

Le Développement des Maladies Inflammatoires Systémiques dans l'hidrosadénite suppurée

Natsuko Saito-Sasaki et Yu Sawada *

Département de Dermatologie, Université de la Santé au Travail et de l'Environnement, Fukuoka 807-0804, Japon

- Correspondance : long-ago@med.uoeh-u.ac.jp

Résumé : Il est admis que la peau est un tissu lymphoïde périphérique qui se défend contre les stimuli environnementaux externes. Cependant, l'activation continue par ces facteurs favorise l'inflammation persistante à l'emplacement local et, parfois, des lésions tissulaires. L'hidrosadénite suppurée (HS) est une maladie inflammatoire cutanée typique et devient une source de nombreuses cytokines inflammatoires en raison de l'inflammation chronique répétée des tissus. Étant donné que les cellules inflammatoires et les cytokines circulent dans tout le corps à partir de l'organe enflammé, on a émis l'hypothèse que l'inflammation cutanée médiée par l'HS a un impact sur le fonctionnement systémique de nombreux organes. Les mises à jour récentes des enquêtes cliniques et expérimentales ont révélé que l'HS est étroitement liée à des troubles inflammatoires systémiques. Nous fournissons les détails et les mécanismes moléculaires complets associés aux maladies inflammatoires systémiques dues à l'HS.

Mots-clés : hidrosadénite suppurée ; organe systémique ; inflammation

1. Introduction

Les cellules immunitaires lymphoïdes périphériques interagissent avec d'autres organes pour se défendre contre les envahisseurs environnementaux externes ou les expositions chimiques pour la défense d'un hôte [1–3]. Les organes lymphoïdes périphériques enflammés deviennent la source de cellules immunitaires activées et de cytokines inflammatoires, renforçant le système immunitaire de l'hôte et partageant des informations concernant les facteurs environnementaux externes qui doivent être reconnus comme des signaux de danger [4,5]. Bien que ces interactions soient essentielles pour la défense de l'hôte, la réaction inflammatoire excessive aggrave parfois les lésions tissulaires indésirables dans les tissus périphériques [6,7], y compris la lésion périphérique primaire ainsi que les organes distants.

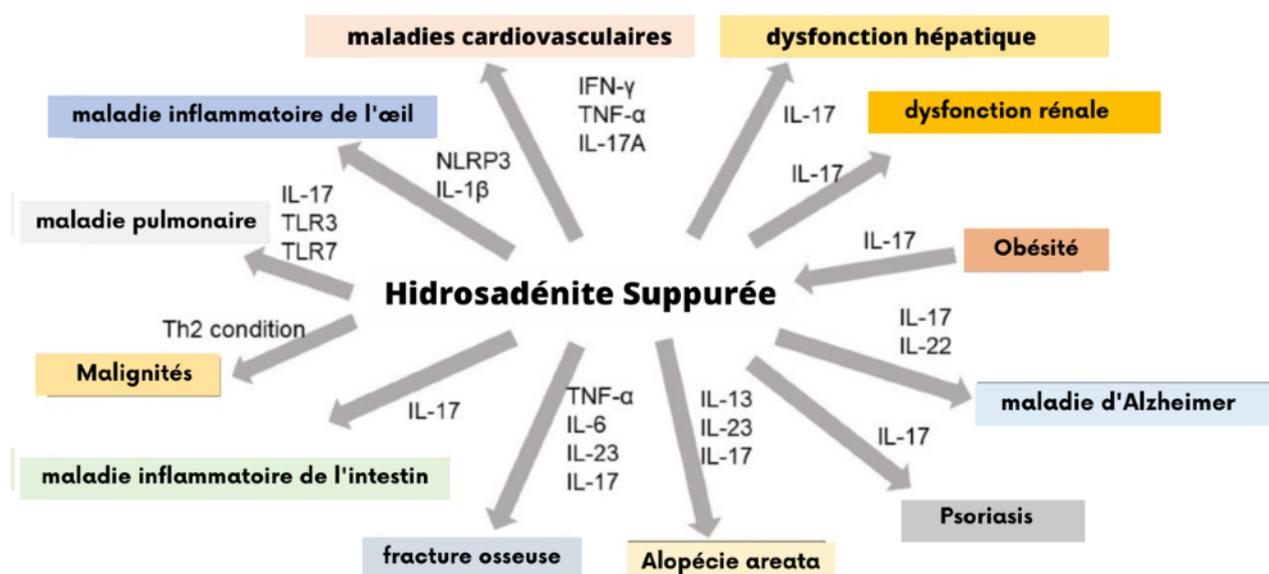
L'hidrosadénite suppurée (HS) est une maladie inflammatoire chronique récurrente débilitante des follicules pileux de la peau qui altère gravement la qualité de vie du patient [8,9]. L'HS est reconnue comme le contexte de l'activation de l'immunité innée à l'intérieur des follicules pileux. Après la puberté, des lésions inflammatoires douloureuses apparaissent dans les couches profondes de la peau à l'endroit où l'on trouve les glandes apocrines [10,11]. En effet, les lésions cutanées de l'HS sont couramment observées dans les follicules pileux des aisselles, de l'aîne, de la région anogénitale et des fesses [12].

