



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



MISE AU POINT

Les traitements antibiotiques dans l'hidradénite suppurée-maladie de Verneuil

Antibiotic treatment of hidradenitis suppurativa

J. Revuz

11, chaussée de la Muette, 75016 Paris, France

Reçu le 6 février 2012 ; accepté le 2 mai 2012

Disponible sur Internet le 22 juin 2012

MOTS CLÉS

Hidradénite
suppurée ;
Maladie de Verneuil ;
Antibiothérapie ;
Staphylocoque
coagulase négatif ;
Anaérobies

Résumé L'infection bactérienne joue un rôle important dans l'hidradénite suppurée (HS). Les caractéristiques originales de cette infection sont sa chronicité avec des poussées, l'absence d'adénopathies, l'absence habituelle de surinfection aiguë à pyogènes. Le traitement fait largement appel à l'antibiothérapie. Les germes présents sont variés, fréquemment membres de la flore résidente ; ils se combinent en infections polymicrobiennes ; ils appartiennent essentiellement à deux classes : les staphylocoques coagulase négatifs (SCN) et les anaérobies. Les antibiotiques actifs sur les SCN sont nombreux : bêta-lactamines, macrolides, rifampicine, cyclines, lincosamides, fluoroquinolones. Les antibiotiques actifs sur les anaérobies sont les nitro-imidazolés (métronidazole), les bêta-lactamines, les lincosamides, une fluoroquinolone (la moxifloxacine). L'antibiothérapie est donnée par voie orale et fait appel à des associations de produits. Elle est le plus souvent prolongée plusieurs semaines ou mois et comporte un traitement d'entretien. Elle est adaptée à des situations cliniques variées : formes intermittentes dans lesquelles un traitement « abortif » d'urgence est utilisé ; formes continues mineures ou majeures, indication d'associations dont la plus communément utilisée est rifampicine-clindamycine. Elle est inscrite dans une stratégie qui peut comporter des gestes chirurgicaux qu'elle ne remplace pas. Les risques de l'antibiothérapie à long terme utilisée dans l'HS sont minorés par le caractère de la population traitée, jeune et en « bonne santé » ; ils ne sont pas absents.

© 2012 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Hidradenitis
suppurativa;

Summary Bacterial infection plays an important role in hidradenitis suppurativa (HS). This infection has a number of unique features: chronicity, absence of lymph node involvement, and absence in most cases of acute super-infection by *Staphylococcus aureus* and/or

Adresses e-mail : jean.revuz@hmn.aphp.fr, revuz.jean@wanadoo.fr

Antibiotics;
Coagulase-negative
staphylococci;
Anaerobes

streptococci. Treatment is based mainly on antibiotics. Various bacteria are involved; they are often part of the resident flora and may combine in polymicrobial infections, and they consist mainly of two families: coagulase-negative staphylococci (CNS) and anaerobes. Numerous antibiotics are active against CNS: betalactamins, lincosamides, macrolides, rifampicin, tetracyclines and fluoroquinolones. Antibiotics active against anaerobes include metronidazole, betalactamins, lincosamides and one fluoroquinolone (moxifloxacin). Antibiotics are given per os and in combination. Treatment is usually long-term, with a frequent need for maintenance therapy. It has to be tailored to various clinical situations: intermittent development, in which "abortive" emergency treatment is used; major or minor continuous forms, where combined antibiotics are used, most frequently rifampicin and clindamycin. The global treatment strategy involves a surgical approach, which can be aided but not replaced by antibiotics. While the risks of long-term antibiotic use are reduced in this specific population of "healthy" young adults, they are not absent.

© 2012 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

L'hidradénite suppurée (HS) — maladie de Verneuil est une maladie chronique caractérisée par la répétition d'abcès, de fistules drainantes et de suppurations qui témoignent du rôle d'agents bactériens; l'utilisation d'antibiotiques est donc apparue « logique » et a été depuis longtemps largement répandue quoique avec des fortunes diverses. La très grande variété des tableaux cliniques, singulièrement en ce qui concerne la gravité et l'évolutivité des atteintes, rend compte d'attitudes thérapeutiques divergentes selon les spécialistes concernés : au « tout chirurgical » classique, s'oppose désormais le « tout médical », l'un comme l'autre inadaptes car méconnaissant la nécessité d'une coopération médico-chirurgicale.

La littérature thérapeutique sur cette maladie n'est pas de qualité irréprochable; en outre, il est très difficile de comparer les résultats des études publiées faute de descriptions précises des patients inclus et faute d'un instrument consensuel d'évaluation de la sévérité (voir ci-dessous). Compte tenu de ces réserves, le présent article s'appuie en partie sur une lecture critique de la littérature existante mais aussi sur l'expérience clinique de l'auteur; on se propose d'examiner le rationnel et les modalités pratiques d'utilisation des antibiotiques en fonction du tableau réalisé, de sa gravité, de son évolutivité et des désirs du patient (de la patiente). Cette limitation volontaire du sujet ne permettra pas de définir une stratégie globale de prise en charge du malade atteint d'HS; le but est d'examiner en détail les principes et la pratique du traitement le plus communément utilisé dans cette affection.

Bactériologie de l'hidradénite suppurée (HS) [1]

L'HS n'est pas une maladie infectieuse au sens où celle-ci serait définie par un germe (unique) responsable d'une affection le plus souvent aiguë; il s'agit au contraire d'une affection chronique avec ou sans poussées, marquée par des suppurations dont la flore bactérienne est polymorphe, et au cours de laquelle les prélèvements sont souvent en apparence stériles. Beaucoup de germes de la flore résidente de la peau sont retrouvés dans les lésions d'HS.

