

Traitement des infections à *Cutibacterium acnes* *Enquête de pratique*

Colin Deschamvres
CHU de Nantes
29/11/2019



Pourquoi cette problématique ?

Fréquente

6% - 10% des infections

Trampuz A, Piper KE, Jacobson MJ, et al. Sonication of Removed Hip and Knee Prostheses for Diagnosis of Infection. *N Engl J Med*. 2007;357(7):654-663.

Peu de données de thérapeutique

- Quelle molécule ?
- Mono ou bithérapie ?
- Quelle posologie ?
- Quelle durée ?
- Quelle voie d'administration ?

Recommandations



Cutibacterium acnes...

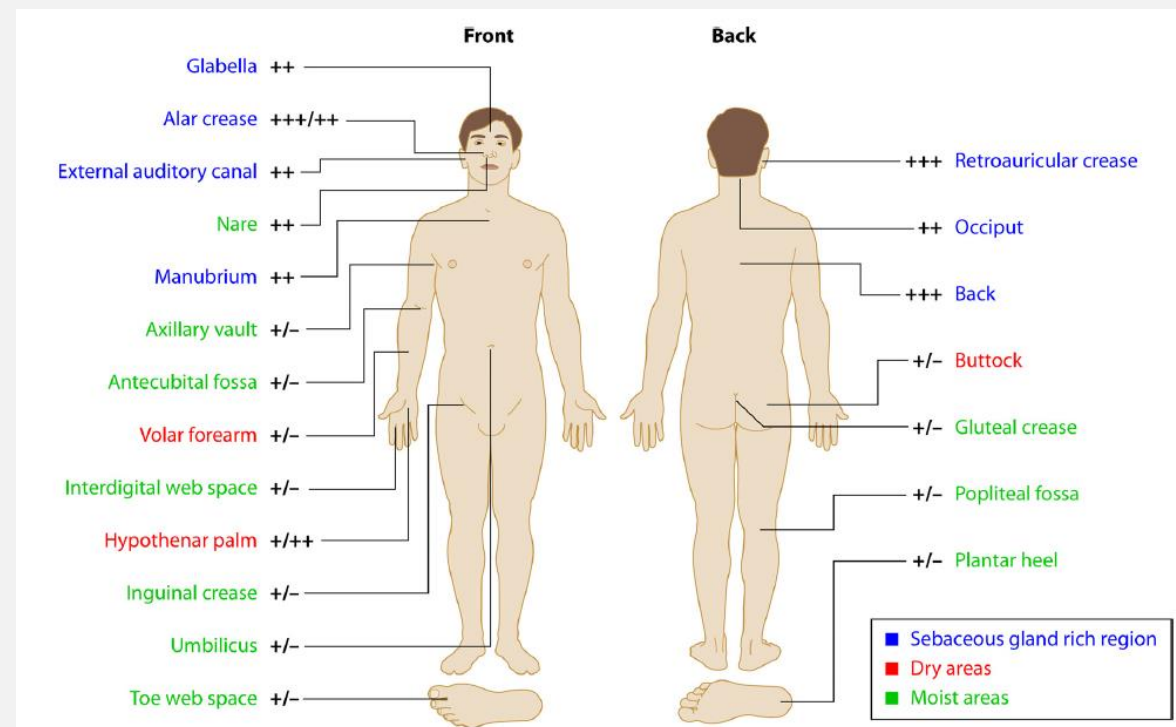
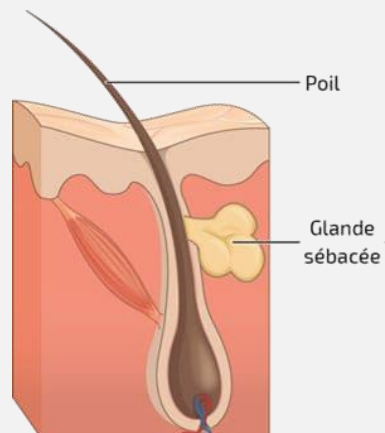
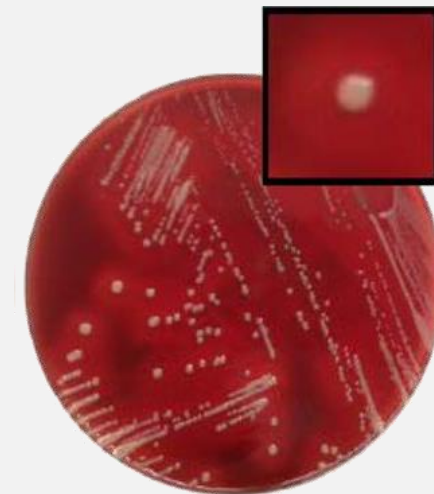
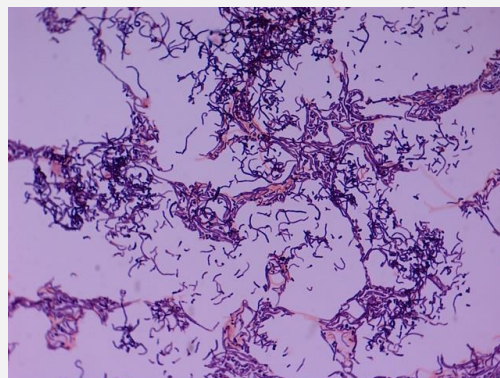
- Bacille Gram +
- Anaérobie, aéro-tolérant
- Culture lente

Commensale

- Peau
- Muqueuse

Pathogène

- Infection ostéo-articulaire
 - ✓ Epaule / rachis / autres
- Endocardite
- Sphère ORL





Cutibacterium acnes...

