Le dossier – Maladie de Verneuil

Antibiotiques dans la maladie de Verneuil

RÉSUMÉ : Bien que l'hidradénite suppurée ne soit pas une maladie infectieuse au sens strict du terme, les protocoles d'antibiothérapie restent à ce jour le traitement de première intention.
Les formes légères à modérées reposeront essentiellement sur des stratégies abortives (amoxicilline-acide clavulanique, pristinamycine) et/ou prophylactiques (cyclines).
Les formes modérées à sévères nécessiteront des protocoles combinant au moins 2 molécules, avec pour objectif de cibler en priorité les staphylocoques à coagulase négative et les germes anaérobies.
La combinaison historique rifampicine-clindamycine n'est plus recommandée en France et est maintenant remplacée par quinolones-clindamycine ou ceftriaxone-métronidazole dans les formes résistantes et/ou sévères.

A.-P. VILLANI
Hospices Civils de Lyon,
Université Claude Bernard Lyon I,
Service de Dermatologie,
Hôpital Édouard Herriot, LYON ;
Centre International de Recherche en Infectiologie,
Inserm U1111, Équipe *Epidermal Immunity and Allergy*.

Les antibiotiques constituent le traitement classique de première intention de l'hidradénite suppurée (HS). Ils ont été proposés initialement de façon empirique ou par analogie à ce qui se faisait dans d'autres pathologies inflammatoires, comme la cellulite disséquante [1, 2]. Ces stratégies s'appuyaient essentiellement sur l'analyse de prélèvements bactériens le plus souvent superficiels, mettant en évidence une flore polymicrobienne peu informative. Les durées de traitement, la nature des molécules et des bactéries à cibler restant mal définies, de très nombreux protocoles se sont développés sans véritable consensus.

Des études récentes ayant porté sur de larges effectifs et la publication des nouvelles recommandations françaises de la Société française de dermatologie sur les traitements de l'HS [3] permettent de dégager une ligne de conduite plus consensuelle. Nous verrons dans cette revue les principales stratégies d'antibiothérapie, avec un focus sur les recommandations françaises.

"Cibles" bactériennes et stratégies de traitement

L'HS n'est pas une maladie infectieuse au sens classique du terme : aucun germe spécifique n'est identifié et il s'agit d'une pathologie chronique qui évolue par poussées entrecoupées de rémissions. Sur le plan microbiologique, plusieurs études, notamment métagénomiques, ont confirmé l'existence d'une dysbiose cutanée, avec des variations du microbiote en fonction des stades de sévérité de la maladie [4, 5].

Mais le rôle de cette dysbiose dans le développement des lésions d'HS reste débattu : source d'inflammation à l'origine d'une réponse immunitaire inadaptée ou conséquence d'un état pathologique inflammatoire préexistant ? Les analyses microbiologiques locales sont le plus souvent polymicrobiennes et ne mettent parfois en évidence que des saprophytes cutanés. Les prélèvements bactériologiques profonds mettent essentiellement en évidence des staphylocoques à

Le dossier – Maladie de Verneuil

coagulase négative (SCN), dont le *Staphylococcus lugdunensis* [6], et des germes anaérobies [7]. Ces derniers sont notamment associés aux patients sévères de stade III de Hurley, en regard des fistules [4].

Les principaux antibiotiques actifs sur les SCN sont l'association amoxicilline-acide clavulanique, les macrolides, la rifampicine, les cyclines, les fluoroquinolones et le cotrimoxazole. Pour les anaérobies, on préférera les nitro-imidazolés (métronidazole), les bêta-lactamines, le cotrimoxazole ou une quinolone, la moxifloxacine (la plupart des autres quinolones ont une activité anti-anaérobie très faible) [8].

La stratégie antibiotique devra également être adaptée à la fréquence des poussées et à la sévérité des patients. Pour des patients avec moins de 4 poussées par an, on préférera des traitements intermittents, à la demande. Pour des patients avec une fréquence de poussées élevée voire en continu, un traitement de fond sera nécessaire, le plus souvent après un traitement d'attaque. Pour les formes modérées, on ciblera plus volontiers les SCN et pour les formes sévères les anaérobies. Enfin, l'adaptation posologique au poids du patient est parfois négligée et est probablement une source importante de résistance au traitement.