La flore résidente de la peau comporte des staphylocoques coagulase négatifs (SCN); certains d'entre eux ont une prédilection pour les zones où il y a de nombreuses glandes apocrines : *Staphylococcus hominis* et *Staphylococcus haemolyticus* sont principalement trouvés dans le creux axillaire et la région pubienne, ainsi que *Staphylococcus epidermidis*. Les microcoques *Micrococcus luteus* et *Micrococcus varians* colonisent souvent le creux axillaire, le périnée et les aines. Diverses bactéries appartenant au genre *Corynebacterium* sont associées, principalement les *Propionibacterium*, bactéries Gram positif anaérobies : *Propionibacterium acnes*, *Propionibacterium granulosum*, *Propionibacterium avidum*. Les *Acinetobacter* sont les seuls résidents Gram négatif d'importance sur la peau et sont trouvés dans les aisselles et l'aine. Responsables de dangereuses infections nosocomiales en milieu hospitalier, ils ne sont pas fréquemment en cause dans des infections communautaires; ils ne semblent pas avoir été isolés depuis des lésions d'HS.

Les bactéries trouvées dans les lésions d'HS [2] (Tableau 1) sont variées; elles ont été considérées soit comme des contaminants de la flore cutanée normale, soit comme le résultat d'une infection secondaire dans un processus primitivement stérile [3]. Les échantillons pris à la surface des lésions comportent un fort risque de contamination par la flore résidente ou transitoire (*Staphylococcus aureus*). En aspirant le pus des parties profondes [4] ou en vaporisant couche par couche les lésions au laser CO₂ [3], deux études ont contourné cet obstacle et montré la prédominance de SCN et d'anaérobies de la flore commensale, et la relative rareté du *Streptococcus milleri*, appartenant à la flore bucco-pharyngée normale, à qui avait parfois été imputé le rôle principal [5]. L'équipe suédoise de Karin Sartorius a récemment repris ces prélèvements profonds après vaporisation laser chez dix patients en poussée [6] et montré, dans tous les cas, la présence de SCN dans les couches profondes de tissus alors qu'étaient présents à d'autres niveaux des *Corynebacterium* et des streptocoques alpha hémolytiques (autrefois « *Staphylococcus viridans* »), dont *Staphylococcus milleri*, qui sont microaérophiles ou anaérobies et peuvent provoquer des abcès. Le fait le plus frappant de cette étude est l'absence de *Staphylococcus aureus*, quel que soit le niveau de prélèvement. Une étude française récente [7] a, en partie, confirmé ces données en

Tableau 1 Principales bactéries présentes dans les lésions d'hidradénite suppurée.

« Familles »	Bactéries	Habitat
Aérobies Microaérophiles Anaérobies facultatifs	Staphylocoques coagulase négatif (SCN) <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus haemolyticus</i> <i>Staphylococcus hominis</i> <i>Staphylococcus lugdunensis</i>	Flore résidente des plis
Microaérophiles Anaérobies facultatifs	Streptocoques hémolytiques <i>Staphylococcus milleri</i> et son groupe	Flore bucco-pharyngée
Anaérobies	<i>Peptostreptococcus</i> <i>Veillonella</i> <i>Actinomyces</i> <i>Propionibacterium</i> <i>Bacteroides</i> <i>Prevotella</i> <i>Porphyromonas</i> <i>Fusobacterium</i> <i>Bilophila</i>	Flore cutanée, bucco-pharyngée, digestive

montrant la prédominance de *Staphylococcus lugdunensis* dans les lésions de bas grade (Hurley I). *Staphylococcus lugdunensis* posséderait une certaine originalité dans le groupe des SCN: anaérobie facultatif, commensal de la peau, particulièrement de la région périnéale, les infections qu'il provoque — abcès, infections de plaies — ressembleraient plus à celles provoquées par *Staphylococcus aureus* qu'à celles dues aux autres SCN [8]; ce point est discuté. Dans les lésions de plus haut grade, on trouvait des germes anaérobies stricts, des actinomycètes et des streptocoques du groupe *milleri*. Les staphylocoques dorés n'étaient trouvés qu'en surface (contaminants?). Ainsi, les SCN et les anaérobies dominant-ils la scène.

La plupart des infections à SCN évoluent sur un mode indolent, subaigu; les SCN ont la capacité de former des biofilms en présence de corps étrangers et d'échapper à la réaction immunitaire [2,9]. La plupart des germes impliqués dans l'HS sont susceptibles de former des biofilms, particulièrement les SCN. Cette forme d'organisation bactérienne, bien mise en évidence sur des corps étrangers in vivo, existe également en l'absence de tels supports et confère aux agents bactériens une forte résistance aux antibiotiques. Elle est à l'origine d'infections chroniques sur prothèses, cathéters ou valves cardiaques. Le rôle des biofilms dans l'HS a été évoqué; aucune preuve de leur implication dans cette affection n'existe actuellement, mais leur présence pourrait expliquer certains caractères de l'infection comme sa chronicité et sa résistance. Un cas clinique récemment rapporté [10], dans lequel a été mis en évidence une accumulation mucineuse et des grappes bactériennes au contact des parois de sinus, pourrait suggérer leur présence. Une démonstration définitive reste à faire.

Les anaérobies sporulés du genre *Clostridium* semblent rares dans les lésions d'HS. Les anaérobies non sporulés sont des saprophytes des cavités naturelles de l'homme. Ils ne sécrètent pas de toxines et tirent leur pouvoir pathogène de la production d'enzymes et de facteurs anti-phagocytaires. On trouve parmi les anaérobies non sporulés des cocci à Gram positif (*Peptostreptococcus*) ou négatif (*Veillonella*)

et des bacilles Gram positif (*Actinomyces*, *Propionibacterium*) ou négatif (*Bacteroides*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Fusobacterium*, *Bilophila*). La majorité des infections où interviennent des anaérobies non sporulés sont polymicrobiennes et impliquent plusieurs anaérobies et des aérobies. Ces derniers, en diminuant le potentiel d'oxydoréduction locale, favorisent la multiplication de germes anaérobies situés dans un tissu après inoculation cutanée ou effraction muqueuse. La capacité de certains anaérobies à inhiber la phagocytose des aérobies par les neutrophiles contribue à une véritable synergie bactérienne dans ces infections mixtes.

