15, 2013.
- [212] H. FURUSHO, M. MIYAUCHI, H. HYOGO, T. INUBUSHI, M. AO, K. OUHARA, J. HISATUNE, H. KURIHARA, M. SUGAI, C. N. HAYES, T. NAKAHARA, H. AIKATA, S. TAKAHASHI, K. CHAYAMA et T. TAKATA, « Dental infection of porphyromonas gingivalis exacerbates high fat diet-induced steatohepatitis in mice. », *J Gastroenterol*, vol. 48, p. 1259–1270, Nov 2013.
- [213] A. L. GRIFFEN, C. J. BEALL, J. H. CAMPBELL, N. D. FIRESTONE, P. S. KUMAR, Z. K. YANG, M. PODAR et E. J. LEYS, « Distinct and complex bacterial profiles in human periodontitis and health revealed by 16S pyrosequencing. », *ISME J*, vol. 6, p. 1176–1185, Jun 2012.
- [214] T. MAEKAWA, J. L. KRAUSS, T. ABE, R. JOTWANI, M. TRIANTAFILOU, K. TRIANTAFILOU, A. HASHIM, S. HOCH, M. A. CURTIS, G. NUSSBAUM, J. D. LAMBRIS et G. HAJISHENGALLIS, « Porphyromonas gingivalis manipulates complement and TLR signaling to uncouple bacterial clearance from inflammation and promote dysbiosis. », *Cell Host Microbe*, vol. 15, p. 768–778, Jun 2014.
- [215] A. C. R. TANNER, A. L. SONIS, P. LIF HOLGERSON, J. R. STARR, Y. NUNEZ, C. A. KRESSIRER, B. J. PASTER et I. JOHANSSON, « White-spot lesions and gingivitis microbiotas in orthodontic patients. », *J Dent Res*, vol. 91, p. 853–858, Sep 2012.
- [216] G. DONDERS, « Diagnosis and management of bacterial vaginosis and other types of abnormal vaginal bacterial flora : a review. », *Obstet Gynecol Surv*, vol. 65, p. 462–473, Jul 2010.
- [217] Z. LING, J. KONG, F. LIU, H. ZHU, X. CHEN, Y. WANG, L. LI, K. E. NELSON, Y. XIA et C. XIANG, « Molecular analysis of the diversity of vaginal microbiota associated with bacterial vaginosis. », *BMC Genomics*, vol. 11, p. 488, 2010.
- [218] J. E. CLARRIDGE, 3rd et Q. ZHANG, « Genotypic diversity of clinical actinomyces species : phenotype, source, and disease correlation among genospecies. », *J Clin Microbiol*, vol. 40, p. 3442–3448, Sep 2002.
- [219] T. OKUDA, E. KOKUBU, T. KAWANA, A. SAITO, K. OKUDA et K. ISHIHARA, « Synergy in biofilm formation between fusobacterium nucleatum and prevotella species. », *Anaerobe*, vol. 18, p. 110–116, Feb 2012.
- [220] T. SHINZATO et A. SAITO, « A mechanism of pathogenicity of "streptococcus milleri group" in pulmonary infection : synergy with an anaerobe. », *J Med Microbiol*, vol. 40, p. 118–123, Feb 1994.
- [221] K. H. ATTAR, D. WAGHORN, M. LYONS et G. CUNNICK, « Rare species of actinomyces as causative pathogens in breast abscess. », *Breast J*, vol. 13, no. 5, p. 501–505, 2007.
- [222] Y. SIEGMAN-IGRA, Y. AZMON et D. SCHWARTZ, « Milleri group streptococcus—a stepchild in the viridans family. », *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, vol. 31, p. 2453–2459, Sep 2012.
- [223] J. M. MARRAZZO, T. L. FIEDLER, S. SRINIVASAN, K. K. THOMAS, C. LIU, D. KO, H. XIE, M. SARACINO et D. N. FREDRICKS, « Extravaginal reservoirs of vaginal bacteria as risk factors for incident bacterial vaginosis. », *J Infect Dis*, vol. 205, p. 1580–1588, May 2012.