Quelle place pour les antibiotiques topiques ?

Les recommandations européennes ou françaises ne préconisent pas l'utilisation des antibiotiques topiques dans le traitement de l'HS [3, 9]. Seule la clindamycine topique a été évaluée dans cette indication, avec un niveau de preuve bien trop faible [10]. La mupirocine et la fucidine topique sont également souvent proposées dans cette indication, mais sans aucune donnée scientifique permettant de soutenir leur prescription.

Traitement abortif

Devant une forme intermittente avec moins de 4 poussées par an, un traitement "abortif" à la demande peut s'envisager. Le traitement doit être auto-administré par le patient dès les premiers symptômes, voire prodromes, d'une poussée (remise d'ordonnances anticipées). On conseille le plus souvent une antibiothérapie large spectre type amoxicilline-acide clavulanique ou pristinamycine 3 g/j pendant 7 jours [3].

Traitement prophylactique

En cas de poussées fréquentes (≥ 4/an) ou de stade II, on propose d'emblée un traitement prophylactique par cyclines (doxycycline 100 mg/j ou lymécycline 300 mg/j) ou cotrimoxazole (400/80 1 cp/jour) avec réévaluation à 6 mois [3]. La posologie des cyclines peut être adaptée au poids, notamment en cas d'obésité. En cas de traitement prolongé, une surveillance du bilan hépatique est généralement proposée. Il conviendra de prévenir les patients du risque de photosensibilité et d'œsophagite (pas de prise en position allongée).

Les traitements prophylactiques dans l'HS sont le plus souvent associés à une réduction de la fréquence et de la durée des poussées sans les faire disparaître complètement. Un traitement abortif complémentaire (cf. supra) peut donc être associé au traitement prophylactique.

Combinaison d'antibiotiques

Les stratégies de combinaison d'antibiothérapies sont proposées dans les formes les plus sévères. Elles ciblent surtout les SCN et les germes anaérobies. Historiquement, l'association rifampicine 600 mg/clindamycine 600 mg pendant 10 semaines était proposée [11, 12]. Mais cette combinaison posait plusieurs problèmes :

– la réduction des taux plasmatiques de clindamycine en cas de co-traitement par rifampicine (jusqu'à 82 %) pouvait conduire à un équivalent de monothérapie [13] ;
– risque d'émergence de bactéries résistantes à la rifampicine [14] ;
– échec thérapeutique du fait de la réduction des taux de clindamycine ;
– absence d'adaptation de la posologie au poids.

Une récente étude multicentrique a cherché à comparer un traitement par doxycyclines (100 mg/j) *versus* rifampicine/clindamycine (600/600 mg/j) sur 12 semaines [15] : 283 patients ont été inclus en ouvert et sans randomisation (les patients traités par rifampicine/clindamycine étaient statistiquement plus sévères que ceux traités par cyclines). Après 12 semaines de traitement, le score de sévérité IHS4 était diminué d'environ 50 % dans les groupes. Aucune comparaison ne peut cependant être faite entre ces deux protocoles du fait du caractère en ouvert de l'étude et de l'absence de comparabilité des 2 groupes avant la mise sous traitement. Par ailleurs, on notera l'absence d'adaptation des posologies au poids dans cette étude.

Les protocoles historiques proposaient le plus souvent 10 à 12 semaines de combinaison d'antibiotiques dans les formes sévères avant de proposer un éventuel traitement prophylactique. En France, ces protocoles sont recommandés mais pour un maximum de 2 à 3 semaines. Actuellement, 2 principales combinaisons d'antibiotiques sont recommandées : lévofloxacine/clindamycine et ceftriaxone/métronidazole [3].

La lévofloxacine est prescrite à 500 mg, 1-2 fois/j, et la clindamycine à 1 800 mg/j, pendant 15 à 21 jours. Cette association n'a jamais été testée dans une étude publiée dans le traitement de l'HS mais une étude rétrospective rapporte l'efficacité d'une combinaison similaire, ofloxacine/clindamy-

cine, sur une durée de 12 semaines [16]. L'ofloxacine était prescrite à 400 mg/j en une prise et la clindamycine était proposée entre 1200 et 2400 mg/j selon le poids et la tolérance digestive. Dans cette série, les problèmes de tolérance étaient le plus souvent liés à des tendinopathies et des symptômes digestifs (douleurs abdominales, diarrhée). Un arrêt précoce du traitement a été nécessaire dans 15,5 % des cas.