Les anaérobies sont classiquement fréquemment en cause dans les infections des tissus mous: cellulite, dermohypodermite, myonécrose; dans le cas de l'HS, leur présence doit être systématiquement considérée; elle devient « évidente » en cas d'odeur nauséabonde des exsudats. L'absence de culture positive en dépit d'une flore abondante à l'examen direct est un argument fort en faveur de leur responsabilité: « pus stérile ».

Au total, une infection dominée par les SCN et les anaérobies, polymicrobienne comme le sont souvent les infections à anaérobies.

Caractéristiques cliniques de « l'infection » de l'hidradénite suppurée (HS)

Les lésions élémentaires de l'HS sont :

- des nodules inflammatoires douloureux, de un à plusieurs centimètres de diamètre, survenant de façon aiguë ou progressive, souvent précédés de signes prémonitoires que le patient connaît et qui peuvent être d'une grande importance pour commencer un traitement « abortif ». La durée d'évolution de ces nodules est de cinq à 15 jours; plus de la moitié d'entre eux évoluent vers l'abcédation [11]. On peut observer des nodules froids, non douloureux, restes de nodules chauds en voie de résorption ou au contraire lésions préalables destinées à devenir

inflammatoires; on ne les prend pas en compte pour apprécier la sévérité;

- des abcès, fermés puis ouverts, spontanément ou chirurgicalement, se tarissant progressivement ou formant un point de suppuration chronique;
- des fistules ou « sinus » formant un trajet intra- ou sous-cutané reliant plusieurs lésions suppuratives;
- des cicatrices hypertrophiques « en cordes », spécifiques de cette affection;
- plus rarement, des bourgeons charnus, un pyoderma gangrenosum...;
- d'autres lésions sont séquellaires : comédons ouverts.

La maladie est essentiellement faite de poussées douloureuses et, le plus souvent, suppuratives. Ces poussées surviennent soit sur un fond continu — c'est les cas dans les grades élevés, Hurley III et II sévère — soit à partir d'une situation asymptomatique, définissant ainsi une forme intermittente. La durée des périodes asymptomatiques, de quelques semaines à plusieurs mois, rend compte de la grande variabilité de la gravité de l'HS.

Deux particularités sont très spécifiques de l'infection de l'HS. Les adénopathies que l'on s'attendrait à trouver à proximité des foyers de la maladie sont constamment absentes [12]. En outre, les infections aiguës à pyogènes, notamment *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus pyogenes*, que l'on s'attendrait à observer avec une certaine fréquence compte tenu de l'existence de portes d'entrée permanentes, sont extrêmement rares.

Au total, les tableaux cliniques sont variés; il apparaît vain de proposer un traitement de l'HS ou même un traitement antibiotique de l'HS: à la variété des tableaux cliniques doit correspondre une panoplie de traitements possibles et une stratégie à long terme définie conjointement avec le patient. En effet, la prise en compte toujours nécessaire des désirs du patient devient particulièrement importante dans le cas de cette affection chronique perturbant gravement la qualité de vie.

Instruments d'évaluation et de suivi de l'évolution

La valeur des divers instruments utilisés n'est pas l'objet du présent article. La quête d'un instrument « universel » pouvant servir dans toutes les situations cliniques et pour mesurer les effets de tous les types de traitement est vouée à l'échec compte tenu de l'étendue du spectre de gravité. Les principaux instruments sont brièvement rappelés ci-dessous.

Un score « statique » : la classification de Hurley [13]

Le score de Hurley sert à classer, assez grossièrement, l'importance de chacune des atteintes dans les localisations classiques, mais il ne tient pas compte de l'évolutivité et ne peut servir de critère d'efficacité dans des études thérapeutiques (Tableau 2). En effet, il ne définit pas des stades de la maladie au sens où un « Hurley I » évoluerait vers un « Hurley II » et ainsi de suite, et pourrait régresser de même. Au contraire, l'observation clinique montre une remarquable

Tableau 2 Classification de Hurley.

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

stabilité: les formes les plus graves l'ont été d'emblée et les formes mineures le restent tout au long de l'évolution. Les effets du traitement ne peuvent donc guère se juger sur une régression d'un « Hurley III » vers un « Hurley II », bien improbable du fait de la présence de cicatrices fibreuses « en corde » peu sensibles au traitement médical et de trajets fistuleux épidermisés sources de poussées ultérieures.

Le concept de rémission complète

Plusieurs études [14,15] ont utilisé la « rémission complète » comme critère d'efficacité en la définissant comme la disparition de tous les phénomènes inflammatoires et suppuratifs, voire même des cicatrices hypertrophiques « en corde » pour Join-Lambert et al. [14]. La persistance des trajets fistuleux épidermisés, sources de poussées ultérieures souvent précoces, et la faible sensibilité des cicatrices hypertrophiques au traitement médical rendent l'utilisation de ce concept peu intéressante, même s'il est formellement exact.

Les « scores d'évolutivité »

Le caractère évolutif et/ou inflammatoire est un élément fondamental de la maladie du fait des douleurs, de la suppuration et surtout de la fréquence plus ou moins grande des poussées. Divers instruments ont été utilisés. Un score global fondé sur le nombre total de lésions douloureuses et suppuratives peut servir à évaluer un traitement purement médical [16]. L'approche médico-chirurgicale nécessite quant à elle un instrument détaillant mieux les zones atteintes et le type de lésions existantes, à l'instar du score de Sartorius et de ses variantes [17,18]. Un « score douleur », avec évaluation de l'intensité douloureuse sur une échelle verbale ou analogique visuelle et du nombre de jours douloureux durant le mois précédent, ainsi qu'un « score suppuration » construit de la même manière, ont montré une bonne corrélation au score de Sartorius dans une étude [19].

