Revues générales

Prise en charge de la maladie de Verneuil : quels objectifs réalistes aujourd'hui ?

RÉSUMÉ : La période récente a été marquée par un plus grand intérêt pour la maladie de Verneuil. Si le développement de plusieurs essais thérapeutiques dans cette pathologie peut faire espérer des objectifs thérapeutiques plus ambitieux dans un futur proche, aujourd'hui ces objectifs restent plus modestes. Une meilleure reconnaissance de la maladie de Verneuil en tant que maladie systémique et une harmonisation des pratiques associées à une optimisation de l'arsenal thérapeutique actuellement disponible doivent être des éléments majeurs pour l'amélioration de la prise en charge de nos nombreux patients fortement impactés par cette maladie très invalidante.

Z. REGUIAÏ
Service de Dermatologie
Polyclinique Courlancy, REIMS.

La maladie de Verneuil est une maladie systémique associant un *background* génétique, une réponse inappropriée au biofilm bactérien, une dysrégulation des voies inflammatoires et une exacerbation par des facteurs environnementaux (tabagisme, obésité notamment). Elle touche de manière majoritaire les femmes jeunes (*sex ratio* de 3 à 4 femmes pour 1 homme) et débute le plus souvent au moment de la puberté. Sa prévalence est estimée à 1 % de la population générale [1]. Elle a un impact considérable sur la qualité de vie des patients atteints de par ses symptômes (douleurs, prurit, écoulements purulents…), la topographie des zones anatomiques touchées (notamment pour les atteintes génitales) et le caractère chronique et imprévisible des poussées [2].

De nombreuses études ont montré que les manifestations cliniques de la maladie de Verneuil étaient associées à une augmentation du risque de dépression [3], d'addiction [4] et d'un risque suicidaire estimé 2,4 fois plus important que celui de la population générale [5]. Alors que dans d'autres dermatoses inflammatoires, comme le psoriasis ou la dermatite atopique, la révolution thérapeutique que nous vivons année après année entraîne des objectifs thérapeutiques de plus en plus ambitieux visant à faire disparaître tout signe clinique de la maladie, force est de constater qu'en ce qui concerne la maladie de Verneuil, les objectifs thérapeutiques demeurent bien plus modestes.

Une errance diagnostique et thérapeutique

Le diagnostic de la maladie de Verneuil est clinique, basé sur la mise en évidence de lésions typiques (nodules inflammatoires ou non, abcès, fistules drainantes ou non) survenant au niveau des plis ou de la région périnéale et évoluant de manière chronique. Malgré ces critères simples, le retard diagnostique est malheureusement fréquent et estimé en moyenne à 8 ans et 6 médecins vus [6], 1/3 des patients posant eux-mêmes leur diagnostic sur internet. Ce retard diagnostique est plus important pour les patients dont la maladie de Verneuil a débuté avant l'âge adulte, indépendamment du niveau socio-économique et de la sévérité de la maladie. Cette méconnaissance

des critères diagnostiques de la maladie par le corps médical (médecin généraliste, gynécologue, urgentistes, chirurgien et parfois même dermatologue) peut être responsable d'un défaut de prise en charge adaptée, les patients se trouvant contraints de devoir subir des incisions-méchages douloureuses en urgence. L'absence de diagnostic et de stratégie globale de prise en charge peut laisser les patients seuls face à leur maladie et à ses symptômes, et lourdement grever l'évolution ultérieure avec l'apparition de séquelles physiques (fistules, cicatrices parfois chéloïdes) et psychiques (pauvre estime de soi, vie sexuelle durablement altérée, dépression et addiction).

Une maladie avec de multiples comorbidités

De grand progrès ont été réalisés dans la compréhension des mécanismes physio-pathogéniques de la maladie de Verneuil. Il est maintenant clairement établi qu'il s'agit d'une maladie systémique impliquant un dysfonctionnement de l'immunité innée, elle-même responsable d'une auto-inflammation (avec notamment l'implication de cytokines inflammatoires IL-1β, IL17 et TNFα notamment) [7, 8]. À l'instar du psoriasis, la maladie de Verneuil est donc une maladie systémique et de nombreuses comorbidités vont y être associées.

L'association avec des maladies inflammatoires du colon et de l'intestin (MICI) est classiquement décrite, la prévalence des MICI au cours de la maladie de Verneuil oscillant entre 2 et 5 % des patients selon les études (majoritairement des maladies de Crohn). La fréquence des colites indéterminées y est également non négligeable [9, 10]. L'association à un rhumatisme inflammatoire est encore plus fréquente [11]. Une étude de cohorte longitudinale sur une période de 15 ans a ainsi mis en évidence pour des patients atteints de maladie de Verneuil un surrisque de 65 % d'avoir une spondylarthrite, 44 % un rhumatisme psoriasique et 16 % une polyarthrite rhumatoïde [12]. Plus de 2/3 des patients ayant une maladie de Verneuil sont en surcharge pondérale et plus de 80 % sont tabagiques. De manière attendue, une association significative est également retrouvée avec le syndrome métabolique, l'obésité et l'hypertension [13].