Des enquêtes récemment mises à jour ont révélé que l'inflammation cutanée chronique a le potentiel d'aggraver les dysfonctionnements systémiques des organes, médiés par les actions inflammatoires dérivées de la peau [13]. En effet, des maladies inflammatoires cutanées représentatives, telles que la dermatite atopique et le psoriasis, ont montré divers dysfonctionnements systémiques d'organes, tels que les maladies cardiovasculaires [14,15]. En raison des caractéristiques de l'HS en tant qu'inflammation cutanée chronique récurrente et intractable, on a supposé que la réponse inflammatoire dérivée de l'HS entraîne une réaction inflammatoire systémique dans divers organes. Dans cette revue, nous nous sommes concentrés sur les influences systémiques des organes médiées par l'HS, basées sur l'étiologie de l'HS et les réponses inflammatoires liées à l'HS, afin de comprendre l'influence pathologique globale de l'HS sur ces dysfonctionnements systémiques d'organes.

2. Étiologie de l'HS

Étant donné que l'HS se produit fréquemment dans des zones cutanées dominées par les glandes apocrines, on suppose que les glandes apocrines ont une certaine influence sur le déclenchement [16]. L'occlusion des follicules pileux est la première étape du développement de l'HS [17] (Figure 1). Ensuite, les patients peuvent développer un kyste épidermique, une hypoplasie des glandes sébacées, une hyperplasie épidermique ou la formation d'abcès neutrophiles et de fistules, conduisant à la formation d'un réseau complexe sous-cutané dans chaque fistule. Dans les cas chroniques graves, une réaction granulomateuse à corps étranger ainsi qu'une infiltration de lymphocytes B et de plasmocytes ont également été observées [18].

Influence de la réponse inflammatoire médiée par l'HS dans la dysfonction organique systémique



Traduit par l'AFRH d'après la publication de:

Saito-Sasaki, N.; Sawada, Y. The Development of Systemic Inflammatory Diseases in Hidradenitis Suppurativa. *Diagnostics* 2023, 13, 502. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13030502>

Figure 1. La pathogenèse de l'HS. L'occlusion du follicule pileux est la première étape du développement de l'HS ; par la suite, un kyste épidermique, une hypoplasie des glandes sébacées, une hyperplasie épidermique, un abcès neutrophile et la formation de fistules peuvent se développer, conduisant à la formation d'un réseau complexe sous-cutané dans chaque fistule. L'expression de TLR2 était renforcée dans les macrophages et les cellules dendritiques, qui expriment abondamment les cytokines inflammatoires IL-12 et IL-23. IL-23 est supposée être impliquée dans l'infiltration de cellules Th17 dans les lésions. Diverses cytokines inflammatoires telles que TNF- α , IL-1 β , IFN- γ , IL-12 et IL-36 sont également exprimées dans les lésions. La production de peptides antimicrobiens tels que le β -défensine-2, la psoriasine et la cathélicidine est également renforcée dans les lésions.

L'infiltration de neutrophiles, de macrophages et de cellules dendritiques est observée dans la réaction inflammatoire initiale de l'HS. L'expression du récepteur de type Toll 2 (TLR2) était renforcée dans les macrophages et les cellules dendritiques, suggérant la possibilité que des substances dérivées de microbes servent de ligands pour l'induction de l'inflammation [18]. Les macrophages expriment abondamment les cytokines inflammatoires IL-12 et IL-23 [19]. IL-23 est impliquée dans l'infiltration de cellules Th17 dans les lésions [20], ce qui induit une inflammation supplémentaire en libérant des pièges extracellulaires de neutrophiles (NETs) constitués de chromatine nucléaire et de granules provenant des neutrophiles [21]. Diverses cytokines inflammatoires, telles que le TNF- α , l'IL-1 β , l'IFN- γ , l'IL-12, l'IL-23 et l'IL-36, qui sont supposées être liées aux cellules Th1 et Th17, sont exprimées dans les lésions [22]. De plus, une expression accrue de l'IL-36, un membre de la famille des IL-1, est observée dans les lésions et est impliquée dans la pathologie de l'HS en induisant l'IL-8 [23]. La production de peptides antimicrobiens tels que le β -défensine-2, la psoriasine et la cathélicidine est également renforcée dans les lésions [24]. Ces cytokines inflammatoires induisent directement diverses formes de dommages tissulaires [25–27]. Fait intéressant, les inhibiteurs du TNF ont été signalés pour réduire ces cytokines inflammatoires [28].

3. HS et Maladies Inflammatoires Systémiques

Cette section résume l'association entre l'HS (hidrosadénite suppurée) et les maladies inflammatoires systémiques telles que les maladies cérébrocardiovasculaires, les dysfonctionnements rénaux, les dysfonctionnements hépatiques, la maladie d'Alzheimer, l'ostéoporose, la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), les maladies inflammatoires des yeux, les maladies inflammatoires de l'intestin, l'hypothyroïdie, l'alopecie areata, le psoriasis, la dépression psychologique, l'obésité et les cancers. De plus, la possible pathogenèse des réponses inflammatoires médiées par l'HS est résumée.

3.1. Maladies Cérébrocardiovasculaires

Les événements cardiovasculaires dans les maladies cutanées inflammatoires sont des événements significatifs pour les cliniciens, et il est important de comprendre dans quelle mesure la réaction inflammatoire médiée par l'HS est impliquée dans le risque de maladies cardiovasculaires. Le risque de maladies cardiovasculaires dû à l'HS a été

signalé dans divers pays et régions, ce qui indique que l'influence de l'HS sur les maladies cardiovasculaires est cruciale pour les patients atteints d'HS.