Particularités de l'antibiothérapie dans l'hidradénite suppurée (HS)

Dans cette maladie chronique, non primitivement infectieuse mais lourdement infectée, les traitements sont obligatoirement prolongés, à l'opposé des règles de prescription habituelles qui évitent les traitements longs, lesquels font courir des risques d'effets secondaires toxiques, de déséquilibre des flores microbiennes et de sélection de souches résistantes [20,21]. Ces risques sont minimisés par le caractère de la population traitée : adultes

jeunes, « bien portants », sans déficit immunitaire, sans tare viscérale et ambulatoires non soumis aux contaminations nosocomiales. Ces risques ne sont cependant pas absents : les colites à *Clostridium difficile* sont, certes, extrêmement rares mais les patients doivent être prévenus de leur possibilité et apprendre à faire la différence entre une diarrhée banale sous antibiotiques et cette redoutable complication ; les infections à *Candida albicans*, vulvo-vaginites essentiellement, ne sont pas rares mais elles sont gérables. Les risques de sélection de souches résistantes existent ; ils expliquent certains échecs secondaires et posent la question d'un changement systématique d'antibiotiques à intervalles réguliers, attitude non validée. Les risques de dissémination communautaire de souches résistantes existent certainement ; ils ne sont pas aujourd'hui documentés. La balance de ces risques avec les bénéfices attendus de l'antibiothérapie doit être prise en compte ; elle paraît positive vu la sévérité des répercussions sur la vie des sujets atteints.

Les traitements par voie parentérale, a fortiori par voie veineuse, sont l'exception chez des sujets ambulatoires. La ceftriaxone [14] et même l'ertapenem [22] par voie veineuse après pose d'un cathéter ont été utilisés en traitement initial de formes graves ; cela ne peut être que des indications d'exception. Les traitements locaux sont peu ou pas efficaces, la lésion initiale — nodule ou abcès — étant située profondément, dans l'hypoderme. Un essai réalisé en 1983, comparant la clindamycine topique à son excipient en double insu pendant trois mois chez 27 patients [23], montrait une amélioration significative sur les pustules, lésions superficielles accompagnant fréquemment les lésions d'HS, mais pas sur les nodules ni sur les abcès ; le score global associant ces trois types de lésions était significativement différent de celui du placebo. Ce résultat n'incite pas à un usage régulier des antibiotiques topiques. La mupirocine et l'acide fusidique sont cependant régulièrement utilisés sans que leur intérêt ait été évalué. L'administration per os est donc privilégiée. Le prescripteur doit connaître les limites de biodisponibilité de certains agents, expliquant des déconvenues (oxacilline, cloxacilline, synergistines).

Pour les raisons exposées ci-dessus, des prélèvements bactériologiques représentatifs sont de réalisation difficile ; l'antibiothérapie est donc habituellement probabiliste ; l'échec primaire, et surtout secondaire, par résistance constitutionnelle ou acquise, est possible. Il fait discuter l'indication de prélèvements profonds aux résultats aléatoires, ou une modification, toujours probabiliste, des antibiotiques utilisés ; cette antibiothérapie probabiliste vise principalement deux populations bactériennes : dans les épisodes aigus, essentiellement les SCN ; dans le traitement « de fond », les anaérobies et les SCN.

L'activité anti-inflammatoire et immunomodulatrice des antibiotiques pourrait jouer un rôle dans l'HS. Certains antibiotiques à activité intracellulaire, particulièrement les macrolides, sont doués de propriétés anti-inflammatoires et immunomodulatrices [24–26]. Le terme d'immunomodulation est compris comme étant un effet de retour à la normale d'un état d'hyper-immunité et/ou d'hyper-inflammation, sans altération des réactions immunitaires ou inflammatoires normales [27]. Cet effet, indépendant de l'activité antibactérienne, doit pour faire la preuve de sa réalité in vivo, s'exercer de façon non linéaire,

à des concentrations inférieures à la concentration minimale inhibitrice et/ou au cours d'infections à germes non sensibles à l'antibiotique considéré. Des antibiotiques utilisés au cours de l'HS, autres que les macrolides, ont une activité anti-inflammatoire reconnue, au moins in vitro : cyclines, rifampicine, sulfones et surtout fluoroquinolones [28]. Cet effet est principalement lié à une interférence avec l'activité phagocytaire et la production de cytokines. L'extrême complexité et la variété des mécanismes en cause contribuent à la persistance d'interrogations sur la pertinence clinique de ces effets. Ceux-ci ont été démontrés in vivo dans certaines affections respiratoires, mais on reste incertain quant à la participation de ces propriétés dans de nombreux autres secteurs de la pathologie [26]. Dans l'HS, il a été suggéré que l'effet anti-inflammatoire pourrait avoir un rôle important dans l'activité des antibiotiques utilisés, dont nous avons vu que plusieurs possèdent ces propriétés. Cependant, l'efficacité clinique de certaines bêta-lactamines (ceftriaxone, ertapenem), dont l'activité anti-inflammatoire et immunomodulatrice paraît négligeable, est un fort argument contre cette thèse.

Les antibiotiques actifs contre les staphylocoques coagulase négatifs (SCN) [8,29]

Les SCN communautaires présents dans les lésions d'HS sont habituellement sensibles à de nombreuses classes d'antibiotiques :

- bêta-lactamines éventuellement associées à un inhibiteur de bêta-lactamase (amoxicilline + acide clavulanique) ;
- macrolides, lincomycines (clindamycine) et streptogramines (pristinamycine, avec les réserves sur sa biodisponibilité) ;
- fluoroquinolones (bonne activité bactéricide, bonne diffusion tissulaire et excellente biodisponibilité permettant leur utilisation per os, mais avec une forte capacité à sélectionner des mutants résistants) ;
- rifampicine (très active, mais à ne pas utiliser en monothérapie du fait de la fréquence des résistances induites par mutation chromosomique) ;
- acide fusidique, également contre-indiqué en monothérapie ;
- cyclines ;
- cotrimoxazole, peu bactéricide et grevé d'effets secondaires potentiellement graves (Tableau 3).

