

Revue générale

Verneuil et antibiothérapie : y a-t-il du nouveau ?

RÉSUMÉ : La maladie de Verneuil ou hidradénite suppurée (HS) n'est pas une maladie à proprement parler infectieuse mais la prolifération bactérienne joue un rôle certain dans l'entretien des lésions inflammatoires et la prescription d'un traitement antibiotique est souvent proposée en première intention. Aucune étude concernant l'évaluation de l'efficacité des traitements antibiotiques au cours de l'HS n'est de fort niveau de preuve. Les antibiotiques systémiques restent largement utilisés dans l'HS en cas de poussée aiguë, de prophylaxie secondaire ou en périopératoire. Le traitement antibiotique en prophylaxie secondaire est fonction de la sévérité de la maladie selon le stade de Hurley et du nombre de poussées annuelles. Le traitement des formes sévères d'HS (Hurley III) repose d'emblée sur une stratégie multidisciplinaire médico-chirurgicale, les traitements antibiotiques n'ayant qu'un effet suspensif.



C. GIRARD
Service de Dermatologie,
Hopital Saint-Éloi, MONTPELLIER.

La maladie de Verneuil ou hidradénite suppurée (HS) est une maladie cutanée inflammatoire, chronique et invalidante, caractérisée par des lésions douloureuses et inflammatoires profondément situées dans les zones corporelles porteuses de glandes apocrines, le plus souvent les régions axillaire, inguinale et ano-génitale. Malgré sa prévalence relativement élevée, estimée entre 1 et 4 % de la population, elle reste volontiers sous-diagnostiquée. Même si de nouvelles pistes thérapeutiques voient le jour, elle demeure un véritable challenge thérapeutique.

En l'absence de traitement curatif, les objectifs du traitement sont de réduire la fréquence et la sévérité des poussées, de faire disparaître ou d'atténuer les symptômes (douleur, abcès, suppuration) et d'améliorer la qualité de vie. De nombreux traitements de l'HS utilisés en pratique courante n'ont pas été évalués par des essais cliniques randomisés.

Même si l'HS n'est pas une maladie à proprement parler infectieuse, la proli-

fération bactérienne joue un rôle certain dans l'entretien des lésions inflammatoires et la prescription d'un traitement antibiotique est souvent proposée en première intention dans l'ensemble des recommandations.

Faut-il faire des prélèvements bactériologiques au cours de l'hidradénite suppurée ?

La microbiologie des lésions de la maladie de Verneuil varie selon le stade lésionnel : certains germes de la flore cutanée pour les lésions de grade I de Hurley (*Staphylococcus lugdunensis*, *Cutibacterium spp.*) ou germes anaérobies, et des flores anaérobies complexes pour les lésions de grade II et III de Hurley (**tableau I**) [1, 2]. Le traitement antibiotique de l'HS est probabiliste et ne nécessite pas la réalisation de prélèvements bactériologiques locaux ou d'hémocultures. Par contre, en cas de fièvre, ce qui est inhabituel dans l'HS, la réalisation de prélèvements microbiologiques locaux et d'hémocultures est recomman-

I Revues générales

Outil de mesure	Grade de sévérité	Niveaux de gravité
Hurley – Réalisé par le médecin – Score statique	I-III (plus grave)	– Grade I : abcès unique ou multiples sans fistules ni processus cicatriciel fibreux. – Grade II : abcès récidivants avec formation de fistules et de cicatrices hypertrophiques. Lésion unique ou lésions multiples, séparées les unes des autres. – Grade III : atteinte diffuse ou quasi diffuse, ou fistules interconnectées et abcès sur toute l'étendue de la zone atteinte.

Tableau I : Stades de Hurley dans la maladie de Verneuil.

dée pour rechercher des germes responsables d'infections invasives.

Y a-t-il une place pour les antibiotiques locaux ?

La clindamycine topique au cours de l'HS a été évaluée dans deux essais randomisés de faible niveau de preuve. Le premier essai ancien [3] a démontré une supériorité de la lotion clindamycine 1 % par rapport au placebo sur la réduction du nombre de lésions cutanées et sur la satisfaction des patients. Le second essai [4] évaluait l'efficacité de la clindamycine 1 % *versus* la tétracycline 500 mg x 2/j sans différence significative entre les deux traitements.