Une analyse de cohorte rétrospective basée sur la population de 6779 patients atteints d'HS en Israël a révélé que les patients atteints d'HS avaient un risque plus élevé d'infarctus du myocarde (rapport de risque (RR) de 1,33 ; intervalle de confiance à 95 % (IC) : 1,04-1,68) et un risque plus élevé de décès par infarctus du myocarde (RR 12,56 ; IC à 95 % 7,59-20,80) [29].

Une étude de cohorte basée sur la population de 5964 patients âgés de 18 ans ou plus atteints d'HS au Danemark a trouvé que les taux d'incidence les plus élevés étaient de 1,57 pour l'infarctus du myocarde (IC à 95 % : 1,14-2,17), 1,33 pour l'accident vasculaire cérébral ischémique (IC à 95 % : 1,01-1,76), 1,95 pour les décès associés aux maladies cérébrovasculaires (IC à 95 % : 1,42-2,67), et 1,53 pour les événements cardiovasculaires majeurs (IC à 95 % : 1,27-1,86) (MACE) [30].

Une population plus importante de 49 862 individus atteints d'HS au Danemark a également fait l'objet d'une enquête de cohorte rétrospective [31]. Les patients atteints d'HS ont montré un risque accru d'infarctus du myocarde (RR, 1,21 ; IC à 95 %, 1,12-1,32) et d'événements cérébrovasculaires (RR, 1,22 ; IC à 95 %, 1,14-1,31) [31]. Les patients plus jeunes présentaient la différence relative la plus élevée en termes de risque d'infarctus du myocarde ou de maladie coronarienne composite par rapport aux témoins (18-29 ans : 1,67 ; IC à 95 %, 1,37-2,03) [31].

Les populations asiatiques ont également montré une influence similaire de l'HS sur les maladies cérébrovasculaires. Une recherche de cohorte basée sur la population de 478 patients nouvellement diagnostiqués atteints d'HS à Taïwan a trouvé un risque plus élevé de maladie coronarienne (RR : 2,722, IC à 95 % : 1,628-4,553) [32].

L'épaisseur intima-média carotidienne est un indicateur du futur risque d'infarctus du myocarde et a été évaluée par échographie carotidienne chez 68 individus atteints d'HS en Espagne [33]. Les plaques carotidiennes étaient beaucoup plus fréquentes chez les patients atteints d'HS par rapport aux témoins (HS, 30,9 % contre témoins, 22,1 %) [33]. L'HS a été fortement associée à la présence de plaques carotidiennes dans un modèle de régression multivariée (OR : 2,99, IC à 95 % : 1,26-7,13) [33].

Une étude observationnelle prospective utilisant l'échographie carotidienne a évalué l'athérosclérose subclinique chez 62 patients atteints d'HS en Espagne [34]. L'athérosclérose subclinique a été observée chez 30,6 % des patients atteints d'HS et 16,1 % des témoins [34]. Les patients atteints d'HS âgés de 40 ans et plus présentaient un risque plus élevé d'athérosclérose subclinique (OR : 4,9, IC à 95 % : 1,8-13,1) [34]. Ces changements ont montré l'influence directe de la présence d'HS sur le développement de l'athérosclérose.

Quant au mécanisme des maladies cérébrovasculaires ou cardiovasculaires médiées par l'HS, les cytokines IL-1 sont déclenchées par divers facteurs environnementaux, et la protéine NLRP3 (contenant le domaine pyrine) est fortement exprimée dans les plaques athérosclérotiques. L'IL-1 β est libérée à partir des cristaux de cholestérol dans les plaques [35]. Le blocage de l'IL-1 β par le canakinumab altère l'inflammation dans les vaisseaux sanguins chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires [36] et réduit les événements cardiovasculaires récurrents [37].

Chez les individus atteints d'athérosclérose coronaire, des cellules produisant de l'IL-17

La surexpression de l'IL-17A épidermique a exacerbé la dysfonction endothéliale [39]. Ces dommages à l'endothélium induits par les cytokines ont renforcé le développement des maladies cérébrocardiovasculaires induites par le TNF- α et l'IL-17A.

En résumé, il est clair que l'HS est liée à un risque accru de maladies inflammatoires systémiques, en particulier dans le domaine des maladies cérébrocardiovasculaires. Les personnes atteintes d'HS présentent des risques plus élevés d'infarctus du myocarde, d'accidents vasculaires cérébraux et d'autres événements cardiovasculaires majeurs. Cette association semble être liée aux cytokines inflammatoires telles que l'IL-1 β et l'IL-17A, qui peuvent provoquer des dommages dans les vaisseaux sanguins et favoriser le développement de maladies cardiovasculaires. Comprendre ces liens est crucial pour mieux gérer et prévenir les risques de complications chez les patients atteints d'HS et d'autres maladies inflammatoires systémiques.

3.2. Dysfonction Rénale

Diverses études ont montré des preuves d'une association entre de nombreuses maladies cutanées inflammatoires et les maladies rénales chroniques. Le psoriasis et la dermatite atopique sont associés à une fonction rénale réduite [40]. Une analyse cas-témoins portant sur 56 602 individus atteints de maladies rénales chroniques (stades 3 à 5) au Royaume-Uni a révélé qu'ils étaient plus susceptibles que les témoins d'avoir des antécédents d'HS (rapport de cotes (RC) : 1,49, IC à 99 % : 1,19-1,85) [40]. Étant donné que la gravité de la dysfonction rénale a tendance à dépendre de la gravité d'autres maladies cutanées inflammatoires [40], on a spéculé que les patients atteints d'HS sévère sont plus susceptibles de développer une dysfonction rénale grave.