Ces différentes comorbidités sont lourdes de conséquences puisqu'elles vont avoir pour répercussion une augmentation nette du risque d'événements cardiovasculaires majeurs (infarctus du myocarde et accidents vasculaires cérébraux) dans cette population. Les manifestations cutanées de la maladie de Verneuil peuvent donc ne représenter que la partie émergée de l'iceberg. Par une fonction de sentinelle, le dépistage de ces comorbidités par les dermatologues constitue de ce fait un objectif thérapeutique majeur [14].

Une maladie avec des phénotypes distincts

Si la maladie de Verneuil est de diagnostic clinique aisé, elle demeure néanmoins une maladie avec de multiples facettes pouvant entraîner une évolution et des prises en charge thérapeutiques différentes. L'identification de phénotypes clairement identifiés (avec corrélation clinique et génétique) pourrait permettre d'individualiser des évolutions potentielles vers des formes plus sévères et des traitements plus adaptés en fonction des phénotypes. Une tentative de classement en 3 phénotypes différents avait été proposée en 2013 par Canoui-Poitrine *et al.* [15] : LC1 (profil axillaire-mammaire), LC2 (folliculaire), LC3 (glutéal). Malheureusement, cette analyse statistique des classes latentes était difficilement transposable à la pratique clinique avec de multiples patients ayant des caractéristiques pouvant les classer dans plusieurs profils en même temps.

Plus récemment Frew *et al.* [16] ont proposé de classer ces phénotypes en 3 groupes distincts :
– les formes typiques (lésions typiques de maladie de Verneuil siégeant au niveau des plis) (***fig. 1***) ;
– les formes atypiques (folliculaires, cicatricielles, conglobata…) (***fig. 2***) ;
– les formes syndromiques associées à des manifestations cliniques extra-cutanées (PASH, PAPASH, etc.).

Cette nouvelle classification semble être plus transposable à la pratique clinique et entraîner moins de discordance interindividuelle, et donc permettre une meilleure reproductibilité des classifications.

Une harmonisation des pratiques nécessaire

Depuis les recommandations européennes de 2015, de nombreux consensus

Fig. 1A : Abcès. **B :** Fistules drainantes.

Revues générales

Fig. 2A : Lésions folliculaires "acnéiformes". **B :** Lésions folliculaires cicatricielles.

ont été proposés [17, 18]. L'ensemble de ces recommandations s'accordent sur la nécessaire multidisciplinarité pour la prise en charge globale du patient (dermatologue, chirurgien, gastro-entérologue, rhumatologue, diététicien, psychologue…). Sur le plan thérapeutique, seule la chirurgie est curatrice (notamment pour les topographies axillaires). Pour les formes localisées, l'utilisation d'injections intralésionnelles de corticoïdes peut être utile. Les schémas d'antibiothérapie(s) varient selon la fréquence et la sévérité des poussées (mono-antibiothérapie ou associations d'antibiotiques). Les rétinoïdes et notamment l'acitrétine peuvent se discuter en cas de phénotype folliculaire de la maladie. Les anti-TNF (infliximab, adalimumab) sont recommandés en cas d'associations à des maladies inflammatoires rhumatismales ou colo-intestinales et, dans la plupart des recommandations internationales, en cas de formes sévères en échec d'une prise en charge antibiotique. Il est à noter que ces recommandations se basent sur une littérature pauvre puisque les seules études de phase III réalisées dans la maladie de Verneuil l'ont été pour évaluer l'intérêt de l'adalimumab.

La prise en charge de la maladie de Verneuil est complexe et peut nécessiter la combinaison de plusieurs armes de l'arsenal thérapeutique à des moments variés de l'évolution (chirurgie, antibiothérapie et biothérapie). La distinction entre les lésions dynamiques (nodules, abcès) justifiant plutôt d'un traitement médical et des lésions statiques (cordons, fistules non inflammatoires, cicatrices en accordéon, cicatrices contractées, lésions mutilantes et suspicion de carcinome) relevant plutôt d'un traitement chirurgical est primordiale. L'utilisation de l'échographie, lorsqu'elle est bien maîtrisée, peut être une aide précieuse pour réadapter la prise en charge thérapeutique.

Enfin, l'identification de facteurs de risque de progression de la maladie (sexe masculin, surpoids, tabac, évolution sur le long terme, et topographies périanales, glutéales et sous-mammaires) est absolument nécessaire. L'ensemble de ces éléments peut permettre de traiter les patients de manière plus précoce (fenêtre d'opportunité) [19] par des traitements ciblant la part inflammatoire de la maladie avant l'apparition des fistules drainantes et autres lésions profondes qui justifieront pour leur part essentiellement une prise en charge chirurgicale.