Les pénicillines M et les céphalosporines de première génération, peu efficaces per os, les aminosides, les glycopeptides et la fosfomycine ne peuvent être envisagées en routine dans l'HS.

Les antibiotiques actifs sur les anaérobies [30,31]

Classiquement, les anaérobies « sus-diaphragmatiques » étaient sensibles aux pénicillines alors que les « sous-diaphragmatiques », où était souvent présent *Bacteroides fragilis*, nécessitaient d'autres antibiotiques, ce germe étant naturellement producteur de bêta-lactamase (Tableau 4). La situation a changé avec l'apparition de

Tableau 3 Antibiotiques utilisés dans l'hidradénite suppurée contre les staphylocoques coagulase négatif.

Classe	Antibiotique	Voie	Commentaire
β lactamines	Amoxicicilline + acide clavulanique	PO	Traitement d'urgence
	Ceftriaxone	SC, IM, IV	Traitement d'exception
	Ertapenem	IV	Traitement d'exception
Macrolides	Érythromycine	PO	Traitement d'entretien
	Azithromycine	PO	Traitement d'entretien
	Clarithromycine	PO	Traitement d'entretien
	Roxithromycine	PO	Traitement d'entretien
Acide fusidique	Acide fusidique	PO	En association
Lincosamides	Clindamycine	PO	Actif sur anaérobies
	Lincomycine	PO	Actif sur anaérobies
Fluoroquinolones	Moxifloxacine	PO	En association
	Ciprofloxacine	PO	En association
Rifampicine	Rifampicine	PO	En association

PO : per os ; IM : intramusculaire ; IV : intraveineux.

souches sécrétant des bêta-lactamases à « tous les étages ». Les agents, habituellement actifs — et facilement utilisables dans le cas de l'HS — sont :

- les nitro-imidazolés, essentiellement le métronidazole : très actif sur la majorité des anaérobies, inactif sur les bacilles à Gram positif (*Propionibacterium*, *Actinomyces*) et les aérobies. Sa toxicité neurologique doit faire limiter la durée de traitement à un maximum de six semaines ;
- la clindamycine, très active sur les anaérobies avec cependant des souches résistantes de *Bacteroides fragilis* et de *Clostridium* ;
- l'association amoxicilline–acide clavulanique.

Les agents moins régulièrement actifs sont les cyclines, les macrolides et la rifampicine.

Les agents habituellement non actifs sont les fluoroquinolones, à l'exception des « nouvelles fluoroquinolones », en particulier la moxifloxacine, active sur un certain

nombre d'anaérobies (*Fusobacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Prevotella spp.*) et le cotrimoxazole.

Stratégies antibiotiques en fonction de la situation clinique

Il est nécessaire de se souvenir que la moitié des patients étant en surpoids, ou obèses, les posologies doivent être adaptées ; beaucoup d'échecs sont à imputer à des doses insuffisantes (Tableau 5).

Formes intermittentes

Elles sont marquées par des épisodes de nodules douloureux apparaissant de façon aiguë et évoluant fréquemment vers l'abcédation, dont la rançon est trop souvent la prise en charge aux urgences hospitalières avec incision (souvent

Tableau 4 Antibiotiques utilisés dans l'hidradénite suppurée contre les anaérobies.

Classe	Antibiotique	Voie	Commentaire
Nitro-imidazolés	Métronidazole	PO	Très actif, toxicité nerveuse
Lincosamides	Clindamycine	PO	
	Lincomycine	PO	
Lactamines	Amoxicicilline + acide clavulanique	PO	
	Ceftriaxone	IM, IV	Traitement d'exception
	Ertapenem	IV	Traitement d'exception
Fluoroquinolones	Moxifloxacine	PO	
	Antibiotiques non régulièrement actifs		
	Rifampicine ; cyclines ; macrolides		Utilisés en association
	Antibiotiques habituellement non actifs		
	Cotrimoxazole ; fluoroquinolones (sauf moxifloxacine)		

PO : per os ; IM : intramusculaire ; IV : intraveineux.

Tableau 5 Principales indications thérapeutiques des antibiotiques dans l'hidradénite suppurée.

Situation clinique	Indication	Alternatives
Formes intermittentes	Amoxicilline + acide clavulanique (traitement « abortif d'urgence »)	Clindamycine, Cotrimoxazole
Formes continues « mineures » Formes intermittentes à épisodes rapprochés	Cyclines + traitement « abortif d'urgence »	Macrolides
Formes continues majeures hautement inflammatoires	Rifampicine + Clindamycine	Rifampicine + Moxifloxacine + Métronidazole
Traitement d'entretien	Cyclines + traitement « abortif d'urgence »	Macrolides

sans anesthésie) et méchage prolongé, le plus souvent un supplice [32]. L'alternative est celle d'une antibiothérapie très précoce (les patients connaissent souvent les signes prémonitoires d'une poussée) et à dose de charge initiale : traitement « abortif d'urgence ». Cela suppose que le patient ait sur lui le médicament prescrit et sache l'utiliser à bon escient, c'est-à-dire ait un niveau de compréhension et d'investissement suffisants. L'antibiotique doit être efficace sur les SCN mais simultanément avoir un spectre assez large ; l'association amoxicilline-acide clavulanique est utilisée en « dose de charge » : 2 à 3 g pour 60 kg (4 g pour 120 kg) en prise unique immédiate, suivie de la même dose répartie dans la journée pendant cinq jours. D'autres antibiotiques peuvent être utilisés selon le même schéma, clindamycine ou cotrimoxazole si une utilisation antérieure garantit l'absence de risque de type nécrose épidermique toxique. La pristinamycine donne généralement des résultats décevants, peut-être en rapport avec une biodisponibilité insuffisante. Cette modalité d'utilisation des antibiotiques obtient l'« avortement » de la poussée dans plus de la moitié des cas et une atténuation de la symptomatologie chez la plupart des autres ; l'échec complet conduisant à l'incision est rare. Bien entendu, cela n'a d'intérêt que chez les patients ayant des poussées espacées de plusieurs mois ; chez ceux qui ont une poussée mensuelle, l'option thérapeutique est celle des formes continues. Cette option thérapeutique n'a fait l'objet d'aucune publication ; elle est couramment pratiquée par l'auteur qui estime son succès à 80 % (données d'interrogatoire).