Bien que la base moléculaire de l'atteinte rénale liée à l'HS soit inconnue, on a postulé qu'un processus inflammatoire dans la peau entraîne une inflammation chronique dans le rein. La fréquence des cellules Th17 était plus élevée chez les patients atteints d'insuffisance rénale en phase terminale [41], et les cellules exprimant l'IL-17A dépendaient de l'abondance de la production de cytokines inflammatoires et étaient associées au degré de lésion rénale. En revanche, l'inhibition de l'IL-17A altérait la dysfonction rénale [42]. De même, les souris dépourvues d'IL-17A étaient protégées contre les lésions rénales. Selon ces recherches, l'IL-17 conduit au développement d'une atteinte rénale [43]. L'IL-17 est produite dans la peau chez les patients atteints d'HS, suggérant que l'action inflammatoire médiée par l'IL-17 est l'une des pathogénies de la dysfonction rénale dans l'HS.

3.3. Dysfonctionnement Hépatique

Un dysfonctionnement hépatique représentatif dans la situation actuelle est la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD), qui englobe deux troubles distincts avec des caractéristiques histologiques et des pronostics uniques : la stéatose hépatique non alcoolique (NAFL) et la stéato-hépatite non alcoolique (NASH). De plus, la NASH est un trouble inflammatoire très grave qui peut conduire à la fibrose et à une maladie hépatique

en phase terminale (ESLD). Plusieurs maladies cutanées inflammatoires, dont le psoriasis, ont été associées à une prévalence accrue de la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) [44]. Des études récentes ont montré que la présence d'HS est associée au risque de ces dysfonctionnements hépatiques.

Une analyse rétrospective portant sur 51 patients atteints d'HS seuls, 20 patients atteints d'HS plus NAFL et 12 patients atteints d'HS plus NASH aux États-Unis a montré que la NASH et la NAFLD étaient présentes dans une proportion significative de patients atteints d'HS [45]. Le score HIS4 moyen chez les patients atteints d'HS plus NASH était le plus élevé (moyenne : 12,7), tandis qu'il était comparable entre les patients atteints d'HS seuls et ceux atteints d'HS plus NAFL (moyennes : 9,6 et 9,4 respectivement) [45], suggérant que la gravité de l'HS est étroitement liée à la fréquence de coexistence de la NAFLD.

Un pays européen a également montré la même caractéristique de l'HS en association avec la NAFLD. Une étude cas-témoins portant sur 70 patients atteints d'HS en Espagne a révélé que la prévalence de la NAFLD était nettement plus élevée chez les patients atteints d'HS que chez les témoins (72,9 % contre 24,7 %) [46]. Selon un modèle de régression multivariable, l'HS était substantiellement et indépendamment liée à la survenue de la NAFLD (OR = 7,75 ; IC à 95 % : 2,54-23,64) [46].

Une autre étude portant sur 125 patients atteints d'HS en Espagne a révélé que ces individus présentaient une prévalence beaucoup plus élevée de NAFLD que les patients non atteints d'hydrosadénite suppurative (57,6 % contre 31,7 %) [47]. Un lien indépendant entre l'hydrosadénite suppurative et la NAFLD a été établi par une analyse multivariable (OR : 2,79, IC à 95 % : 1,48-5,25) [47].

En ce qui concerne les mécanismes, les cellules Th17 pourraient jouer un rôle important dans la pathogenèse de la NAFLD, selon des découvertes émergentes. Des souris nourries avec un régime riche en graisses en tant que modèle animal de NAFLD avaient une fréquence plus élevée de cellules produisant de l'IL-17 dans le foie [48,49]. Une neutralisation de l'IL-17 réduisait les lésions hépatiques [50]. Les anticorps inhibant l'IL-17A préviennent la NASH et, plus tard, le CHC [51]. Le développement de la NASH était empêché chez les souris dépourvues d'IL-17 [52]. Ces découvertes indiquent que l'inflammation cutanée dérivée de l'HS renforce le développement de la NAFLD de manière dépendante de l'IL-17.

3.4. Maladie d'Alzheimer

Plusieurs études ont indiqué que les mutations du complexe de la γ -sécrétase étaient liées à l'HS familiale et à la maladie d'Alzheimer (AD). Dans le cerveau, la γ -sécrétase clive la protéine précurseur de l'amyloïde, ce qui conduit à la formation des plaques β -amyloïdes responsables de la maladie d'Alzheimer [53]. Dans la peau de souris, l'inactivation génétique de la γ -sécrétase génère des anomalies histologiques épidermiques et folliculaires similaires à celles signalées dans l'HS, qui sont supposées être causées par des altérations de la signalisation Notch [54]. De plus, la γ -sécrétase a été identifiée comme la base génétique de la maladie chez un sous-ensemble de patients atteints d'HS familiale [55].

Une étude portant sur 192 patients atteints d'HS en Turquie a montré que la prévalence de la maladie d'Alzheimer était considérablement plus élevée chez les patients atteints d'HS ayant des antécédents familiaux d'HS (25,8 %) que chez les patients atteints d'HS sans antécédents familiaux d'HS (6,2 %) [56]. La découverte la plus remarquable de cette étude est un risque 4,5 fois plus élevé de la maladie d'Alzheimer chez les patients atteints d'HS ayant des antécédents familiaux d'HS, ce qui augmente à 8,8 fois chez les personnes de plus de 40 ans (IC : 1,54-13,37) [56].