- Bacille Gram +
- Anaérobie, aéro-tolérant
- Culture lente

Commensale

- Peau
- Muqueuse

Pathogène

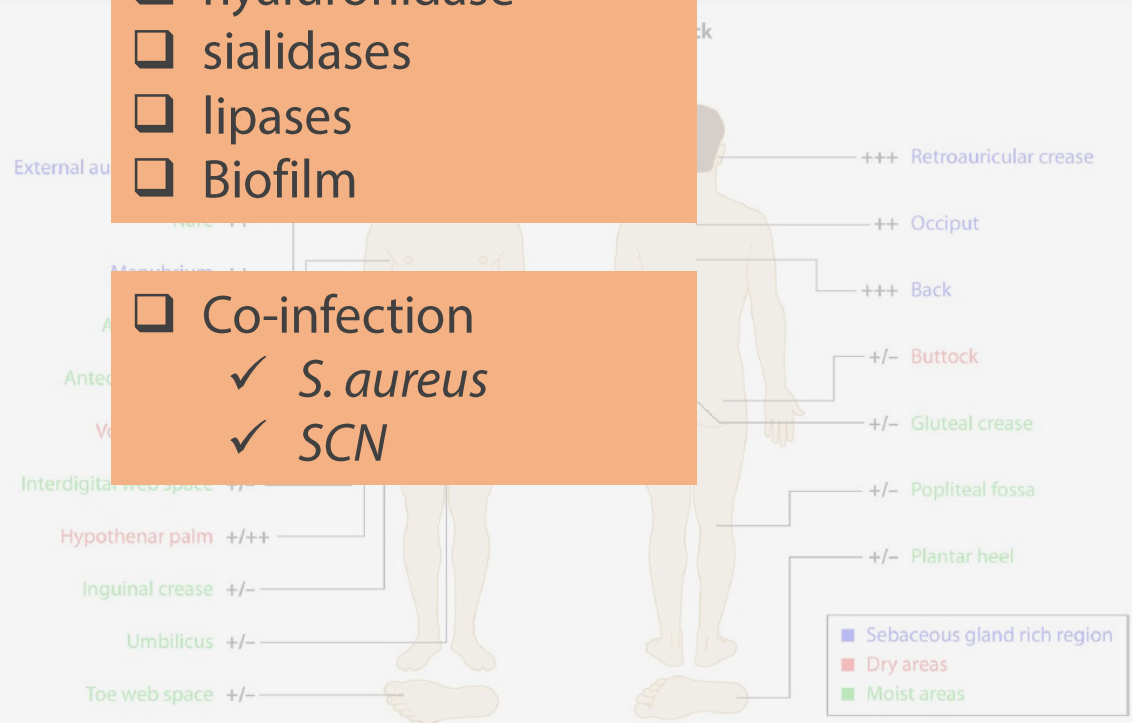
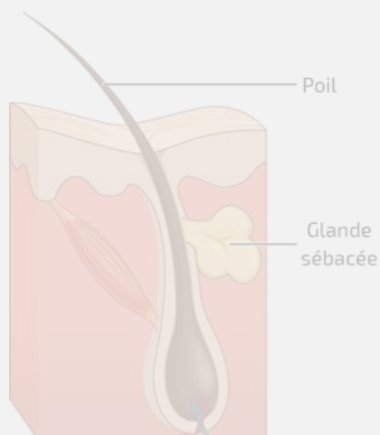
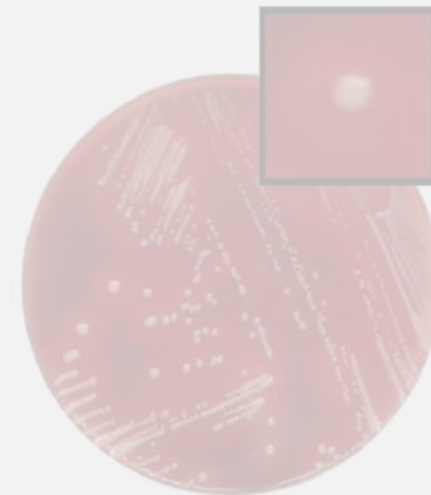
- Infection ostéo-articulaire
- Endocardite
- Sphère ORL

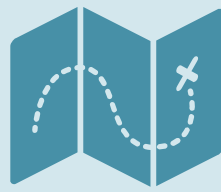


Facteur de virulence

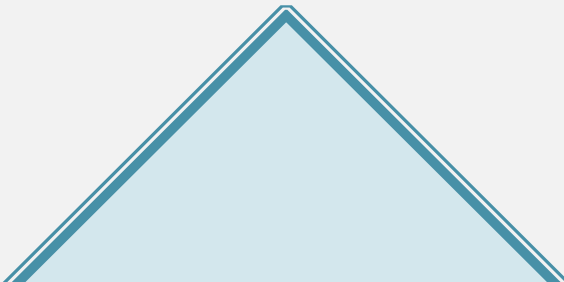
- hémolysine
- hyaluronidase
- sialidases
- lipases
- Biofilm

- Co-infection
 - ✓ *S. aureus*
 - ✓ SCN





Que sait-on ?





2013

Antimicrobial Susceptibility of *Propionibacterium acnes* Isolates from Shoulder Surgery



John K. Crane,^{a,c} Donald W. Hohman,^{b,c} Scott R. Nodzo,^{b,c} Thomas R. Duquin^{b,c}

- Unicentrique
- 28 souches *C. acnes*
- Prothèse d'épaule
- E-test

- Amox / Peni G
- C1G, C3G
- Moxifloxacin > Ciprofloxacin
- Résistance macrolide

TABLE 1 MICs of *P. acnes* strains

Antibiotic	MIC (mg/liter) for orthopedic isolates from the shoulder (<i>n</i> = 28)		CLSI breakpoint (mg/liter)	% of strains resistant
	MIC ₅₀	MIC ₉₀		
Amoxicillin	0.028	0.117	– ^a	–
Penicillin G	0.006	0.125	≤0.5	4
Cephalothin	0.047	0.094	–	–
Ceftriaxone	0.016	0.045	–	–
Clindamycin	0.032	8.5	≤2	7
Ciprofloxacin	0.25	0.5	–	–
Moxifloxacin	0.125	0.38	≤2	0
Ertapenem	0.032	0.141	≤4	0
Vancomycin	0.38	0.5	–	–
Linezolid	0.25	0.93	–	–

^a –, no interpretive standards from the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), and therefore, the percentage of resistant strains cannot be determined.