POINTS **FORTS**

- Diagnostic plus précoce pour éviter l'errance diagnostique et thérapeutique des patients.
- Dépistage et prise en charge des comorbidités et maladies associées : rôle de sentinelle +++.
- Définir des marqueurs d'activité de la maladie : cliniques, biologiques et radiologiques.
- Traitements à adapter aux comorbidités, aux phénotypes et à la dynamique de la maladie.

Conclusion

Des progrès considérables ont été réalisés dans la compréhension de la maladie de Verneuil. De nombreux essais thérapeutiques sont actuellement en cours de manière à permettre enfin de soulager ces très nombreux patients en souffrance. Une amélioration de l'efficacité des différentes stratégies thérapeutiques passe par un diagnostic rapide de la maladie, de ses comorbidités, de son phénotype et de son statut évolutif pour permettre de proposer à ces patients le bon traitement au bon moment et éviter l'inertie thérapeutique qui va lourdement grever le pronostic fonctionnel de la maladie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Jemec GB. Clinical practice. Hidradenitis suppurativa. *N Engl J Med*, 2012;366:158-164.
2. Hamzavi IH, Sundaram M, Nicholson C *et al.* Un- covering burden disparity: A comparative analysis of the impact of moderate-to-severe psoriasis and hidradenitis suppurativa. *J Am Acad.* Dermatol, 2017;77:1038-1046.

3. Onderdijk AJ, van der Zee HH, Esmann S *et al.* Depression in patients with hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2013;27:473-478.
4. Garg A, Papagermanos V, Midura M *et al.* Opioid, alcohol, and cannabis misuse among patients with hidradenitis suppurativa: A population-based analysis in the United States. *J Am Acad Dermatol*, 2018;79:495-500.e1.
5. Thorlacius L, Cohen AD, Gislason GH *et al.* Increased Suicide Risk in Patients with Hidradenitis Suppurativa. *J Invest Dermatol*, 2018;138:52-57.
6. Loget J, Saint-Martin C, Guillem P *et al.* Misdiagnosis of Hidradenitis Suppurativa Continues to Be a Major Issue. The R-ENS Verneuil Study. *Ann Dermatol Venereol*, 2018;145:331-338
7. van der Zee HH, de Ruiter L, van den Broecke DG *et al.* Elevated levels of tumour necrosis factor (TNF)-α, interleukin (IL)-1β and IL-10 in hidradenitis suppurativa skin: a rationale for targeting TNF-α and IL-1β. *Br J Dermatol*, 2011;164:1292-1298.
8. Matusiak Ł, Szczęch J, Bieniek A *et al.* Increased interleukin (IL)-17 serum levels in patients with hidradenitis suppurativa: Implications for treatment with anti-IL-17 agents. *J Am Acad Dermatol*, 2017;76:670-675.
9. Egeberg A, Jemec GBE, Kimball AB *et al.* Prevalence and Risk of Inflammatory Bowel Disease in Patients With Hidradenitis Suppurativa. *J Invest Dermatol*, 2017;137:1060-1064.
10. Garg A, Hundal J, Strunk A. Overall and Subgroup Prevalence of Crohn Disease Among Patients With Hidradenitis Suppurativa: A Population-Based Analysis in the United States. *JAMA Dermatol*, 2018;154:814-818.
11. Fauconier M, Reguiai Z, Barbe C *et al.* Association Between Hidradenitis Suppurativa and Spondyloarthritis. *Joint Bone Spine*, 2018;85:593-597.
12. Schneeweiss MC, Kim SC, Schneeweiss S *et al.* Risk of Inflammatory Arthritis After a New Diagnosis of Hidradenitis Suppurativa. *JAMA Dermatol*, 2020;156:342-345.
13. Egeberg A, Gislason G, Hansen P. Risk of major adverse cardiovascular events and all-cause mortality in patients with Hidradenitis suppurativa. *JAMA Dermatol*, 2016;152:429-434.
14. Dauden E, Lazaro P, Aguilar M *et al.* Recommendations for the management of comorbidity in hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018;32:129-144.
15. Canoui-Poitrine F, Le Thuaut A, Revuz JE *et al.* Identification of three hidradenitis suppurativa phenotypes: latent class analysis of a cross-sectional study. *J Invest Dermatol*, 2013;133:1506-1511.
16. Frew JW, Hawkes JE, Sullivan-Whalen M *et al.* Inter-rater reliability of phenotypes and exploratory genotype-phenotype analysis in inherited hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*, 2019;181:566-571.
17. Hendricks AJ, Hsiao JL, Lowes MA *et al.* A Comparison of International Management Guidelines for Hidradenitis Suppurativa. *Dermatology*, 2019;1-16.
18. https://reco.sfdermato.org/fr/recommandations-hidradénite-suppurée
19. Marzano AV, Genovese G, Casazza G *et al.* Evidence for a 'window of opportunity' in hidradenitis suppurativa treated with adalimumab: a retrospective, real-life multicentre cohort study. *Br J Dermatol*, 2020;10.1111/bjd.18983. (sous presse).

L'auteur a déclaré avoir des liens d'intérêts avec AbbVie, Janssen-Cilag, Novartis, UCB.