Une autre étude portant sur 28 755 individus atteints d'HS aux États-Unis a montré que l'HS était liée à un risque plus élevé de maladie d'Alzheimer (RC : 1,23, IC à 95 % : 0,96-1,56) [57], suggérant que l'HS elle-même est un facteur de risque pour le développement de la maladie d'Alzheimer.

En plus de la pathogenèse médiée par la γ -sécrétase, il a été spéculé que la réaction immunologique médiée par l'HS pourrait déclencher la maladie d'Alzheimer. Le nombre de cellules Th17 s'est avéré considérablement élevé chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer [58]. Les modèles murins de la maladie d'Alzheimer injectés avec de l'amyloïde A1-42 (A1-42) ont montré une infiltration de cellules Th17 dans le cerveau [59]. De plus, des niveaux élevés d'interleukine (IL)-17 et d'IL-22 ont été observés dans l'hippocampe [59]. Le ligand Fas a été associé à l'apoptose neuronale et était exprimé de manière préférentielle par les cellules Th17 [59]. De plus, la thérapie par des anticorps anti-IL-17 a réduit la neurotoxicité induite par l'A1-42 et la production de cytokines pro-inflammatoires tout en améliorant les performances de la mémoire [60]. L'adalimumab a perturbé cette réponse inflammatoire en réduisant l'activité de NF- κ B, ce qui était significatif pour les facteurs de transcription neuro-inflammatoires [61]. Ces découvertes suggèrent que l'état immunitaire médié par l'HS joue un rôle dans la pathogenèse de la maladie d'Alzheimer.

3.5. Ostéoporose

Les maladies cutanées inflammatoires augmentent le risque de fracture osseuse ou de réduction de la densité minérale osseuse en raison de l'action de cytokines inflammatoires [13,62]. L'HS a également été reconnue comme un facteur de risque pour les futurs événements de fracture osseuse. Une étude transversale portant sur 32 patients atteints d'HS au Danemark a montré que les patients atteints d'HS avaient des pourcentages de masse musculaire et osseuse plus bas [63]. Une autre étude de cohorte portant sur 39 patients atteints d'HS dans la population française a montré que la spondylarthrite était détectée chez 28,2 % des patients atteints d'HS, indiquant un risque élevé d'HS (RC : 11,0, IC à 95 % : 4,1-83,3). La spondylarthrite la plus répandue, observée chez 81,8 % des individus atteints d'HS, était la spondylarthrite axiale [64]. Une étude menée en Espagne sur un total de 81 patients atteints d'HS a montré que ces patients avaient un score de densité osseuse trabéculaire et une densité minérale osseuse totale de la hanche inférieurs à ceux des témoins [65]. Ces constatations indiquent l'association entre la pathogenèse de l'ostéoporose et l'HS.

En ce qui concerne le mécanisme de fragilité osseuse médiée par l'HS, le TNF- α joue un rôle dans le développement de l'ostéoporose dans l'HS. Le TNF- α augmente la résorption osseuse en activant les ostéoclastes [66]. De plus, l'IL-6 augmente la résorption osseuse [66]. De plus, l'IL-17 contribue à l'ostéoporose. L'IL-17 est essentielle à la formation des ostéoclastes. Le traitement anti-IL-17 a considérablement réduit le développement des ostéoclastes [67]. De plus, l'IL-23 favorise la perte osseuse dans les cellules T via une ostéoclastogénèse accrue et une expression du ligand activateur du récepteur du facteur nucléaire kappa B (RANKL) [68]. L'IL-23 a stimulé la phosphatase acide tartrate-résistante (TRAP) dans les ostéoclastes, ce qui a accéléré l'ostéoporose [68]. En effet, la combinaison d'anticorps anti-IL-23 avec des anticorps anti-IL-17 a réduit l'ostéoporose et arrêté la perte osseuse [68]. Bien qu'aucune étude n'ait été menée à ce sujet, le traitement systémique de l'HS pourrait être efficace pour prévenir l'ostéoporose liée à l'HS.

3.6. Maladie Pulmonaire Obstructive Chronique (MPOC)

La MPOC est étroitement liée à l'existence préalable de maladies cutanées inflammatoires. Des études récentes ont montré que l'HS devient également un facteur de risque pour l'apparition future de la MPOC. Une analyse de cohorte portant sur 5306 patients atteints d'HS aux États-Unis a révélé que les troubles comorbides les plus courants parmi les patients atteints d'HS appariés étaient les maladies pulmonaires chroniques (1540 cas (40,3 % de fréquence)) [69]. Un total de 448 individus ayant déclaré avoir un diagnostic d'HS aux Pays-Bas a montré que la MPOC était fortement liée à l'HS (RC : 1,74, IC à 95 % : 1,35-2,23) [70].

Le développement de la MPOC est favorisé par les cellules Th17 et Tc17 [71]. L'expression des récepteurs de reconnaissance de motifs, y compris TLR3 et TLR7, a été augmentée par l'IL-17 [72], entraînant une réponse inflammatoire très sensible aux agents pathogènes. Cela suggère que l'IL-17 dérivée de l'HS pourrait également être associée au risque futur de MPOC.