2014

Propionibacterium acnes, an emerging pathogen: From acne to implant-infections, from phylotype to resistance

Propionibacterium acnes, un pathogène émergent : de l'acné aux infections sur matériel, du phylotype à la résistance

G.G. Aubin^{a,b}, M.E. Portillo^c, A. Trampuz^d, S. Corvec^{a,*,b}

Médecine et
maladies infectieuses

- Emergence de la résistance
 - ✓ Macrolides (15,1%)
 - ✓ Tétracyclines (2,6%)
 - ✓ Rifampicine
 - ✓ Cotrimoxazole (RN)
- Importance du biofilm
 - ✓ Rôle de la Rifampicine ?

Table 3

Antibiotics to be tested and resistance mechanisms described.
Antibiotiques à tester et mécanismes de résistance décrits.

Antibiotic family	Resistance mechanism	References
β-lactams	Unknown	–
Fluoroquinolones	Unknown	–
Glycopeptides	Unknown	–
Lipopeptides	Unknown	–
Macrolides	Mutations in the 23S RNA gene or acquired <i>ermX</i> transposon	52–55
Tetracyclines	Mutations in the 16S RNA gene	54
Cotrimoxazole	Unknown	54
Rifampicin	Mutations in the <i>rpoB</i> gene	23
Linezolid	Unknown	–



2007

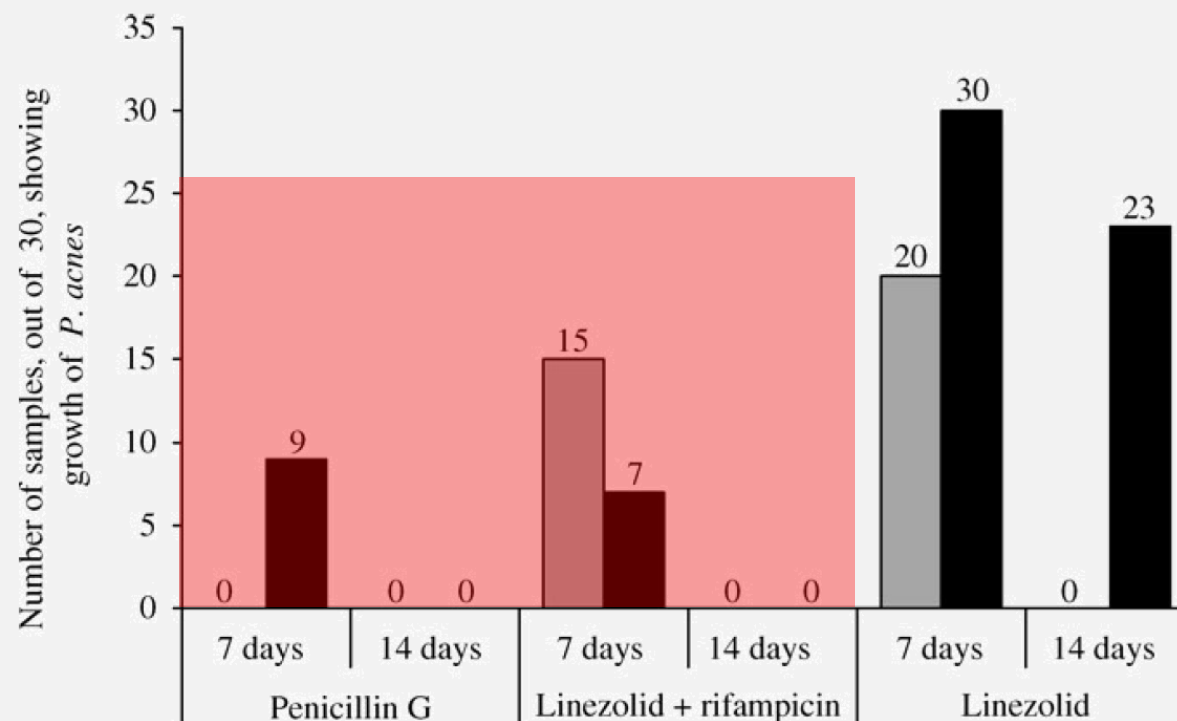
Antibiotics for the eradication of *Propionibacterium acnes* biofilms in surgical infection

JAC

Roger Bayston^{1*}, Bryar Nuradeen¹, Waheed Ashraf¹ and Brian J. C. Freeman²

- Eradication de biofilm *in vitro*
- Après 7 ou 14 jours de :
 - ✓ Pénicilline
 - ✓ Linezolide
 - ✓ Linezolide + Rifampicine
- Etude de la rechute à 9 jours

- Peni G > Line/Rif >> Line
- PeniG/Rif non testé





2012

Role of Rifampin against *Propionibacterium acnes* Biofilm *In Vitro* and in an Experimental Foreign-Body Infection Model

Ulrika Furustrand Tabin,^a Stéphane Corvec,^{a,b} Bertrand Betrisey,^a Werner Zimmerli,^c and Andrej Trampuz^a