Plusieurs autres antibiotiques topiques ont été proposés à travers des séries de cas ou des opinions d'experts sans niveau de preuve suffisant. Le groupe de travail de la Société Française de Dermatologie (SFD) ("Recommandations de bonnes pratiques de la prise en charge de l'HS") a estimé que le niveau de preuve était insuffisant pour pouvoir recommander les antibiotiques topiques devant le risque d'émergence de résistance bactérienne.

Les antibiotiques systémiques

Aucune étude concernant l'évaluation de l'efficacité des traitements antibiotiques au cours de l'HS n'est de fort niveau de preuve, aucune n'a fait l'objet d'un essai thérapeutique randomisé, en dehors d'une étude ancienne cycline orale *versus* clindamycine topique. Par ailleurs, les données publiées au cours des études observationnelles utilisant

les antibiotiques concernent essentiellement des patients atteints de forme sévère et ancienne d'HS (stades de Hurley II et III depuis plus de 10 ans) non représentatifs de la population générale d'HS. Malgré l'absence d'études cliniques solides validant leur indication, les antibiotiques systémiques restent largement utilisés dans l'HS au cours de trois indications potentielles : en cas de poussée aiguë, en cas de prophylaxie secondaire ou en périopératoire.

Utilisation des antibiotiques en cas de poussée aiguë

Dès le début des symptômes évoquant une poussée aiguë de la maladie de Verneuil (douleur, érythème avec ou sans suppuration), il est recommandé d'utiliser un traitement antibiotique pendant 7 jours. Peuvent être proposés l'amoxicilline-acide clavulanique 50 mg/kg/j (3 x 1 g/j; maximum 4,5 g/j) ou la pristinaamycine 3 g/j en 3 prises ("Recommandations de bonnes pratiques de la prise en charge de l'HS", SFD 2019).

Utilisation des antibiotiques en prophylaxie secondaire

1. Quelles sont les données disponibles sur l'utilisation des antibiotiques au cours de l'hidradénite suppurée ?

● Cyclines

Bien que largement utilisées en routine, elles n'ont jamais été évaluées *versus* placebo dans cette indication. Une seule étude prospective contrôlée en double

aveugle sur 46 patients atteints d'HS Hurley I ou II comparait l'efficacité des tétracyclines à la posologie de 1 g/j et de la dalacine topique appliquées sur les zones atteintes 2 fois par jour pendant 3 mois [4]. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux traitements sur le PGA et l'évaluation de l'amélioration par le patient [108]. Les cyclines (doxycycline 100 mg/j ou lymécycline 300 mg/j, double dose si poids > 80 kg) restent néanmoins préconisées en première intention en traitement prophylactique chez les patients Hurley I ou II présentant plus de 4 poussées/an.

● Association rifampicine-dalacine

Deux séries rétrospectives [5, 6] et deux séries prospectives [7, 8] ont été rapportées avec cette association antibiotique avec des échelles d'évaluation différentes. Ces études ne tenaient pas compte de la sévérité clinique initiale de la maladie. L'ensemble des études concluait à une amélioration des lésions ou de la maladie sous cette association antibiotique après 10 à 12 semaines de traitement. Il n'y avait pas de groupe comparateur. Une seule étude rapportait un suivi à 1 an avec 2/3 des 73 % de patients initialement améliorés récidivant dans un délai moyen de 4,2 mois [8].

Par ailleurs, le rôle d'inducteur enzymatique de la rifampicine est établi et la diminution de la concentration sanguine de clindamycine chez des patients recevant l'association rifampicine-clindamycine a été démontrée.

Enfin, les posologies utilisées (1/3 de la posologie recommandée de la clindamycine et la moitié pour la rifampicine) ne

sont pas celles utilisées dans les pathologies infectieuses. L'association rifampicine/clindamycine pourrait donc poser des problèmes d'émergence de résistance aux deux molécules. La nécessité d'une prise à jeun de la rifampicine, peu connue des praticiens, est peu réalisée en pratique.