La combinaison ceftriaxone (1 g si < 60 kg ou 2 g si ≥ 60 kg)-métronidazole (500 mg matin, midi et soir) est particulièrement intéressante pour cibler les germes anaérobies et est souvent recommandée pour les formes inguino-périnéales sévères, bien qu'elle n'ait pas fait l'objet d'une étude spécifique. Il est important de prévenir le patient du risque de neuropathie périphérique sous métronidazole et de ne pas prolonger ce traitement au long cours (15-21 j).

Il existe de nombreux autres protocoles et/ou combinaisons d'antibiotiques dans l'HS. Certains auteurs recommandent par exemple une séquence de 4 semaines de rifampicine/moxifloxacine/métronidazole, suivies de 4 semaines de rifampicine/moxifloxacine suivies d'un traitement prophylactique par cotrimoxazole au long cours [17]. L'intérêt de l'ertapénème, une bêta-lactamine à très large spectre, a également été soulevé dans le traitement des cas réfractaires les plus sévères [18], mais son utilisation doit rester très parcimonieuse, après avis si possible d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) locale ou nationale.

Stratégies thérapeutiques (*fig. 1*) [3]

De façon très schématique, on peut définir 3 groupes de patients : les stades I de Hurley intermittents (< 4 poussées/an), les stades I sévères (≥ 4 poussées/an) et stades II, et les stades III.

Les stades I intermittents relèvent surtout d'une antibiothérapie abortive avec remise d'ordonnances anticipées. En cas de poussées plus fréquentes ou de stade II de Hurley, un traitement prophylactique (cyclines ou cotrimoxazole) est proposé sur 6 mois. En cas d'échec, ou de stade III, les combinaisons lévofloxacine/clindamycine ou ceftriaxone/métronidazole peuvent être proposées pendant 2-3 semaines avant de débuter un traitement prophylactique, toujours sur 6 mois.

Évolution sous traitement

Il essentiel de faire le point avec le patient sur les objectifs thérapeutiques avant la mise en route du traitement. La plupart des traitements précités conduisent en cas de bonne réponse à une diminution de la fréquence des poussées, des douleurs associées et de la durée de chaque poussée prise individuellement. Peu de patients présentent une rémission complète des poussées, ce qui peut donner lieu à un sentiment faussé d'échec thérapeutique. Il est donc important de commencer par expliquer qu'il ne s'agit pas d'une infection "classique", et que les traitements antibiotiques n'ont pas pour but de guérir mais de contrôler les poussées.

Que faire en cas d'échec ou au terme des traitements antibiotiques ?

À tout moment, une prise en charge complémentaire par chirurgie d'exérèse élargie ou ciblée sur des éléments récidivants peut et doit être envisagée. Une biothérapie (seul l'adalimumab a l'AMM à ce jour) peut être envisagée en cas d'échec des stratégies antibiotiques chez les patients sévères et peut précéder la chirurgie. En cas de réponse partielle

