

Quel traitement médicamenteux (en dehors de la biothérapie) ?

D'après les communications du Dr Germaine Gabison (dermatologue, Hôpital Mondor, Créteil et cabinet libéral, Saint-Maurice) et du Dr Aude Nassif (dermatologue, Institut Pasteur et Centre d'infectiologie Necker-Pasteur, Paris).

A ce jour, il n'existe pas de traitement médical curatif de la maladie de Verneuil. Bien que la MV ne soit pas d'origine infectieuse, la composante bactérienne joue un rôle important dans sa pathogénie et l'antibiothérapie reste le traitement de premier recours. Elle est indissociable de la chirurgie et des mesures de prise en charge globale.

1. Une flore commensale devenue opportuniste

Des cultures prolongées de prélèvements réalisés sur des lésions de MV ont mis en évidence, de façon constante, des modifications pathogènes de la flore cutanée. Des différences sont notées en fonction du stade de sévérité et deux profils sont distingués [1] :

- **Le profil monomorphe**, dans 50 % des lésions de stade Hurley 1, constitué essentiellement de *Staphylococcus lugdunensis*, ou plus rarement de *Propionibacterium acnes*.

- **Le profil anaérobie polymorphe**, dans 50 % des lésions de stade 1 et plus de 90 % de celles aux stades 2 et 3, comportant surtout des *Prevotella* et *Porphyromonas*, mais aussi des aéro-anaérobies, tels que des actinomyètes et *Streptococcus milleri*.

La métagénomique a confirmé ces résultats.

2. L'antibiothérapie, en première intention

Une grande diversité de médicaments a été essayée dans le traitement de la MV, mais l'antibiothérapie reste la plus efficace et domine les recommandations européennes publiées en 2015 [2]. La plupart des médicaments utilisés n'ont pas reçu d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication, le patient doit être informé et rassuré à ce sujet.

Idéalement, étant donné l'évolution chronique émaillée de poussées, il faut disposer d'une antibiothérapie :
 - d'attaque pour supprimer les poussées ;
 - d'entretien pour éviter les rechutes ;
 - d'urgence/minute pour enrayer une poussée.

Les antibiotiques utilisés visent les staphylocoques coagulase négatifs et les anaérobies. Les stratégies s'alourdissent avec la sévérité des lésions (**tableau III**).

S'il y a moins d'une poussée par mois, le traitement minute est le plus recommandé. Le patient doit prendre les comprimés le plus tôt possible pour enrayer la poussée.

Lorsqu'il y a plus d'une poussée par mois, une zone infiltrée ou des poussées subintrales, un traitement d'entretien est indiqué. Une fois l'amélioration obtenue, la dose minimale efficace est recherchée. Le retour au traitement minute seul est possible. Le traitement peut être conservé tant qu'il est efficace et bien toléré.

L'association clindamycine-rifampicine, la plus documentée, ne peut être utilisée plus d'un mois en raison d'une diminution rapide de la biodisponibilité de la clindamycine sous l'effet inducteur enzymatique de la rifampicine. D'autres associations sont possibles (**tableau III**).

Pour mieux évaluer l'efficacité du traitement, il est conseillé de noter, au moins une fois avant sa mise en route, l'intensité de la douleur et le nombre de jours de gêne par mois. En fonction des besoins, seront aussi prescrits antalgiques, pansements, traitement préventif de la mycose vaginale chez la femme... Les médicaments inadéquats comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les corticoïdes généraux sont déconseillés. Les comorbidités et les facteurs favorisants tels que tabagisme, surpoids et diabète doivent être contrôlés.

Traitement minute = enrayer une poussée Seul si poussée < 1 fois/mois ou en association au traitement d'entretien	Traitement d'entretien = éviter les rechutes (+ traitement minute/d'attaque en cas de poussée)	Traitement de deuxième intention quand les traitements minute et d'entretien sont insuffisants ou inefficaces	Alternative en cas d'allergie à l'amoxicilline
Amoxicilline + acide clavulanique en cure courte	Doxycycline 200 mg/j (+ amoxicilline-acide clavulanique en cure courte en cas de poussée) ou Pristinamycine seule (+ métronidazole à chaque poussée)	Clindamycine + rifampicine 1 mois ou Pristinamycine + métronidazole 6 semaines ou Cotrimoxazole + triméthoprime	Azithromycine ou Cotrimoxazole + triméthoprime

Tableau III : L'antibiothérapie en pratique (d'après la communication du Dr Germaine Gabison).