3.7. Maladie Inflammatoire de l'œil

Une étude portant sur 20 participants aux États-Unis a montré que 65 % des patients avaient une uvéite, 30 % avaient une sclérite et 5 % des patients avaient une kératite ulcéreuse périphérique [73]. Une étude rétrospective monocentrique portant sur 236 patients atteints d'HS aux États-Unis a révélé que 22 cas (9,3 %) présentaient des maladies inflammatoires de l'œil. Le type le plus fréquent de maladie inflammatoire de l'œil était l'uvéite antérieure (40,9 % des personnes atteintes de maladies inflammatoires de l'œil) [74]. Cependant, le risque détaillé d'HS pour la maladie inflammatoire de l'œil reste peu clair. Les taux d'IL-17 et de TNF- α étaient augmentés dans les lésions d'uvéite [75]. La carence en IL-6 et IL-23 réduisait l'inflammation de l'uvéite auto-immune [76]. Un analogue de la vitamine D, le calcitriol, réduisait le développement de l'uvéite ainsi que la production d'IL-17 [77].

3.8. Maladie Inflammatoire de l'Intestin

Une association probable entre l'HS et les maladies inflammatoires de l'intestin a été démontrée dans plusieurs études. Une étude portant sur 7732 individus atteints d'HS au Danemark a révélé que la prévalence de la maladie de Crohn chez les patients atteints d'HS et dans la population générale était respectivement de 0,8 % et 0,3 % (RC : 2,04, IC à 95 % : 1,59-2,62), et que la prévalence de la colite ulcéreuse chez les patients atteints d'HS et dans la population générale était respectivement de 1,3 % et 0,7 % (RC : 1,75, IC à 95 % : 1,44-2,13) [78]. Les patients atteints d'HS présentaient une fréquence considérablement plus élevée de développement de la maladie de Crohn (HR : 2,19, IC à 95 % : 1,44-3,34) et de la colite ulcéreuse (HR : 1,63, IC à 95 % : 1,18-2,27) [78].

L'IL-17 est fortement liée à l'inflammation intestinale. Le transfert de lymphocytes T présentant une déficience en IL-17A ou IL-17F à des animaux déficients en lymphocytes T a entraîné une colite [79]. L'IL-21 est nécessaire à la différenciation des cellules Th17 dans l'intestin. La différenciation des cellules Th17 ne pouvait pas être induite chez les animaux déficients en IL-21 ou traités avec des anticorps neutralisant l'IL-21 [80]. Ces données suggèrent que les cellules Th17 favorisent positivement l'inflammation intestinale, conduisant au développement de la maladie de Crohn [81].

3.9. Hypothyroïdie

Des recherches antérieures ont établi un lien entre l'HS et les troubles thyroïdiens. Un risque accru d'hypothyroïdie a été observé chez les patients atteints d'HS (RC : 2,91, IC à 95 % : 2,48-3,40) dans une étude menée en Israël portant sur 4191 patients atteints d'HS [82].

Étant donné que les mécanismes de l'IL-17 sont liés au risque d'hypothyroïdie chez les patients atteints d'HS, la fréquence des cellules Th17 circulantes en périphérie était considérablement élevée chez les patients atteints de la maladie de Hashimoto [83]. La FT4 était négativement liée aux niveaux d'IL-17 et d'IL-23 [84]. Le TNF- α pourrait également jouer un rôle important dans le développement de l'hypothyroïdie. Une étude de cas a rapporté le cas d'un patient atteint d'arthrite juvénile idiopathique qui, pendant l'adolescence, a également présenté une thyroïdite de Hashimoto auto-immune. Le patient a reçu de l'étanercept, ce qui a amélioré la fonction thyroïdienne [85]. Ces constatations montrent que les cytokines inflammatoires induites par l'HS peuvent amplifier les réactions inflammatoires dans la thyroïde, ce qui entraîne un risque d'hypothyroïdie.

3.10. Alopécie aerata

L'alopécie aerata est un type courant de perte de cheveux d'origine immunitaire dans lequel le follicule pileux est attaqué par un processus auto-immun, entraînant une perte de cheveux non cicatricielle. Plusieurs études ont mis en évidence un risque accru d'alopécie aerata chez les patients atteints d'HS.

Une étude coréenne portant sur 28 516 patients atteints d'HS a montré que l'alopécie aerata était plus fréquente chez les patients atteints d'HS que chez les non-atteints d'HS (RC : 1,35) [86]. Une analyse transversale portant sur 3645 patients atteints d'HS dans la

population américaine a également révélé que le groupe HS présentait un risque nettement plus élevé d'alopecie aerata (RR = 2,09 ; IC à 95 %, 1,69-3,20) [87].

Des infiltrats de cellules inflammatoires autour de la région bulbaire des follicules pileux sont observés dans l'alopecie aerata, la cause de la perte de cheveux [88]. En plus des cytokines Th1 et Th2, notamment l'IL-13, sont élevées dans l'alopecie aerata [89]. L'alopecie aerata entraîne une augmentation d'IL-23 et de CD4+. Les cellules IL-17+ s'infiltrent autour des follicules pileux pendant la phase aiguë [90]. Ces données suggèrent que l'activation des cellules Th2, en plus des cellules Th17, joue un rôle dans le développement de l'alopecie aerata, probablement en raison des réactions inflammatoires induites par l'HS.