□ Activité Rifampicine sur le biofilm *in vitro* & modèle animal

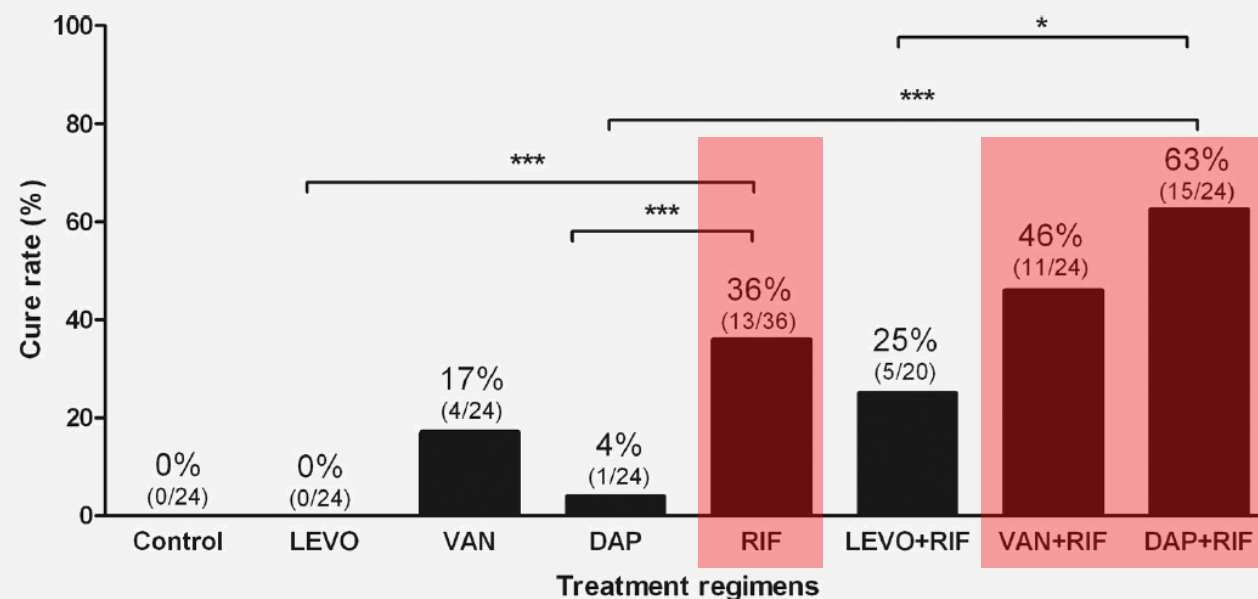
- ✓ Implantation cage infectée *C. acnes*
- ✓ Traitement de 4 jours
- ✓ Sacrifice à 5 jours

□ Rifampicine monothérapie 36% > VAN (17%)

□ RIF / DAP (36%) > RIF / VAN (46%)

□ Penicilline & Clindamycine non testée

- ✓ Mauvaise tolérance animale

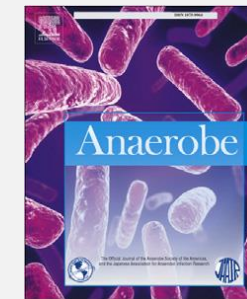




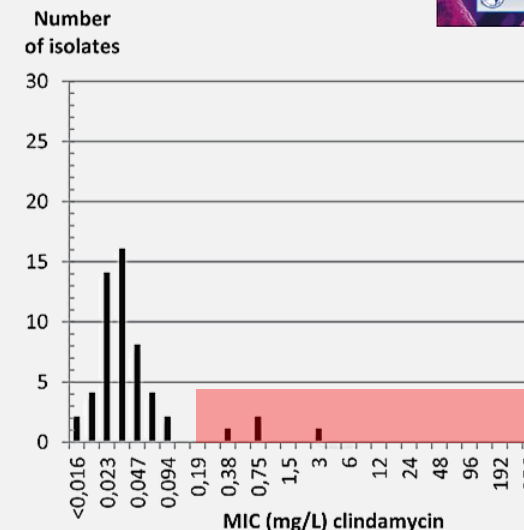
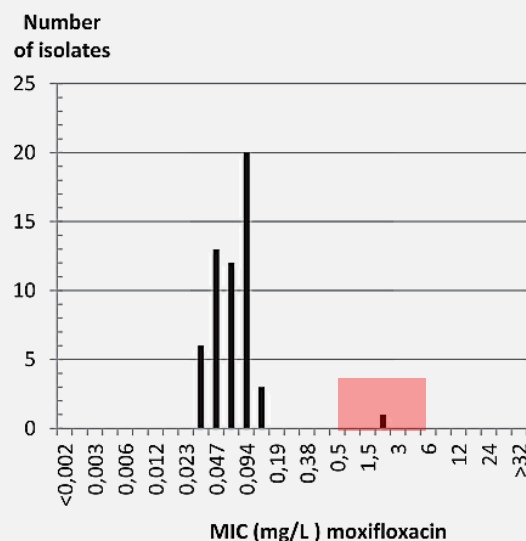
2015

Antibiotic susceptibility of *Propionibacterium acnes* isolated from orthopaedic implant-associated infections

Jasmine Khasseba^{a, b}, Bengt Hellmark^b, Sabina Davidsson^{a, c}, Magnus Unemo^b, Åsa Nilsson-Austinsson^{d, e}, Bo Söderquist^{a, *}



- 55 souches de *C. acnes*
- Hanche / genou / épaule
- E test
- Sensibilité aux antibiotiques
- Effets synergiques



- Résistance
 - ✓ 9% Clindamycine
 - ✓ 2% Moxifloxacine
- Synergie
 - ✓ Aucun
 - ✓ Additif 42% Rif/PeniG

Antimicrobial combination	Number (%) of isolates			
	Synergism	Additive	Indifference	Antagonism
RI+PG	0	23 (42%)	32 (58%)	0
RI+CM	0	0	55 (100%)	0
RI+MZ	0	13 (24%)	41 (75%)	1 (2%)
RI+FU	0	8 (15%)	44 (80%)	3 (5%)
RI+DC	0	4 (7%)	49 (89%)	2 (4%)
RI+MX	0	10 (18%)	44 (80%)	1 (2%)
RI+LZ	0	7 (13%)	46 (87%)	2 (4%)



2007

Propionibacterium acnes: An agent of prosthetic joint infection and colonization

Valérie Zeller ^{a,*}, Ali Ghorbani ^a, Christophe Strady ^b, Philippe Leonard ^a, Patrick Mamoudy ^a, Nicole Desplaces ^{a,c}

- Etude rétrospective descriptive n = 48
- Epaule, genou, hanche

- 92% de succès thérapeutique
 - ✓ 35/48 sous Rif/C1G ou Rif/Clinda

Table 4 Outcome of 48 patients with *P. acnes* PJI

Characteristic	Symptom-free interval		Total
	≤2 years	>2 years	
Follow-up >2 years			
No. of patients	37	11	48
Mean time, years	6.75 ± 4	4.75 ± 2.75	6 ± 4
Failure, n	3	1	4
Relapse	2	0	2
Reinfection	0	1	1
Resection arthroplasty	1	0	1
Successful outcome, n (%)	34 (92)	10 (91)	44 (92)

Comparisons between groups were not significant.