Compte tenu d'études observationnelles publiées en nombre plus important que pour les autres antibiothérapies, l'association rifampicine 600 mg/j + clindamycine 600 mg/j reste proposée dans plusieurs avis d'experts et recommandations (américaines, européennes...) [9, 10]. Elle n'a par contre pas été retenue dans les recommandations françaises de la SFD en 2019 afin de préserver la sensibilité du bacille de Koch (BK) à la rifampicine. En effet, l'induction enzymatique de la rifampicine entraîne un effondrement des taux sériques de la clindamycine en 10-15 jours, et ce quelle que soit la posologie utilisée, conduisant à se retrouver en monothérapie par rifampicine et facilitant le risque d'émergence de résistance.

● Association ofloxacine 400 mg-clindamycine 600 mg

Une étude rétrospective sur 65 patients a rapporté l'efficacité de l'association ofloxacine 400 mg/j + clindamycine 600 mg par jour [11]. Le critère principal d'évaluation était l'amélioration du nombre de poussées, noté chez 58 % des patients. Le temps de traitement était très variable d'un patient à l'autre (1 à 20 mois), rendant complexe l'interprétation des résultats. Aucune donnée de suivi n'était disponible et il n'y avait pas de groupe comparateur. Les effets secondaires sont rapportés chez 27 % des patients, mais 17 % des patients ont été contraints d'arrêter le traitement sans précision des auteurs.

Dans la lettre de l'ANSM destinée aux professionnels de santé (novembre 2018), est indiquée une augmentation du risque

de survenue d'anévrisme et de dissections aortiques après traitement par des fluoroquinolones (ciprofloxacine, lévofloxacine, loméfloxacine, moxifloxacine, norfloxacine, fluméquine et ofloxacine) à partir de données d'études épidémiologiques et d'études non cliniques. Compte tenu du risque cardiovasculaire et écologique, les fluoroquinolones ne doivent être utilisées qu'après une réévaluation du rapport bénéfice/risque et après prise en compte des alternatives thérapeutiques [12].

Pour cette raison, les recommandations françaises de la SFD préconisent l'utilisation de l'association lévofloxacine + clindamycine en traitement d'attaque court (maximum 15 à 21 jours) chez des patients au moins Hurley II en cas d'échec des cyclines. La lévofloxacine est proposée par le groupe de travail à la

POINTS FORTS

- Même si l'HS n'est pas une maladie à proprement parler infectieuse, la prolifération bactérienne joue un rôle certain dans l'entretien des lésions inflammatoires et la prescription d'un traitement antibiotique est souvent proposée en première intention.
- Le traitement antibiotique de l'HS est probabiliste et ne nécessite pas la réalisation de prélèvements bactériologiques locaux ou d'hémocultures, sauf en cas de fièvre ou de symptômes infectieux généraux.
- Aucune étude concernant l'évaluation de l'efficacité des traitements antibiotiques au cours de l'HS n'est de fort niveau de preuve.
- Le niveau de preuve est insuffisant pour pouvoir recommander les antibiotiques topiques devant le risque d'émergence de résistance bactérienne.
- L'utilisation des traitements antibiotiques est conditionnée par le stade de Hurley et le nombre de poussées inflammatoires par an.
- L'utilisation des antibiotiques à large spectre doit être réservée à des périodes courtes afin d'éviter le risque d'émergence de résistance bactérienne.
- Le traitement des formes sévères d'HS impose une approche d'emblée pluridisciplinaire à la fois médicale et chirurgicale.

place de l'ofloxacine devant son spectre élargi sur les cocci Gram + et son action sur certaines bactéries anaérobies. Il convient de ne pas utiliser les fluoroquinolones en monothérapie en raison de l'inoculum bactérien important et du risque rapide de sélection des mutants résistants. L'utilisation de la clindamycine à des posologies antibactériennes (600 mg x 3/j) est préconisée

● Association rifampicine- moxifloxacine-métronidazole

Une étude rétrospective française a rapporté l'efficacité d'une stratégie de traitement basée sur l'association rifampicine 10 mg/kg/j (à jeun le matin), moxifloxacine 400 mg/j et métronidazole 500 mg x 3/j chez des patients ayant une maladie active chronique [13]. Le critère principal d'évaluation était la rémission complète,

I Revues générales

définie par l'absence de lésions cliniquement inflammatoires observées à deux consultations à 6 semaines d'intervalle au cours du suivi. Un traitement oral de 12 semaines était prescrit d'emblée chez les patients présentant uniquement des lésions grade I de Hurley : 6 semaines de trithérapie, puis 6 semaines de bithérapie sans métronidazole (rifampicine + moxifloxacine) pour prévenir la survenue de neuropathies périphériques.