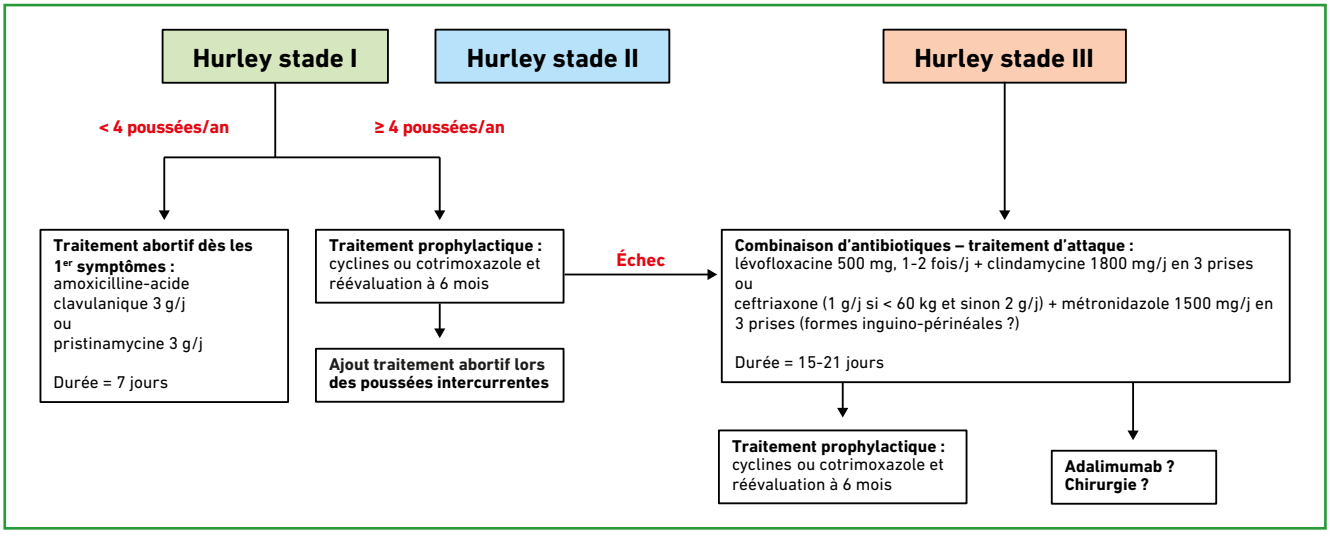
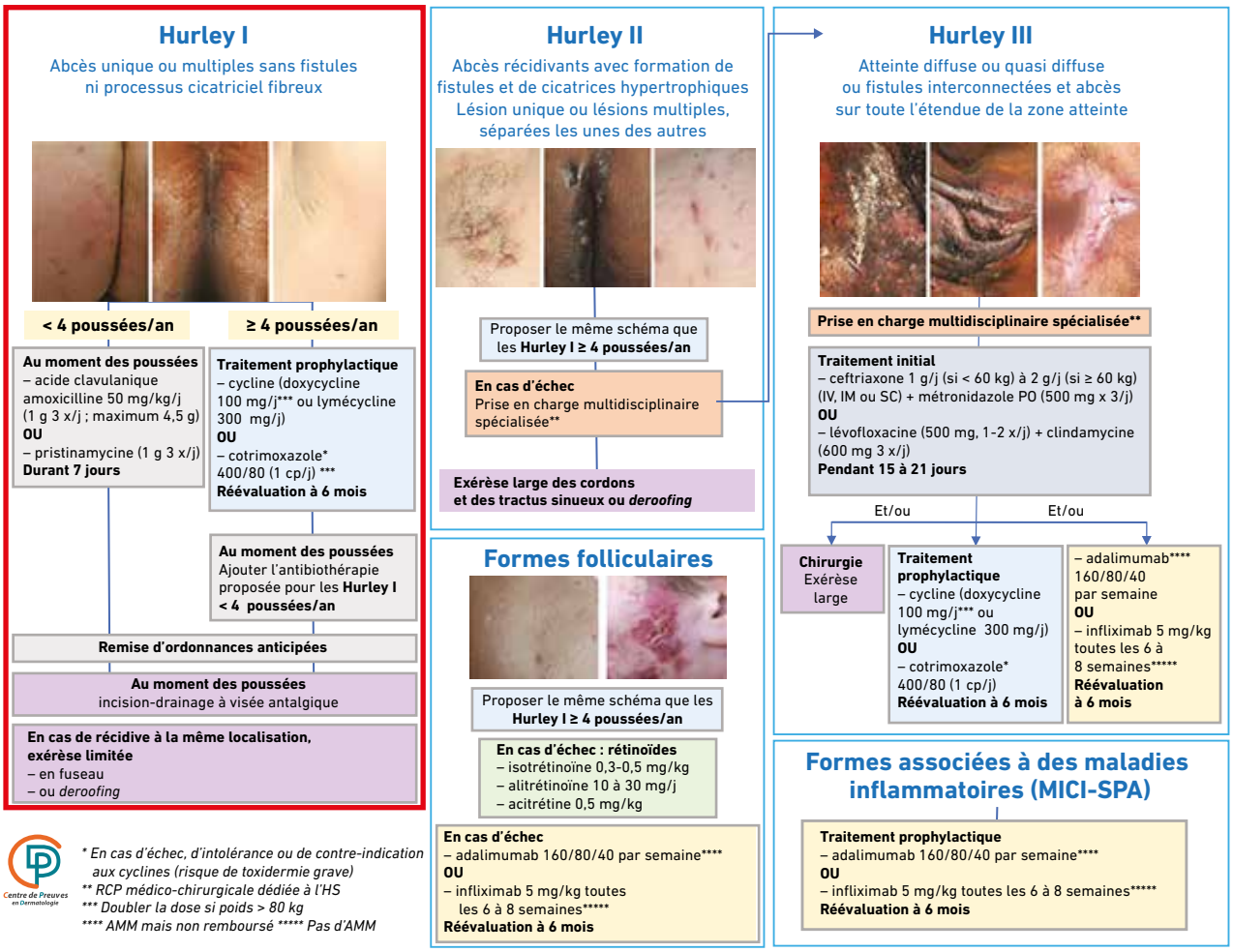