Characteristic	Symptom-free interval		Total
	≤2 years	>2 years	
Surgical treatment, n			
1-stage exchange arthroplasty	12	9	21
2-stage exchange arthroplasty	20	5	25
Débridement-synovectomy	2	1	3
Resection arthroplasty	1	0	1
Bone reconstruction, n	15 ^a	12 ^a	27
Intravenous antibiotics			
No. of patients	34	14	48
Treatment duration, weeks, mean	5 ± 2	5 ± 2	5 ± 2
Regimen, n			
Cefazolin + rifampin	14	10	24
Clindamycin + rifampin	8	3	11
Other	12	1	13
Oral antibiotics			
No. of patients	35	13	48
Treatment duration, weeks, mean	16 ± 12	20 ± 12	16 ± 8
Regimen, n			
Cefalexin + rifampin	14	9	23
Clindamycin + rifampin	7	3	10
Other	14	1	15

Means are reported ± SD.

^a p = 0.02; all other comparisons between groups were non-significant.





2015

Treatment of prosthetic joint infections due to *Propionibacterium*

Acta
Orthopaedica

Anouk M E Jacobs, Miranda L Van Hooff, Jacques F Meis, Fidel Vos & Jon H M Goosen

- Etude rétrospective n = 60
- Epaule, genou, hanche
- Suivi de 1 an
- Rifampicine (39) Vs Pas de Rifampicine (21)
- Clinda Vs Clinda/Rifampicine

- 100 % chirurgie / 12s antibiothérapies
- Pas de différence à 1 an (95% vs 90%)
- Mais :
 - ✓ Changement matériel
 - ✓ Interaction Clinda/Rifam
 - ✓ Polymicrobien (22%)
 - ✓ Emergence de résistance Rif *in vivo*

Characteristic	Rifampicin (n = 39)	No rifampicin (n = 21)	Total group (n = 60)	p-value
Surgical treatment				0.5
Debridement and prosthesis retention	5	1	6	
1-stage revision (partial revision)	25 (5)	16 (5)	41 (10)	
2-stage revision	9	4	13	
Antibiotic treatment (daily doses)				
Clindamycin 600 mg x 3 and rifampicin 450 mg x 2	33	–	33	
Teicoplanin 400 mg x 1 i.v. and rifampicin 450 mg x 2	6	–	6	
Clindamycin 600 mg x 3	–	16	16	
Amoxicillin 500 mg x 4	–	1	1	
Ciprofloxacin 750 mg x 2 and clindamycin 600 mg x 3	–	1	1	
Doxycycline 200 mg x 1	–	1	1	
Linezolid 600 mg x 2	–	1	1	
Teicoplanin 400 mg x 1 i.v.	–	1	1	

i.v.: intravenously.

Characteristic	Rifampicin (n = 39)	No rifampicin (n = 21)	Total group (n = 60)	p-value
Failures				
1-year follow-up	2/39	2/21	4/60	0.7
2-year follow-up	4/23	3/13	7/36	0.6
Survival, median (range), months	19 (0.1–49)	23 (0.2–47)	21 (0.1–49)	0.9
Type of failure				
Relapse ^a	2	2	4	0.4
Reinfection ^b	2	1	3	0.5



2019

Risk factors for *Cutibacterium acnes* spinal implant-associated infection: a case–case–control study

O. Grossi ^{1,2,*}, R. Lamberet ², P.-M. Longis ³, S. Touchais ⁴, D. Boutoille ², S. Corvec ⁵, P. Bémer ⁵, on behalf of the Nantes Bone and Joint Infections Study Group

CMI CLINICAL MICROBIOLOGY AND INFECTION

- Etude double cas-témoins n = 59 / 93 / 302
- Rachis sur matériel
- C. acnes* Vs autres germes
- Facteur de risque d'infection à *C. acnes*

- Fdr infection *C. acnes*
 - ✓ Age < 54 ans
 - ✓ BMI < 22
 - ✓ Etage thoracique
- Infection précoce 34%
- Fréquence de la co-infection avec *S. aureus***

Multivariate analyses of risk factors for spinal implant-associated infection caused by *Cutibacterium acnes*

Variables	Model 1 <i>C. acnes</i> vs controls	
	aOR (CI ₉₅)	p
Age <54 years	2.43 (1.09–5.68)	0.03
BMI <22 kg/m ²	2.47 (1.17–5.29)	0.02
Previous surgeries	3.75 (1.68–8.75)	0.01
Thoracic instrumentation	16.1 (7.57–37.0)	<0.001
Immunosuppression	—	—
Renal disease	—	—
ASA score >2	—	—
Post-traumatic fracture	—	—
Bone graft	—	—



Recommandations

Recommandations de pratique clinique *Infections ostéo-articulaires sur matériel* **(prothèse, implant, ostéo-synthèse)**

Texte long

Organisées par

la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF)

Anaérobies à Gram (+) (<i>P. acnes</i> , <i>Peptostreptococcus</i>)	amoxicilline ou céfazoline ou ceftriaxone ou clindamycine (si souche érythromycine sensible)	clindamycine
--	--	--------------

2009



INFECTIOLOGIE.com

Diagnosis and Management of Prosthetic Joint Infection: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America^a



Anaerobe

The Official Journal of the *Anaerobe Society of the Americas* and the *Japanese Association for Anaerobic Infection Research*

Douglas R. Osmon,¹ Elie F. Berbari,¹ Anthony R. Berendt,² Daniel Lew,³ Werner Zimmerli,⁴ James M. Tenover,⁵ James M. Archer,⁶ Nalini Rao,^{5,6} Arlen Hanssen,⁷ and Walter R. Wilson¹