3.11. Psoriasis

Le psoriasis est une maladie inflammatoire cutanée représentative ; la cytokine clé commune IL17 est impliquée dans la pathogenèse du psoriasis et de l'HS. Une analyse de revue systématique de 3 études de cohortes, 1 étude cas-témoins et 6 études transversales a révélé que les patients atteints d'HS avaient un risque accru de 2,67 fois de développer du psoriasis (IC à 95 %, 1,84, 3,87). Les patients masculins atteints d'HS présentaient un taux d'incidence de psoriasis 4,30 fois plus élevé que les patients masculins sans HS (IC à 95 %, 2,37, 7,78) [91]. Comme l'IL-17 joue un rôle majeur dans la pathogenèse du psoriasis, le contexte des situations immunologiques dominées par les Th17 dans l'HS pourrait faire l'objet d'études futures concernant le psoriasis.

3.12. Dépression

Les maladies inflammatoires de la peau sont étroitement liées au risque futur de dépression psychologique. Non limitée à la manifestation des maladies inflammatoires de la peau, une étude mise à jour récemment a montré l'influence possible de l'association de cytokines inflammatoires cutanées sur le développement de la dépression psychologique.

Une population danoise de 7732 patients atteints d'HS a révélé que les patients atteints d'HS avaient un risque accru de suicide accompli (HR : 2,42, IC à 95 % : 1,07–5,45) [92].

Une analyse de cohorte rétrospective portant sur 49 280 adultes et 3042 patients pédiatriques atteints d'HS aux États-Unis a montré que les adultes et les patients pédiatriques atteints d'HS avaient respectivement un risque accru de 10 % (HR : 1,10 ; IC à 95 % : 1,07–1,13) et de 26 % (HR : 1,26, IC à 95 % : 1,10–1,44) de développer une dépression par rapport aux individus témoins [93].

Le stress chronique a augmenté le rapport des cellules Th17 pro-inflammatoires activées dans le foie et l'iléon dans un modèle murin de dépression induite par le stress chronique, imprévisible et modéré [94]. Ce modèle animal a également montré une augmentation de l'IL-17, et le traitement anti-IL-17 a réduit l'anxiété et les comportements de type dépressif [95]. De plus, les niveaux sériques d'IL-4 et d'IL-13 étaient également plus élevés chez un groupe présentant une maladie dépressive grave [96]. Le traitement par dupilumab réduit les symptômes d'anxiété et de dépression [97,98]. Ces découvertes suggèrent que les

cytokines inflammatoires dérivées de l'HS peuvent accroître le risque de troubles mentaux et que le traitement médicamenteux systémique peut être bénéfique pour prévenir le développement de troubles psychologiques.

3.13. Obésité

Le syndrome métabolique a été identifié comme une comorbidité chez les patients atteints d'HS. Les études se sont concentrées en particulier sur l'augmentation de la prévalence de l'obésité. De manière significative, une méta-analyse a révélé que le rapport de cotes (OR) de l'obésité chez les patients atteints d'HS était 3,5 fois plus élevé (IC à 95 %, 2,2–5,4) que chez les témoins [99].

L'impact direct de l'HS sur l'obésité est inconnu. Cependant, en plus du mécanisme de clearance retardée des réactions inflammatoires, l'obésité elle-même aggravait l'inflammation cutanée médiée par l'IL-17 lorsqu'un régime riche en matières grasses était suivi [100–102], suggérant que l'obésité pourrait contribuer au développement de l'HS.

3.14. Cancer de la peau

L'HS influence le développement de diverses malignités. La prévalence du cancer primitif du foie (rapport d'incidence standardisé (SIR), 10,0 ; IC à 95 %, 2,1–29,2) et du cancer de la peau non mélanome (SIR, 4,6 ; IC à 95 %, 1,5–10,7) était plus élevée dans un groupe de 2119 patients atteints d'HS en Suède [103]. Dans une population coréenne de 22 468 individus atteints d'HS, le taux de risque (HR) de cancer total était de 1,28 (IC à 95 %, 1,2–1,4). Les patients atteints d'HS présentaient un risque nettement plus élevé de lymphome de Hodgkin (HR, 5,1 ; IC à 95 %, 1,2–21,4), de cancer de la cavité buccale et du pharynx (HR, 3,10 ; IC à 95 %, 1,60–6,02), de cancer du système nerveux central (HR, 2,4 ; IC à 95 %, 1,2–4,7), de cancer de la peau non mélanome (HR, 2,1 ; IC à 95 %, 1,1–3,8), de cancer de la prostate (HR, 2,1 ; IC à 95 %, 1,3–3,2) et de cancer colorectal (HR, 1,5 ; IC à 95 %, 1,1–1,9) [104].

Les réponses inflammatoires chroniques modifient l'environnement immunitaire en faveur des configurations dominées par les Th2. L'immunité de type Th2 est essentielle pour l'oncogenèse et est impliquée dans la suppression des réponses immunitaires antitumorales [105], ce qui implique que la réponse inflammatoire cutanée persistante dans l'HS pourrait potentiellement agir comme un déclencheur pour la survenue de malignités systémiques.