Chez les patients présentant des lésions de grade II ou III de Hurley, cette stratégie thérapeutique était précédée d'un traitement d'induction pour réduire l'inoculum bactérien par ceftriaxone 1 g IV ou IM et métronidazole (1 500 mg/j) pendant 15 jours. Au bout de ce traitement, les patients en rémission complète (absence de signe inflammatoire dans toutes les lésions) recevaient alors en prophylaxie secondaire du triméthoprime-sulfaméthoxazole (400 mg/80 mg) ou de la doxycycline (100 mg) en cas de contre-indication. En cas de rechute après arrêt du métronidazole, le traitement d'attaque était repris.

Cette stratégie de traitement semblait efficace chez les patients de grade I et II (6/6 et 8/10 rémissions complètes respectivement) mais peu efficace chez les patients en grade III (2/12 rémissions complètes). Les patients présentaient fréquemment des effets secondaires, principalement des troubles digestifs (64 %), des candidoses vaginales (35 % des femmes) et des douleurs tendineuses (4/30 patients), ces dernières imposant l'arrêt de la moxifloxacine, remplacée par de la pristinamycine. Aucune donnée de suivi n'était disponible.

● **Traitement d'attaque injectable par ertapénème 1 g/j à domicile pendant 6 semaines puis relais oral par l'association rifampicine-moxifloxacine-métronidazole**

Une seule étude réalisée par la même équipe française [14] a évalué l'ertapénème comme traitement de l'HS. Le

traitement d'attaque par ertapénème permettait d'obtenir une rémission clinique à 6 semaines de 67 % des lésions de grade I de Hurley (29/43), 26 % des lésions de grade II (13/50) et aucune lésion de grade III (0/40). Le score de Sartorius moyen était de 49,5 (28-62) avant traitement, contre 19 (12-28) à 6 semaines du début du traitement. Aucune donnée de suivi n'était disponible.

● **Comment utiliser les antibiotiques en pratique en prophylaxie secondaire au cours de la maladie de Verneuil ?**

Le traitement antibiotique prophylactique des récurrences de la maladie de Verneuil est conditionné par le stade de Hurley et le nombre de poussées par an (**fig. 1 à 3, tableau II**).

>>> Pour les patients grade de Hurley I qui font moins de 4 poussées par an, aucun traitement prophylactique n'est recommandé.

>>> Pour les patients grade de Hurley I qui font au moins 4 poussées par an, un traitement prophylactique par cyclines, doxycycline 100 mg/j ou lymécycline 300 mg (double dose pour les patients > 80 kg) peut être proposé. En cas d'échec ou de contre-indication, la prescription de cotrimoxazole 800/160 mg/j peut être proposée (double dose si poids > 80 kg). La réévaluation de l'efficacité du traitement s'effectuera à 6 mois.

>>> Pour les patients grade de Hurley II et III : le traitement des formes sévères de maladie de Verneuil repose sur une stratégie multidisciplinaire médico-chirurgicale, les traitements antibiotiques n'ayant qu'un effet suspensif. Pour un patient présentant des lésions Hurley II, la même stratégie que les stades Hurley I peut être proposée en première intention. En cas d'échec, un traitement d'attaque par ceftriaxone 1 (< 60 kg) à 2 (> 60 kg) g/j IV ou IM plus métronidazole PO (3 x 500 mg/j) pendant 21 jours ou lévofloxacine (500 mg,



Fig. 1 : HS Hurley I : abcès unique ou multiples sans fistules ni processus cicatriciel fibreux.



Fig. 2 : HS Hurley II : abcès récidivants avec formation de fistules et de cicatrices hypertrophiques. Lésion unique ou lésions multiples séparées les unes des autres.



Fig. 3 : HS Hurley III : atteinte diffuse ou quasi diffuse ou fistules interconnectées et abcès sur toute l'étendue de la zone atteinte.