Formes continues « mineures »

Elles correspondent à des grades I ou des grades II limités de Hurley. Le qualificatif de « mineure » serait très mal accepté des patients qui souffrent d'une situation insupportable : la répétition des épisodes douloureux violents survient sur un fond de lésions moyennement douloureuses et fréquemment suintantes ou suppurantes. La prise en charge s'effectue en combinant deux traitements : l'un, continu par une cycline ou un macrolide — à dose thérapeutique — dont le but est d'apaiser ou de supprimer la symptomatologie permanente, ainsi que de réduire la fréquence et l'intensité des épisodes intenses ; l'autre, identique à celui des formes intermittentes, doit contrecarrer les poussées aiguës survenant

malgré le traitement continu. Une telle attitude ne peut s'envisager que pour une fréquence des poussées inférieure à une fois tous les deux mois.

Formes continues majeures hautement inflammatoires

Elles correspondent à des grades II ou III de Hurley, plus rarement à des grades I à lésions profuses. Le traitement vise les deux populations bactériennes prédominantes et associe deux (ou plus) antibiotiques. Les plus fréquemment utilisés sont la rifampicine et la clindamycine en association : cette association a fait l'objet de plusieurs publications de séries rétrospectives entre 2006 et 2009 [15,33,34]. Ces publications ont constitué la première démonstration qu'une amélioration notable pouvait être obtenue par une antibiothérapie. La posologie était de 600 mg/jour pour chacun des deux antibiotiques et la durée de traitement de dix semaines. Le traitement est parvenu à « éteindre » complètement la maladie dans un nombre limité de cas : huit sur 14 [33], 16 sur 34 [15], huit sur 70 [34]. Les comparaisons sont impossibles étant donné l'absence de définition commune des critères d'entrée et des critères de jugement. Les effets secondaires digestifs, diarrhée principalement, avaient conduit à arrêter le traitement dans respectivement quatre cas sur 14, neuf sur 34 et huit sur 70.

Une étude rétrospective de 28 patients en 2011 [14] a utilisé un autre schéma : rifampicine 10 mg/kg par jour ; moxifloxacine 400 mg/jour ; métronidazole 500 mg × 3/jour pendant six semaines. Les durées de traitement allaient de un à 12 mois en fonction du grade de Hurley. Une « rémission complète » était obtenue chez tous les patients au grade I de Hurley, 8/10 au grade II et 2/12 au grade III. Il y a eu six arrêts de traitement, dont quatre pour tendinite. Les conclusions pratiques à tirer de ces études sont les suivantes :

- la posologie doit être modulée en fonction du poids ; compte tenu du nombre de patients en surpoids ou obèses (≈ 50 %), les doses journalières peuvent atteindre 1200 mg pour la rifampicine (en deux prises) et la clindamycine ;
- la durée du traitement ne doit pas être fixée à l'avance ; celui-ci doit être poursuivi tant qu'une amélioration est possible, c'est-à-dire tant que des lésions inflammatoires sont présentes ; des prolongations au delà d'un an, au vu d'une amélioration qui se poursuivait ou de l'impossibilité

de recourir à une exérèse large, ont été effectuées sans inconvénient majeur (expérience personnelle et communications orales ; voir aussi Join-Lambert [14]) ;

- l'adjonction de métronidazole constitue indiscutablement un « plus » chaque fois que les anaérobies sont suspectés de jouer un rôle important : localisation basse, Hurley III, odeur nauséabonde ;
- le remplacement de la clindamycine par la moxifloxacine peut être envisagé lorsqu'un échec du premier traitement est constaté — essentiellement un échec secondaire après amélioration initiale — sans qu'une cause chirurgicale l'explique. Ses risques d'effets secondaires sont cependant plus importants.

Le but de ce traitement est d'obtenir un contrôle des manifestations inflammatoires/infectieuses ou de les diminuer très fortement ; on peut alors passer à un traitement d'entretien. Certains patients qui conservent des lésions suppuratives localisées — Hurley grade II — peuvent bénéficier d'exérèses limitées ou de traitement par le laser NdYag. Dans les cas où des exérèses larges sont, de toute façon, indispensables — Hurley III — on opère sur des lésions « refroidies » et mieux circonscrites grâce à l'antibiothérapie.

Traitement d'entretien

L'HS — maladie de Verneuil — est une maladie chronique ; l'obtention d'une rémission complète stable et prolongée est un événement heureux mais exceptionnel ; rien ne permet de prévoir la date à laquelle la maladie s'arrêtera : en règle à la ménopause chez la femme, souvent avant, mais parfois après ; chez l'homme, une évolutivité persistante au delà de 70 ans est, sinon courante, du moins possible même si un arrêt d'évolution vers 40 ou 50 ans n'est pas rare.

Dans ces conditions, l'attente sans traitement de la rechute — quasi obligatoire — n'est raisonnable que dans les formes intermittentes à poussées rares. Une telle attitude ne paraît pas très « responsable » dans les autres variétés de la maladie. Ce traitement d'entretien doit faire l'objet d'une discussion approfondie avec le patient et d'une approbation explicite, les problèmes d'observance étant évidemment au premier plan. Techniquement, c'est le traitement des formes intermittentes qui est utilisé : cyclines à doses thérapeutiques (et non à doses anti-acnéiques) ; macrolides ; traitement « abortif d'urgence » par amoxicilline-acide clavulanique en cas de poussée. L'échec de cette stratégie fait rediscuter le traitement des formes continues et de leurs échecs.