4. Résumé de la Réaction Inflammatoire Liée à l'HS pour le Développement des Maladies Inflammatoires Systémiques

Nous avons résumé l'interaction des réactions inflammatoires liées à l'HS pour le développement des maladies inflammatoires systémiques. La Figure 2 illustre l'interaction globale de l'inflammation médiée par l'HS avec divers organes. Étant donné que la peau du corps humain interagit avec d'autres organes, les caractéristiques de l'HS en tant que

réponse inflammatoire cutanée sévère ont un impact sur la réponse inflammatoire excessive impliquant les organes systémiques. Les médicaments systémiques, en particulier les médicaments biologiques, peuvent limiter de manière constante la dysfonction organique systémique provoquée par les réponses inflammatoires déclenchées par l'HS, ce qui indique l'importance de gérer la réponse inflammatoire cutanée chez les patients atteints d'HS. Ainsi, les réactions inflammatoires communes entre l'HS et les maladies inflammatoires systémiques peuvent devenir un problème mis en avant pour déterminer l'importance de la thérapie systémique.

Pathogenèse de l'HS

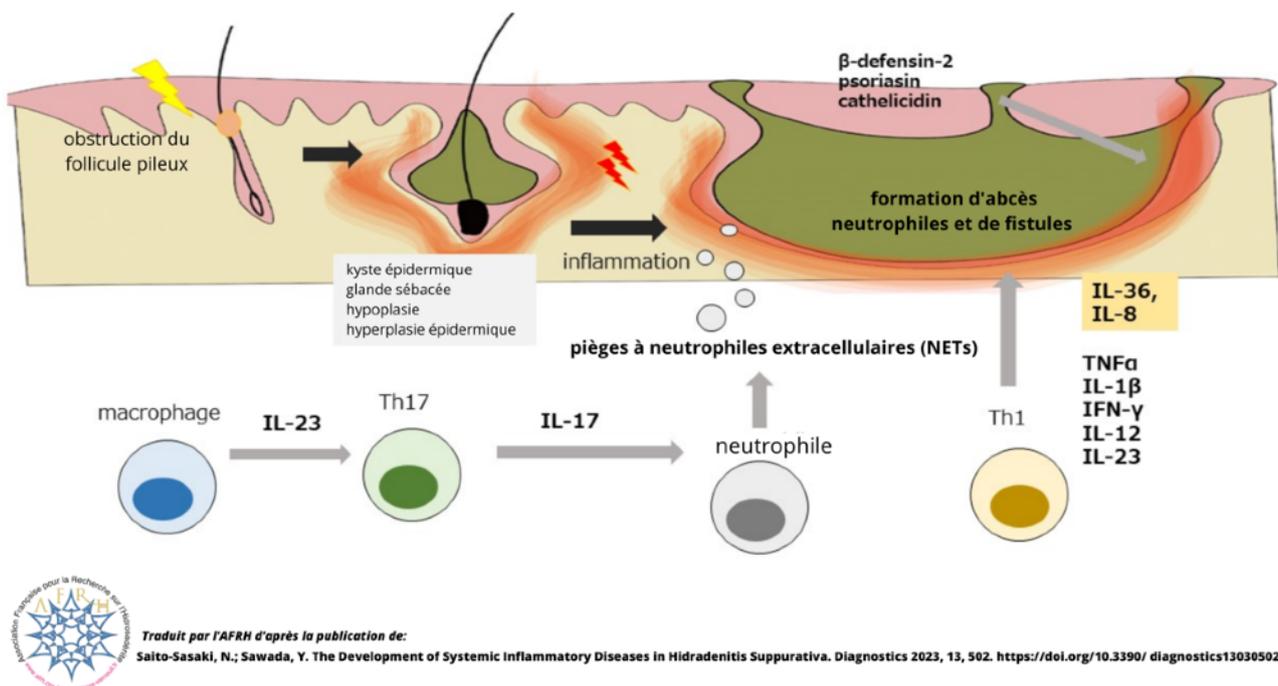


Figure 2. L'influence de la réponse inflammatoire médiée par l'HS dans la dysfonction organique systémique. L'inflammation médiée par l'HS contribue au développement de dysfonctions organiques systémiques. La peau lésionnelle de l'HS produit diverses cytokines inflammatoires qui exacerbent les réponses inflammatoires dans d'autres organes. Cette figure illustre le risque lié à l'HS de dysfonction organique systémique et les cytokines inflammatoires associées au développement de ces pathologies.

Conclusions

Cette revue expose les informations tirées des recherches récentes visant à comprendre le risque réel et la possible pathogenèse des réactions inflammatoires liées à l'HS pour le risque futur de maladies inflammatoires systémiques d'organes. D'autre part, il existe un nombre limité d'études ayant élucidé le risque d'autres maladies inflammatoires médiées par l'HS, et une enquête plus approfondie sur le risque d'autres maladies inflammatoires variées chez les patients atteints d'HS est souhaitée. De plus, d'autres maladies

inflammatoires de la peau ont révélé que d'autres types d'inflammation issues d'organes constituent un risque pour les futures maladies inflammatoires de la peau. Par conséquent, l'interaction globale de la réaction inflammatoire médiée par les organes lymphoïdes périphériques doit également être clarifiée.

En tant qu'un des problèmes importants dans ce domaine, il reste à savoir si les thérapies ciblant l'HS influencent l'inflammation systémique des organes liée à l'HS. Dans les maladies inflammatoires de la peau, le psoriasis et la dermatite atopique influencent le développement d'autres maladies inflammatoires systémiques, et leur traitement réduit le risque futur d'autres maladies inflammatoires d'organes [60,106,107], suggérant que le traitement ciblant l'HS pourrait réduire le risque d'autres maladies inflammatoires systémiques liées à l'HS. L'impact thérapeutique sur d'autres maladies inflammatoires d'organes systémiques doit également être examiné dans des enquêtes ultérieures.