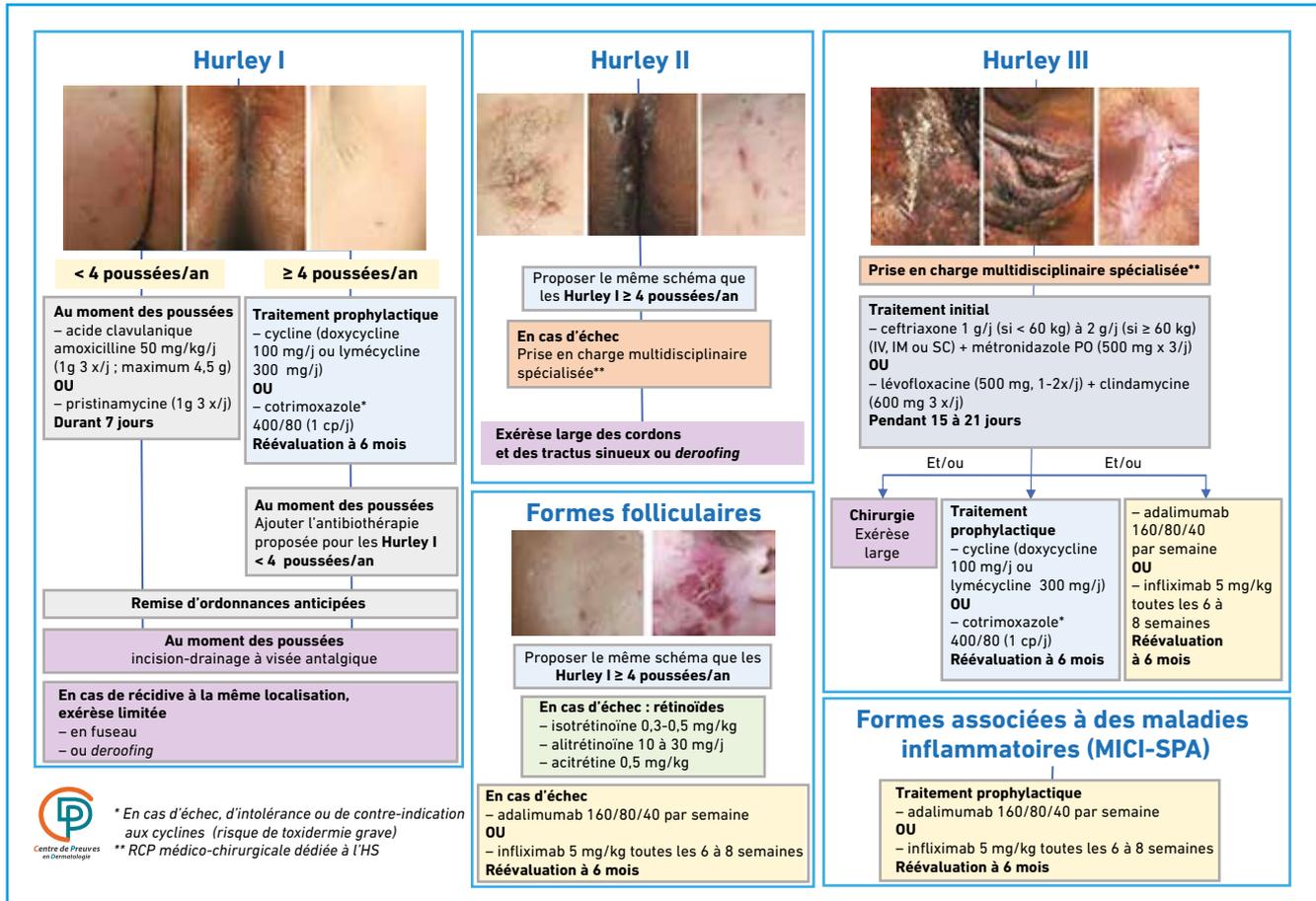


Tableau II : Algorithme de prise en charge de la maladie de Verneuil selon le stade de Hurley (d'après le groupe de travail de la SFD, "Recommandations de bonne pratique de la prise en charge de l'HS"). MICI: maladies inflammatoires chroniques de l'intestin; SPA: spondylarthrite ankylosante.