Fig. 1 : Principales stratégies antibiotiques dans l'hidradénite suppurée, d'après les recommandations de la Société française de dermatologie [3].

Le dossier – Maladie de Verneuil



sous biothérapie, une combithérapie associant adalimumab et cyclines est proposée par certaines équipes.

BIBLIOGRAPHIE

1. Powell J J , Dawber RP, Gatter K. Folliculitis decalvans including tufted folliculitis: clinical, histological and therapeutic findings. *Br J Dermatol*, 1999;140:328-333.
2. Mendonça CO, Griffiths CEM. Clindamycin and rifampicin combination therapy for hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*, 2006;154:977-978.
3. Bertolotti A, Sbidian E, Join-Lambert O *et al.* Guidelines for the management of hidradenitis suppurativa: recommendations supported by the Centre of Evidence of the French Society of Dermatology. *Br J Dermatol*, 2021;184:963-965.
4. Guet-Revillet H, Jais JP, Hungeheuer MN *et al.* The Microbiological Landscape of Anaerobic Infections in Hidradenitis Suppurativa: A Prospective Metagenomic Study. *Clin Infect Dis*, 2017; 65:282-291.
5. Ring HC, Thorsen J, Saunte DM *et al.* The Follicular Skin Microbiome in Patients With Hidradenitis Suppurativa and Healthy Controls. *JAMA Dermatol*, 2017;153:897-905.
6. Jemec GB, Faber M, Gutschik E *et al.* The bacteriology of hidradenitis suppurativa. *Dermatology*, 1996;193:203-206.
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;140:90-95.
8. Appelbaum PC. Quinolone activity agains anaerobes. *Drugs*, 1999;58 Suppl 2: 60-64.
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. Jemec GB, Wendelboe P. Topical clindamycin *versus* systemic tetracycline in the treatment of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol,* 1998;39:971-974.
11. Gener G, Canoui-Poitrine F, Revuz JE *et al.* Combination therapy with clindamycin and rifampicin for hidradenitis suppurativa: a series of 116

Le dossier – Maladie de Verneuil

consecutive patients. *Dermatology*, 2009;219:148-154.

12. Mendonça CO, Griffiths CEM. Clindamycin and rifampicin combination therapy for hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*, 2006;154:977-978.
13. Join-Lambert O, Ribadeau-Dumas F, Jullien V *et al.* Dramatic reduction of clindamycin plasma concentration in hidradenitis suppurativa patients treated with the rifampicin-clindamycin combination. *Eur J Dermatol*, 2014;24:94-95.
14. Bettoli V, Manfredini M, Massoli L *et al.* Rates of antibiotic resistance/sensitivity in bacterial cultures of hidradenitis suppurativa patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019;33:930-936.
15. Van Straalen KR, Tzellos T, Guillem P *et al.* The efficacy and tolerability of tetracyclines and clindamycin plus rifampicin for the treatment of hidradenitis suppurativa: Results of a prospective European cohort study. *J Am Acad Dermatol*, 2021;85:369-378.
16. 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.
17. Delage M, Jais JP, Lam T *et al.* Rifampin-moxifloxacin-metronidazole combination therapy for severe Hurley Stage 1 Hidradenitis Suppurativa: prospective short-term trial and one-year follow-up in 28 consecutive patients. *J Am Acad Dermatol*, 2020;S0190-9622(20)30049-9.
18. 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'auteur a déclaré être consultant pour AbbVie, Almirall, Janssen, Novartis, MSD, UCB, Lilly.