Gestion des échecs

La gestion des échecs nécessite d'identifier leurs causes : on peut grossièrement les classer en deux : échec à solution chirurgicale, autrement dit échec par abstention ou par inadaptation du geste chirurgical qui aurait été nécessaire ; échec médical, autrement dit, échec par inadaptation primaire ou secondaire du traitement médical.

Échec « chirurgical »

La maladie crée des cavités et des trajets fistuleux qui sont source de reprises itératives du processus infectieux. Il peut arriver qu'un traitement antibiotique énergique et prolongé permette la fermeture définitive de ces lésions : ce sont les rémissions complètes durables parfois observées dans les Hurley II. Le plus souvent, la reprise du processus inflammatoire-infectieux s'observe dans les semaines ou les mois qui ont suivi l'apparente « guérison » de la lésion. Il est alors essentiel d'identifier les rechutes survenant constamment à la même place et celles survenant « au hasard » ; dans le second cas, c'est un échec médical qui demande une modification du traitement, dans le premier c'est une indication opératoire formelle et l'obstination à traiter médicalement est une faute.

Échec « médical »

L'absence d'amélioration initiale ou l'arrêt d'une amélioration initiale, lorsque l'indication a été bien posée et qu'il ne s'agit pas d'une indication chirurgicale méconnue (l'examen détaillé de ce que sont les bonnes indications chirurgicales et de ce qu'est la bonne chronologie des deux approches est au-delà des visées de cet article), pose la question d'un changement de traitement. Le changement d'antibiotiques, après vérification des posologies et de l'observance, éventuellement après des prélèvements bactériologiques profonds, si l'on est en mesure de les réaliser de façon satisfaisante, est la première étape ; nous en avons vu les principes. L'échec global des antibiotiques — à condition que les règles de la stratégie exposée ci-dessus aient été respectées — conduit à envisager d'autres médicaments : les sulfones, qui ont une activité antibiotique et anti-inflammatoire, décevantes dans une étude récente [35] et dont les effets secondaires sont redoutables et, en grande partie, imprévisibles ; l'acitrétine, dont l'action encore peu documentée est à long terme et pourrait être prometteuse [36] ; les anti-TNF, qui ne sont pas les drogues miracle que certains attendaient, dont l'efficacité semble être modérée et dont les effets secondaires et les modalités médico-sociales d'utilisation sont dissuasifs ; ils sont des traitements de deuxième ou troisième intention [37,38].

Gestion des risques

Les effets secondaires des antibiotiques utilisés sont connus et répertoriés. Le caractère prolongé des traitements aggrave certains d'entre eux ; nous avons déjà envisagé les problèmes posés par la sélection et la dissémination de souches résistantes. Les risques les plus fréquents sont ceux des interactions médicamenteuses de la rifampicine, en particulier ceux liés à la diminution d'efficacité de la contraception hormonale ; les risques tendineux des fluoroquinolones ; les photosensibilisations des cyclines — minimisés par l'utilisation de la lymécycline de préférence à la doxycycline en cas d'exposition solaire ; les photosensibilisations des fluoroquinolones. Le prescripteur et le patient doivent être conscients du fait qu'une utilisation prolongée des antibiotiques n'est pas anodine et doit faire l'objet d'une surveillance.

Conclusion

Les antibiotiques sont actuellement le meilleur et le plus utilisé des traitements médicaux de l'HS. Ils n'ont pas fait l'objet d'études de bon niveau et sont utilisés de façon très empirique. Un certain nombre de règles pratiques tirées de l'expérience clinique, des connaissances accumulées sur la bactériologie de l'HS et les propriétés et règles d'utilisation des antibiotiques permettent une optimisation de leur efficacité et devrait aider à préciser leur place dans une stratégie médico-chirurgicale de prise en charge des patient(e)s souffrant d'HS — maladie de Verneuil.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Remerciements

Christian Brun-Buisson et Florence Poli, qui ont relu et corrigé le manuscrit.