1 à 2 fois/j) + clindamycine (3 x 600 mg/j) pendant 15 à 21 jours sera proposé, suivi d'un traitement d'entretien par cyclines ou cotrimoxazole. Ce traitement d'attaque suivi d'un traitement d'entretien sera d'emblée proposé chez les patients grade de Hurley III.

● **Antibiothérapie préopératoire**

Aucune étude clinique n'a évalué l'intérêt d'une antibiothérapie préopératoire.

■ **Conclusion**

Malgré l'absence d'études de fort niveau de preuve évaluant l'efficacité des antibiotiques, ceux-ci restent aujourd'hui largement utilisés au cours de la mala-

die de Verneuil, tant en traitement des poussées aiguës qu'en prophylaxie secondaire des récurrences. L'utilisation des antibiotiques à large spectre doit cependant rester ponctuelle, en traitement d'attaque court (15 à 21 jours maximum) en raison du risque d'émergence bactérienne.

BIBLIOGRAPHIE

1. GUET-REVILLET H, COIGNARD-BIEHLER H, JAIS JP *et al.* Bacterial pathogens associated with hidradenitis suppurativa, France. *Emerging Infect Dis*, 2014;20: 1990-1998.
2. GUET-REVILLET H, JAIS JP, UNGEHEUER MN *et al.* The Microbiological Landscape of Anaerobic Infections in Hidradenitis

Suppurativa: A Prospective Meta-genomic Study. *Clin Infect Dis*, 2017; 65:282-291.

3. CLEMMENSEN OJ. Topical treatment of hidradenitis suppurativa with clindamycin. *Int J Dermatol*, 1983;22:325-328.
4. JEMEC GB, WENDELBOE P. Topical clindamycin versus systemic tetracycline in the treatment of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*, 1998;39:971-974.
5. GENER G, CANOUI-POITRINE F, REVUZ JE *et al.* Combination therapy with clindamycin and rifampicin for hidradenitis suppurativa: a series of 116 consecutive patients. *Dermatology*, 2009;219:148-154.
6. VAN DER ZEE HH, BOER J, PRENS EP *et al.* The effect of combined treatment with oral clindamycin and oral rifampicin in patient with hidradenitis suppurativa. *Dermatology*, 2009;219:143-147.
7. BETTOLI V, ZAULI S, BORGHI A *et al.* Oral clindamycin and rifampicin in the

I Revues générales

- treatment of hidradenitis suppurativa-acne inversa: a prospective study on 23 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014;28:125-126.
8. DESSINIOTI C, ZISIMOU C, TZANETAKOU V *et al*. Oral clindamycin and rifampicin combination therapy for hidradenitis suppurativa: a prospective study and 1-year follow-up. *Clin Exp Dermatol*, 2016;41:852-857.
9. ZOUBOULIS CC, DESAI N, EMTESTAM L *et al*. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015;29:619-644.
10. ALIKHAN A, SAYED C, ALAVI A *et al*. North American clinical management guidelines for hidradenitis suppurativa: A publication from the United States and Canadian Hidradenitis Suppurativa Foundations: Part II: Topical, intralesional, and systemic medical management. *J Am Acad Dermatol*, 2019;81:91-101.
11. DELAUNAY J, VILLANI AP, GUILLEM P *et al*. Oral ofloxacin and clindamycin as an alternative to the classic rifampicin-clindamycin in hidradenitis suppurativa: retrospective analysis of 65 patients. *Br J Dermatol*, 2018;178:e15-e16.
12. (<https://www.anism.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Fluroquinolones-par-voie-systemique-ou-inhalee-risque-de-survenue-d-anevrisme-et-de-dissection-aortique-Lettre-aux-professionnels-de-sante>).
13. JOIN-LAMBERT O, COIGNARD H, JAIS JP *et al*. Efficacy of rifampin-moxifloxacin-metronidazole combination therapy in hidradenitis suppurativa. *Dermatology*, 2011;222:49-58.
14. JOIN-LAMBERT O, COIGNARD-BIEHLER H, JAIS JP *et al*. Efficacy of ertapenem in severe hidradenitis suppurativa: a pilot study in a cohort of 30 consecutive patients. *J Antimicrob Chemother*, 2016;71:513-520.

L'auteure a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.