2013

2015

Microorganism	Preferred Treatment ^a	Alternative Treatment ^a	Comments
<i>Propionibacterium acnes</i>	Penicillin G 20 million units IV q24 h continuously or in 6 divided doses or Ceftriaxone 2 g IV q24 h	Clindamycin 600–900 mg IV q8 h or clindamycin 300–450 mg PO qid or Vancomycin 15 mg/kg IV q12 h	4–6 wk Vancomycin only in case of allergy



Recommendations

General Assembly, Treatment, Antimicrobials: Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections

Keely Boyle¹, Feng-Chih Kuo², Juan Pablo Horcajada³, Harriet Hughes⁴, Luca Cavagnaro⁵, Camelia Marculescu⁶, Alex McLaren², Scott R. Nodzo¹, Giovanni Riccio⁵, Parham Sendi⁵, Randi Silibovsky¹, John Stammers³, Timothy L. Tan⁶, Matthias Wimmer⁶

Question 4: What is the most effective antibiotic in the treatment of *Cutibacterium acnes* PJI?

Recommendation:

Unknown. High rates of susceptibility to narrow spectrum beta-lactams make these a good initial intravenous option, though the optimum oral switch is not known. The role of rifampicin is controversial. Prospective clinical studies are required to determine the optimal antimicrobial therapy for *C. acnes* PJI.

Level of Evidence: No Evidence

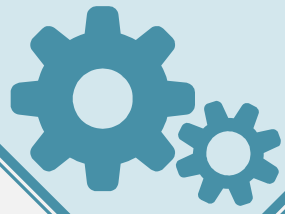
Delegate Vote: Agree: 93%, Disagree: 2%, Abstain: 5% (Super Majority, Strong Consensus)

THE JOURNAL OF
ARTHROPLASTY

2019



- B-lactamine spectre étroit
- Initialement IV
- Relai oral optimal inconnu ?
- Rôle de la Rifampicine controversée
- Besoin d'essai clinique prospectif



Enquête pratique



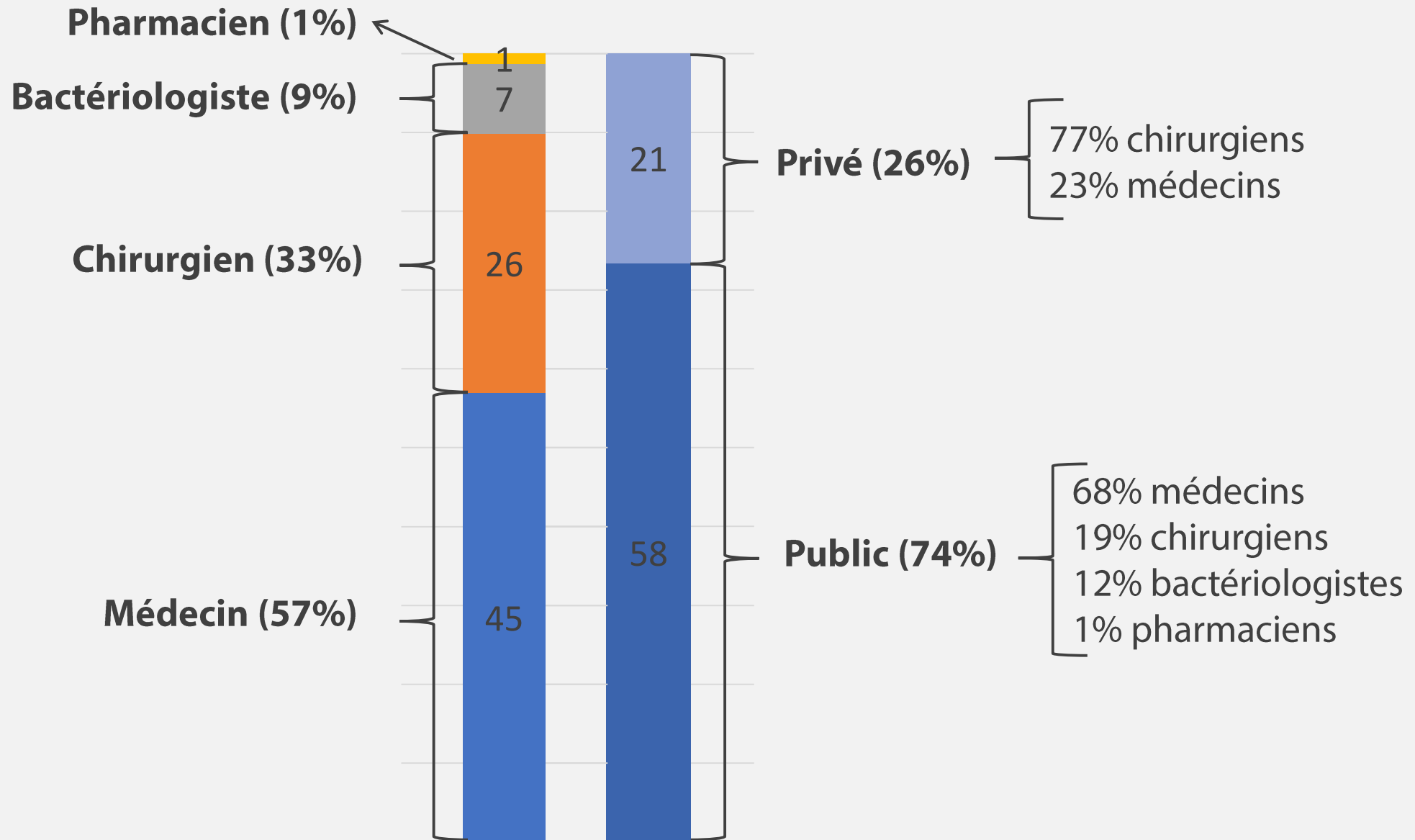
Evaluer les pratiques concernant le traitement médical des infections ostéo-articulaires mono-microbiennes à *C. acnes*