Références

- [1] Hay RJ, Adriaans BM. Bacterial infections. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, editors. *Rook's textbook of dermatology*. Oxford: Blackwell Science; 2004.
- [2] Oprica C, Nord CE. Bacteriology of Hidradenitis suppurativa. In: Jemec GBE, Revuz J, Leyden J, editors. *Hidradenitis suppurativa*. Berlin, Germany: Springer Verlag publisher; 2006. p. 86–94.
- [3] 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;140:90–5.
- [4] Jemec GB, Faber M, Gutschik E, Wendelboe P. The bacteriology of hidradenitis suppurativa. *Dermatology* 1996;193:203–6.
- [5] Hight AS, Warren RE, Staughton RC, Roberts SOB. *Streptococcus millieri* causing treatable infection in perineal Hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 1980;103:375–82.
- [6] Sartorius K, Killasli H, Oprica C, Sullivan A, Lapins J. Bacteriology of Hidradenitis suppurativa exacerbations and deep tissue cultures obtained during carbon dioxide laser treatment. *Br J Dermatol* 2012;166:879–83.
- [7] Guet-Revillet H, Poirée S, Coignard-Biehler H, Lécuyer H, Jais J-P, Lortholary O, et al. Microbiologie de l'hidrosadénite suppurée : une étude sur 102 lésions. Communication aux Journées dermatologiques de Paris 6–10 décembre 2011;C112.
- [8] Frank KL, Pozo JL, Patel R. From clinical microbiology to infection pathogenesis: how daring to be different works for *Staphylococcus lugdunensis*. *Clin Microbiol Rev* 2008;21:111–33.
- [9] Filloux A, Vallet I. Biofilm : mise en place et organisation d'une communauté bactérienne. *Med Sci* 2003;19:77–83.
- [10] Kathju S, Lasko LA, Stoodley P. Considering Hidradenitis suppurativa as a bacterial biofilm disease. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2012, <http://dx.doi.org/10.1111/j>.
- [11] von der Werth JM, Jemec GB. Morbidity in patients with Hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2001;144:809–13.
- [12] Wortsman X, Revuz J, Jemec GB. Lymph nodes in Hidradenitis suppurativa. *Dermatology* 2009;219:22–4.
- [13] Hurley HJ. Axillary hyperhidrosis, apocrine bromhidrosis, hidradenitis suppurativa and familial benign pemphigus: surgical approach. In: Roenigk RK, Roenigk HH, editors. *Dermatologic surgery*. New York: Marcel Dekker; 1989. p. 729–39.
- [14] Join-Lambert O, Coignard H, Jais JP, Guet-Revillet H, Poirée S, Freitag S, et al. Efficacy of rifampin-moxifloxacin-métronidazole combination therapy in hidradenitis suppurativa. *Dermatology* 2011;222:49–58.
- [15] Hessel H, van der Zee1, Boer J, Prens EP, Jemec GB. The effect of combined treatment with oral clindamycin and oral rifampicin in patients with hidradenitis suppurativa. *Dermatology* 2009;219:143–7.
- [16] Adams DR, Yankura JA, Fogelberg AC, Anderson BE. Treatment of Hidradenitis suppurativa with etanercept injection. *Arch Dermatol* 2010;146:501–4.
- [17] Revuz J. Modifications et mode d'emploi du score de Sartorius pour évaluer la gravité de l'hidradénite suppurée. *Ann Dermatol Venerol* 2007;134:173–80.
- [18] Sartorius K, Emtestam L, Jemec GB, Lapins J. Objective scoring of hidradenitis suppurativa reflecting the role of tobacco smoking and obesity. *Br J Dermatol* 2009;161:831–9.
- [19] Canoui-Poitrine F, Revuz J, Wolkenstein P, Viallette C, Gabison G, Pouget F, et al. Clinical characteristics of a series of 302 French patients suffering from Hidradenitis suppurativa, with an analysis of factors associated with disease severity. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:51–7.
- [20] Dancer SJ. How antibiotics can make us sick: the less obvious adverse effects of antimicrobial chemotherapy. *Lancet Infect Dis* 2004;4:611–9.
- [21] Høiby N, Jarløv JO, Kemp M, Tvede M, Bangsborg JM, Kjerulf A, et al. Excretion of ciprofloxacin in sweat and multiresistant *Staphylococcus epidermidis*. *Lancet* 1997;349:167–9.
- [22] Join-Lambert O, Coignard-Biehler H, Poirée S, Jais JP, Guet-Revillet H, Lortholary O, et al. Efficacité de l'ertapénème (1 g/j) en traitement d'attaque dans l'hidrosadénite suppurée sévère. Communication aux Journées dermatologiques de Paris 6–10 décembre 2011;C 113.
- [23] Clemmensen OJ. Topical treatment of hidradenitis suppurativa with clindamycin. *Int J Dermatol* 1983;22:325–8.
- [24] Labro MT. Interference of antibacterial agents with phagocyte functions: immunomodulation or "immuno-fairy tales"? *Clin Microbiol Rev* 2000;13:615–50.
- [25] Altenburg J, de Graaff CS, van der Werf TS, Boersma WG. Immunomodulatory effects of macrolide antibiotics – part 1: biological mechanisms. *Respiration* 2011;81:67–74.
- [26] Altenburg J, de Graaff CS, van der Werf TS, Boersma WG. Immunomodulatory effects of macrolide antibiotics – part 2: advantages and disadvantages of long-term, low-dose macrolide therapy. *Respiration* 2011;81:75–87.
- [27] Kanoh S, Rubin BK. Mechanisms of action and clinical application of macrolides as immunomodulatory medications. *Clin Microbiol Rev* 2010;23:590–615.
- [28] Dalhoff A, Shalit I. Immunomodulatory effects of quinolones. *Lancet Infect Dis* 2003;3:359–71.
- [29] Bataud E, Potel G. Thérapeutique des infections à staphylocoques. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Maladies infectieuses, 8-007-B-10, 2006.
- [30] Reynes J. Infections à anaérobies. EMC (Elsevier Masson SAS), AKOS (Traité de Médecine), 4-1060, 1999.
- [31] Lafaix C, Fassin D, Haroche M. Infections causées par les anaérobies non sporulés. EMC (Elsevier Masson SAS), Maladies infectieuses, 8-038-H-10, 1981.
- [32] O'Malley GF, Dominici P, Giraldo P, Aguilera E, Verma M, Lares C, et al. Routine packing of simple cutaneous abscesses is painful and probably unnecessary. *Acad Emerg Med* 2009;16:470–3.

- [33] Mendonça CO, Griffiths CE. Clindamycin and rifampicin combination therapy for Hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2006;154:977–8.
- [34] Gener G, Canoui-Poitaine F, Revuz J, Faye O, Poli F, Gabison G, et al. Combination therapy with clindamycin and rifampicin for hidradenitis suppurativa: a series of 116 consecutive patients. *Dermatology* 2009;219:148–54.
- [35] Yazdanyar S, Boer J, Ingvarsson G, Szepletowski JC, Jemec GB. Dapsone therapy for hidradenitis suppurativa: a series of 24 patients. *Dermatology* 2011;222:342–6.
- [36] Boer J, Nazary M. Long-term results of acitretin therapy for hidradenitis suppurativa. Is acne inversa also a misnomer? *Br J Dermatol* 2011;164:170–5.
- [37] Revuz J. Hidradenitis suppurativa. *Presse Med* 2010;39:1254–64.
- [38] Brunasso AM, Delfino C, Massone C. Hidradenitis suppurativa: are tumour necrosis factor-alpha blockers the ultimate alternative? *Br J Dermatol* 2008;159:761–3.