- [224] Z. LING, X. LIU, Y. LUO, X. WU, L. YUAN, X. TONG, L. LI et C. XIANG, « Associations between vaginal pathogenic community and bacterial vaginosis in chinese reproductive-age women. », *PLoS One*, vol. 8, no. 10, p. e76589, 2013.
- [225] L. ABUSLEME, A. K. DUPUY, N. DUTZAN, N. SILVA, J. A. BURLESON, L. D. STRAUSBAUGH, J. GAMONAL et P. I. DIAZ, « The subgingival microbiome in health and periodontitis and its relationship with community biomass and inflammation. », *ISME J*, vol. 7, p. 1016–1025, May 2013.
- [226] L. M. SHADDOX, H. HUANG, T. LIN, W. HOU, P. L. HARRISON, I. AUKHIL, C. B. WALKER, V. KLEPAC-CERAJ et B. J. PASTER, « Microbiological characterization in children with aggressive periodontitis. », *J Dent Res*, vol. 91, p. 927–933, Oct 2012.
- [227] M. YOU, S. MO, R. M. WATT et W. K. LEUNG, « Prevalence and diversity of synergistetes taxa in periodontal health and disease. », *J Periodontal Res*, vol. 48, p. 159–168, Apr 2013.
- [228] S. E. DOWD, Y. SUN, P. R. SECOR, D. D. RHOADS, B. M. WOLCOTT, G. A. JAMES et R. D. WOLCOTT, « Survey of bacterial diversity in chronic wounds using pyrosequencing, dggge, and full ribosome shotgun sequencing. », *BMC Microbiol*, vol. 8, p. 43, 2008.
- [229] K. L. FRANK, J. L. DEL POZO et R. PATEL, « From clinical microbiology to infection pathogenesis : how daring to be different works for staphylococcus lugdunensis. », *Clin Microbiol Rev*, vol. 21, p. 111–133, Jan 2008.
- [230] L. GIBERT, J. DIDI, L. MARLINGHAUS, O. LESOUHAITIER, S. LEGRIS, F. SZABADOS, J.-L. PONS et M. PESTEL-CARON, « The major autolysin of staphylococcus lugdunensis, atl1, is involved in cell separation, stress-induced autolysis and contributes to bacterial pathogenesis. », *FEMS Microbiol Lett*, vol. 352, p. 78–86, Mar 2014.
- [231] S. HEILBRONNER, F. HANSES, I. R. MONK, P. SPEZIALE et T. J. FOSTER, « Sortase a promotes virulence in experimental staphylococcus lugdunensis endocarditis. », *Microbiology*, vol. 159, p. 2141–2152, Oct 2013.
- [232] A. L. PERRY et P. A. LAMBERT, « Propionibacterium acnes. », *Lett Appl Microbiol*, vol. 42, p. 185–188, Mar 2006.
- [233] K. BERNARD, « The genus corynebacterium and other medically relevant coryneform-like bacteria. », *J Clin Microbiol*, vol. 50, p. 3152–3158, Oct 2012.
- [234] E. R. K. ERIBE et I. OLSEN, « Leptotrichia species in human infections. », *Anaerobe*, vol. 14, p. 131–137, Jun 2008.
- [235] A. C. JAHNS, H. KILLASLI, D. NOSEK, B. LUNDSKOG, A. LENNGREN, Z. MURATOVA, L. EMTESTAM et O. A. ALEXEYEV, « Microbiology of hidradenitis suppurativa (acne inversa) : a histological study of 27 patients. », *APMIS*, Jan 2014.
- [236] G. B. JEMEC et M. GNIADACKA, « Ultrasound examination of hair follicles in hidradenitis suppurativa. », *Arch Dermatol*, vol. 133, p. 967–970, Aug 1997.
- [237] O. JOIN-LAMBERT, F. RIBADEAU-DUMAS, V. JULLIEN, M.-D. KITZIS, J.-P. JAIS, H. COIGNARD-BIEHLER, H. GUET-REVILLET, P.-H. CONSIGNY, M. DELAGE, X. NASSIF, O. LORTHOLARY et A. NASSIF, « Dramatic reduction of clindamycin plasma concentration in hidradenitis suppurativa patients treated with the rifampin-clindamycin combination. », *Eur J Dermatol*, vol. 24, p. 94–95, Feb 2014.
- [238] L. BOYANOVA, R. KOLAROV et I. MITOV, « Recent evolution of antibiotic resistance in the anaerobes as compared to previous decades. », *Anaerobe*, May 2014.

- [239] H. C. YAN, I. JUHASZ, J. PILEWSKI, G. F. MURPHY, M. HERLYN et S. M. ALBELDA, « Human/severe combined immunodeficient mouse chimeras. an experimental in vivo model system to study the regulation of human endothelial cell-leukocyte adhesion molecules. », *J Clin Invest*, vol. 91, p. 986–996, Mar 1993.

Table des figures

1.1	Lésions d'HS	7
1.2	Follicule pileux rompu	19
1.3	Expression et distribution de la kératine dans les lésions d'hidrosadénite suppurée.	19
1.4	Localisation des mutations identifiées dans le complexe γ -secrétase.	20
2.1	Abondances relatives des 6 phyla les plus abondants.	43
2.2	Abondances relatives des 20 taxons les plus abondants dans plusieurs locali- sations cutanées.	43
2.3	Microbiotes associés à 3 microenvironnements.	44
2.4	Profils taxonomiques de 10 volontaires sains.	45
2.5	Diversité bactérienne de la surface cutanée dans différents sites	46
4.1	Présentation générale de l'étude	71
4.2	Profils microbiologiques	79
4.3	Proportions relatives des principaux taxons observés dans les 5 échantillons de lésions présentant un profil AER en culture.	82
4.4	Abondances relatives des principaux taxons des lésions de profil ANA, peaux saines de sujets Verneuil (HS) et sujets contrôle.	84
4.5	Rapport des fréquences des principaux taxons dans différents groupes d'échan- tillons étudiés	85
4.6	Comparaison de la fréquence d'isolement d'espèces associées aux lésions et peaux saines	87
4.7	Diversité bactérienne des lésions	89
4.8	Abondances relatives des principaux taxons associés aux lésions en fonction des paramètres cliniques.	90
4.9	Abondances relatives des principaux taxons associés aux peaux saines	92
4.10	Diversité bactérienne des flores cutanées de zones saines.	93

Liste des tableaux

1.1	Classification de Hurley	10
1.2	Score de Sartorius modifié par Revuz	10
1.3	Microbiologie de l'hidrosadénite suppurée	25
1.4	Traitements antibiotiques dans l'HS	30
1.5	Autres approches thérapeutiques proposées dans l'hidrosadénite suppurée .	34
4.1	Caractéristiques des sujets Verneuil et contrôle	74
4.2	Échantillons prélevés chez les sujets Verneuil	76
4.3	Caractéristiques des lésions et des échantillons lésionnels correspondants analysés par culture et métagénomique	77
4.4	Échantillons de peau saine prélevés chez les 22 sujets contrôle	77
4.5	Caractéristiques des prélèvements de peau saine.	78
4.6	Paramètres cliniques des lésions associées aux profils aérobie et anaérobie .	81
4.7	Fréquences en culture des <i>Actinomycetes</i> , streptocoques du groupe milleri et <i>Porphyromonas spp.</i>	88
4.8	Portage cutané en zone saine des principaux pathogènes associés aux lésions d'HS	93