Matériel et méthodes

- Formulaire en ligne
- Quatre situations cliniques – Mono ou Bithérapie / Molécule
- Infections ostéo-articulaires avec et sans matériel
- Monomicrobienne à *C. acnes*
- Population cible – Bactériologiste / Chirurgien / Pharmacien / Médecin
- Diffusion lors de la 8^{ième} journée scientifique du CRIOGO 2018 (Poitiers)

79 réponses

POPULATION



MATÉRIEL LAISSÉ EN PLACE



Monothérapie (38%)

Bithérapie (62%)

30

49

Activité	n	%
Médecin	45	
<i>Bithérapie</i>	27	60%
<i>Monothérapie</i>	18	40%
Chirurgien	26	
<i>Bithérapie</i>	18	69%
<i>Monothérapie</i>	8	31%
Bactériologiste	7	
<i>Bithérapie</i>	3	43%
<i>Monothérapie</i>	4	57%
Pharmacien	1	
<i>Bithérapie</i>	1	100%

MATÉRIEL LAISSÉ EN PLACE



Monothérapie (38%)

Bithérapie (62%)

30

49

AMX 77%

DAL 20%

C3G 3%

Activité	n	%
Médecin	45	
<i>Bithérapie</i>	27	60%
<i>Monothérapie</i>	18	40%
Chirurgien	26	
<i>Bithérapie</i>	18	69%
<i>Monothérapie</i>	8	31%
Bactériologiste	7	
<i>Bithérapie</i>	3	43%
<i>Monothérapie</i>	4	57%
Pharmacien	1	
<i>Bithérapie</i>	1	100%

AMX/RIF 33%

FQ/RIF 17%

AMX/DAL 17%

AMX/FQ 13%

AMX/CEF 2%

C3G/LIN 2%

DOX/RIF 2%

DAL/DOX 4%

DAL/FQ 2%

VAN/TAZ 2%

DAL/RIF 2%

C3G/RIF 2%

MATÉRIEL CHANGÉ EN UN TEMPS



Monothérapie (49%)

Bithérapie (51%)

39

40

Activité	n	%
Médecin	45	
<i>Bithérapie</i>	21	47%
<i>Monothérapie</i>	24	53%
Chirurgien	26	
<i>Bithérapie</i>	15	58%
<i>Monothérapie</i>	11	42%
Bactériologiste	7	
<i>Bithérapie</i>	3	43%
<i>Monothérapie</i>	4	57%
Pharmacien	1	
<i>Bithérapie</i>	1	100%

MATÉRIEL CHANGÉ EN UN TEMPS



Monothérapie (49%)

Bithérapie (51%)

39

40

AMX 77%

DAL 21%

C3G 3%

Activité	n	%
Médecin	45	
<i>Bithérapie</i>	21	47%
<i>Monothérapie</i>	24	53%
Chirurgien	26	
<i>Bithérapie</i>	15	58%
<i>Monothérapie</i>	11	42%
Bactériologiste	7	
<i>Bithérapie</i>	3	43%
<i>Monothérapie</i>	4	57%
Pharmacien	1	
<i>Bithérapie</i>	1	100%

FQ/RIF	26%
AMX/RIF	24%
AMX/FQ	13%
AMX/DAL	11%
AMX/CEF	8%
DOX/RIF	5%
DAL/FQ	5%
C3G/LIN	3%
VAN/TAZ	3%
C3G/RIF	3%

MATÉRIEL CHANGÉ EN DEUX TEMPS



Monothérapie (56%)

Bithérapie (44%)

44

35

Activité	n	%
Médecin	45	
<i>Bithérapie</i>	17	38%
<i>Monothérapie</i>	28	62%
Chirurgien	26	
<i>Bithérapie</i>	13	50%
<i>Monothérapie</i>	13	50%
Bacteriologiste	7	
<i>Bithérapie</i>	4	57%
<i>Monothérapie</i>	3	43%
Pharmacien	1	
<i>Bithérapie</i>	1	100%

MATÉRIEL CHANGÉ EN DEUX TEMPS



Monothérapie (56%)

Bithérapie (44%)

44

35

Activité	n	%
Médecin	45	
<i>Bithérapie</i>	17	38%
<i>Monothérapie</i>	28	62%
Chirurgien	26	
<i>Bithérapie</i>	13	50%
<i>Monotherapie</i>	13	50%
Bacteriologiste	7	
<i>Bithérapie</i>	4	57%
<i>Monotherapie</i>	3	43%
Pharmacien	1	
<i>Bithérapie</i>	1	100%

AMX 84%

DAL 16%

C3G - %

FQ/RIF 27%

AMX/RIF 24%

AMX/DAL 9%

AMX/FQ 9%

AMX/CEF 9%

C3G/LIN 6%

DOX/RIF 3%

DAL/DOX 3%

DAL/FQ 3%

VAN/TAZ 3%

DAL/RIF 3%

MATÉRIEL ÔTÉ



Monothérapie (72%)

Bithérapie (28%)

55

21

Activité	n	%
Médecin	43	
<i>Bithérapie</i>	9	21%
<i>Monothérapie</i>	34	79%
Chirurgien	25	
<i>Bithérapie</i>	11	44%
<i>Monothérapie</i>	14	56%
Bactériologiste	7	
<i>Monothérapie</i>	7	100%
Pharmacien	1	
<i>Bithérapie</i>	1	100%

MATÉRIEL ÔTÉ



Monothérapie (72%)

Bithérapie (28%)

55

21

Activité	n	%
Médecin	43	
<i>Bithérapie</i>	9	21%
<i>Monothérapie</i>	34	79%
Chirurgien	25	
<i>Bithérapie</i>	11	44%
<i>Monothérapie</i>	14	56%
Bactériologiste	7	
<i>Monothérapie</i>	7	100%
Pharmacien	1	
<i>Bithérapie</i>	1	100%