3. L'antibiothérapie ciblée, pourquoi et comment ?

Les recherches se poursuivent pour déterminer l'antibiothérapie la plus adaptée. L'équipe de microbiologie et d'infectiologie de Necker a mené plusieurs études en utilisant comme critère de jugement principal l'obtention d'une rémission complète, définie par :
 - la disparition des douleurs et des suintements, jugée par le patient ;
 - la disparition de l'inflammation, évaluée par le médecin (assèchement, fonte de l'œdème, palisement des lésions).

Divers essais ont porté sur la trithérapie rifampicine-moxifloxacine-métronidazole. Une induction intraveineuse était associée pour les stades plus sévères et le métronidazole arrêté après 6 semaines, en raison du risque de neuropathie (**tableau IV**).

Une première étude rétrospective sur 28 patients, avec induction intraveineuse par ceftriaxone pour les stades 2 et 3, a montré une rémission complète à 3 mois dans un peu plus de la moitié des cas (57 %), avec des différences notables selon le stade : 100 % en Hurley 1, 80 % en Hurley 2 et 17 % environ en Hurley 3.

L'efficacité de la trithérapie pour le premier stade a été confirmée dans un essai prospectif chez 28 patients (18 poussées par an en moyenne) : rémission complète dans 75 % des cas à 3 mois et 96 % à 1 an

(1 cas d'allergie), avec diminution du score médian de Sartorius de 14 à 0 en 6 semaines.

Les résultats au stade 2 ont été plus mitigés dans une étude prospective chez 17 patients (24 poussées par an en moyenne) : rémission complète dans 65 % des cas à 3 mois et 82 % à 1 an, avec diminution du score médian de Sartorius de 30 à 0 en 3 mois et du nombre de zones atteintes, mais tendance à leur remontée au fil du temps.

L'ertapénème, un carbapénème à très bonne activité anti-anaérobies, a été évalué chez des patients ayant une MV sévère. Cet essai rétrospectif a porté sur 17 patients résistants au stade 2 et 13 au stade 3. Le critère de jugement principal était l'amélioration du score de Sartorius : en 6 semaines, sa médiane est passée de 49 à 19 et celle du score de douleur de 6/10 à 0.

4. Le problème des rechutes : les biofilms, la justification d'une chirurgie associée

Sous traitement d'entretien, les rechutes se produisent toujours au niveau d'une ancienne cicatrice. L'atteinte de nouvelles zones étant exceptionnelle.

Les études microbiologiques montrent que l'organisation des bactéries en biofilms au niveau de ces anciens sites est la cause de la rechute, les micro-organismes étant alors inaccessibles à l'antibiothérapie.

Stade de Hurley	Induction : trithérapie rifampicine + moxifloxacine + métronidazole	Consolidation : bithérapie rifampicine + moxifloxacine	Entretien : cotrimoxazole
1	6 semaines	4 semaines	1 an ou +
2	D'abord ceftriaxone IV/IM + métronidazole 3 semaines puis trithérapie 3 semaines	6 semaines	
3	D'abord ertapénème IV 6-10 semaines puis trithérapie 6-10 semaines	8 semaines	

Tableau IV : Antibiothérapie ciblée : la stratégie Necker-Pasteur (d'après la communication du Dr Aude Nassif).

Ainsi, la chirurgie s'impose s'il se produit plus d'une rechute en 6 mois au niveau de la même cicatrice, après rémission initiale. L'intervention est pratiquée sur une lésion refroidie par une antibiothérapie type pristinamycine + métronidazole 750 mg-1.5 g/j (2 semaines avant et 1 semaine après la chirurgie).

5. Les rétinoïdes en alternative

En cas d'échappement ou de refus de l'antibiothérapie, les rétinoïdes peuvent être une alternative.

Chez l'homme et la femme ménopausée, l'acitrétine peut être utilisée à une posologie de 10 mg/j à 0,5 mg/kg/j. Chez la femme en âge de procréer, le rétinoïde employé est l'altétrétinoïde, à la posologie de 10 à 30 mg/j.

BIBLIOGRAPHIE

1. CUST-REVUILLET H et al. *Emerg Infect Dis*, 2014;20:1990-1998.
2. ZOUBOULIS CC et al. *J Eur Dermatol Venerol*, 2015; 29: 619-644.