AMX 80%

DAL 20%

C3G - %

AMX/RIF 26%

FQ/RIF 26%

AMX/DAL 11%

AMX/FQ 11%

AMX/CEF 11%

C3G/LIN 5%

DOX/RIF 5%

RÉSUMÉ

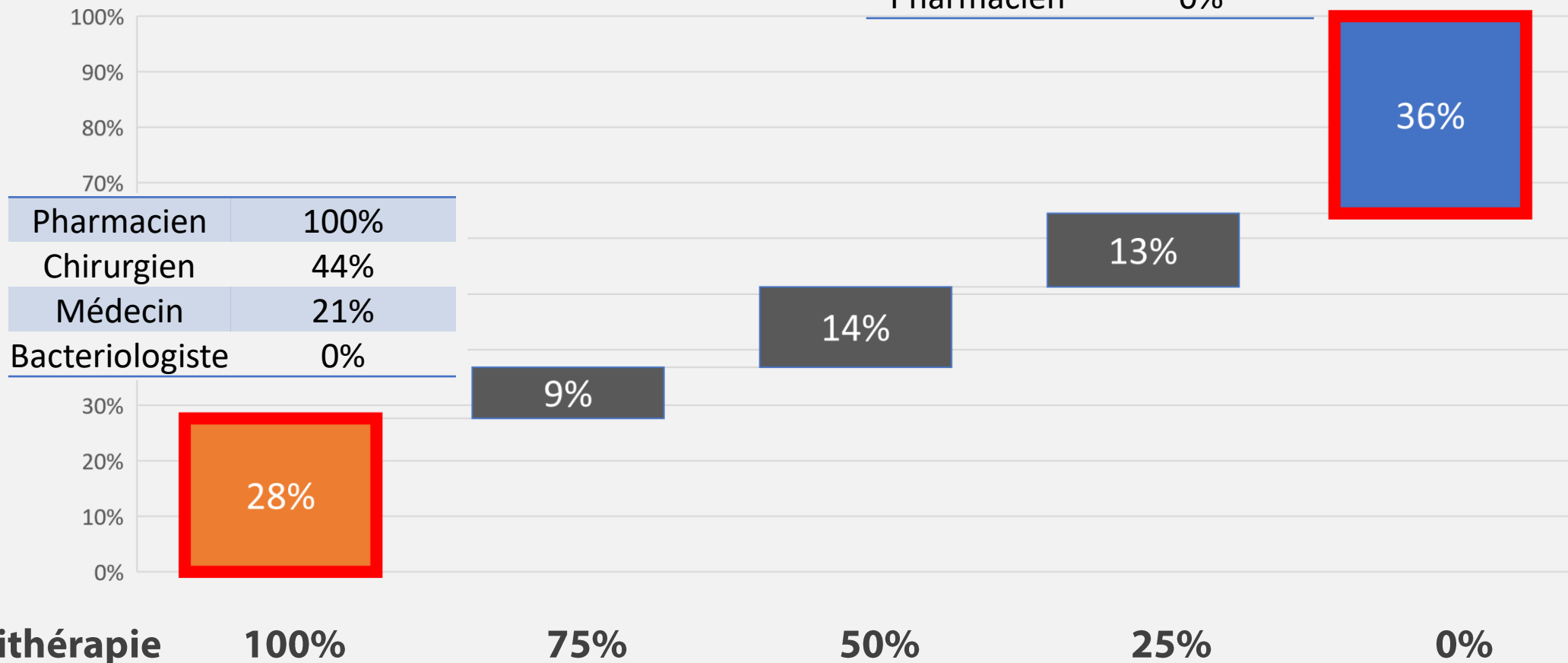


	En place	Un temps	Deux temps	Oté	Moyenne
Monothérapie	38%	49%	56%	72%	
AMX	77%	77%	84%	80%	79%
DAL	20%	21%	16%	20%	19%
C3G	3%	3%	-	-	3%
Bithérapie	62%	51%	44%	28%	
AMX/RIF	33%	24%	24%	26%	27%
FQ/RIF	17%	26%	27%	26%	24%
AMX/DAL	17%	11%	9%	11%	12%
AMX/FQ	13%	13%	9%	11%	11%
AMX/CEF	2%	8%	9%	11%	7%
C3G/LIN	2%	3%	6%	5%	4%
DOX/RIF	2%	5%	3%	5%	4%
DAL/DOX	4%	-	3%	-	4%
DAL/FQ	2%	5%	3%	-	3%
VAN/TAZ	2%	3%	3%	-	3%
DAL/RIF	2%	-	3%	-	3%
C3G/RIF	2%	3%	-	-	2%

PROFIL



Medecin	40%
Chirurgien	32%
Bacteriologiste	29%
Pharmacien	0%



Pharmacien	100%
Chirurgien	44%
Médecin	21%
Bacteriologiste	0%

RCP

Oui (75%)

ANTIBIOPROPHYLAXIE

Cefazoline (86%)

C2G (3%)

C3G (3%)

Autres (8%)

ANTIBIO PROBABILISTE

Tazocilline Linezolide (45%)

Tazocilline Vancomycine (17%)

Vancomycine (5%)

Ceftriaxone Vancomycine (5%)

Cefotaxime Vancomycine (5%)

Cefepime Linezolide (5%)

RECOMMANDATIONS

Non (82%)



- ❑ Grande diversité des pratiques
- ❑ Molécules
 - ✓ Amoxicilline (mono ou bithérapie)
 - ✓ Rifampicine (50% des cas en association)
 - ✓ Fluoroquinolone (35% des cas en association)
 - ✓ Clindamycine (alternative)
- ❑ Mono Vs Bithérapie
 - ✓ Dépendant des situations cliniques
 - ✓ Partagée



- Grande diversité des pratiques
- Molécules
 - ✓ Amoxicilline (mono ou bithérapie)
 - ✓ Rifampicine (50% des cas en association)
 - ✓ Fluoroquinolone (35% des cas en association)
 - ✓ Clindamycine (alternative)
- Mono Vs Bithérapie
 - ✓ Dépendant des situations cliniques
 - ✓ Partagée

Place d'une étude prospective

- Mono Vs Bithérapie**
- Place de la Rifampicine**

