

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD-LYON 1  
FACULTE DE MEDECINE LYON EST

Année 2014 N° 294

**PRISE EN CHARGE ET DEVENIR DES INFECTIONS OSTEO-  
ARTICULAIRES A *PROPIONIBACTERIUM ACNES* : ETUDE  
RETROSPECTIVE DE COHORTE AU SEIN DES HOSPICES CIVILS DE LYON.**

THESE

Présentée

A l'Université Claude Bernard Lyon 1  
et soutenue publiquement le 11 décembre 2014  
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

Par

**Camille CHASSIN**

**Née le 8 décembre 1985 à Ancenis**

## **Camille Chassin**

Prise en charge et devenir des infections ostéo-articulaires à *Propionibacterium acnes* : étude rétrospective de cohorte au sein des hospices civils de Lyon.

p.46, Fig 3, Tab 4

Th Méd : Lyon 2014 N° 294

---

### **RESUME :**

**Introduction :** Les infections ostéo-articulaires (IOA) dues à *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) sont connues pour être chroniques et souvent associées à une symptomatologie clinique pauvre. De diagnostic parfois difficile, ces infections représentent également un challenge thérapeutique et peu de données sont encore disponibles concernant le devenir des patients concernés. Les objectifs de cette étude sont d'analyser la prise en charge de ces IOA ainsi que leur évolution afin de mettre en évidence les déterminants du succès thérapeutique de ces infections.

**Matériels et méthode :** Une étude rétrospective de cohorte a été réalisée sur l'ensemble des Hospices Civils de Lyon entre 2007 et 2013. Etaient inclus les patients de plus de 18 ans, présentant une infection ostéo-articulaire mono microbienne à *P. acnes* ; avec ou sans matériel associé. Les caractéristiques cliniques et microbiologiques, la prise en charge médico-chirurgicale ainsi que le devenir des patients ont été analysés. Les patients ont été séparés en deux groupes suivant le succès ou l'échec thérapeutique de l'infection.

**Résultats :** Quarante et un patients ont été inclus. Parmi eux, 25 hommes (61%), l'âge moyen était de 56±3 ans et 95% avaient une infection sur matériel. La plupart des IOA survenaient de façon retardée (> 3 mois ; n=20, 48%) ou tardive (>12 mois ; n=11, 27%) par rapport à la chirurgie index. La majorité ont eu une explantation totale du matériel, avec soit un changement en 1 temps (n=9, 23%) soit une ablation définitive et/ou changement en 2 temps (n=19, 49%). Deux patients n'ont pas été opérés mais traités par antibiothérapie suppressive. Deux autres n'ont pas reçu d'antibiothérapie post opératoire. Des glycopeptides ont été administrés chez 28 patients (74%), le plus souvent en association avec la clindamycine. La durée moyenne de l'antibiothérapie totale était de 145 jours (54 jours pour l'antibiothérapie en intraveineux). Pendant le suivi, 9 échecs thérapeutiques ont été rapportés, dont 5 rechutes à *P. acnes*, 2 superinfections et 2 autres non documentés. Les déterminants du succès thérapeutiques étaient le traitement chirurgical optimal (HR 0.260; CI95% 0.070-0.974; p=0,046) et la prescription post opératoire immédiate d'une antibiothérapie probabiliste (HR 0.101; CI95% 0.019-0.525; p=0.006).

**Conclusion :** *P. acnes* est principalement responsable d'infections ostéo-articulaires tardives et associées à la présence de matériel. La prescription d'une antibiothérapie probabiliste post-opératoire immédiate semble influencer le succès de la prise en charge. N'étant pas toujours considéré comme un agent aussi virulent que d'autres tels que les *Staphylocoques*, le traitement chirurgical est souvent conservateur, conduisant à l'échec thérapeutique.

---

### **MOTS CLES :**

Infections ostéo-articulaires  
*Propionibacterium acnes*  
Succès thérapeutique

### **JURY :**

Président : Mr le Professeur Christian Chidiac

Membres : Mme la Professeur Mojgan Devouassoux  
Mr le Professeur Tristan Ferry  
Mr le Professeur Sébastien Lustig  
Mr le Docteur Frédéric Laurent

---

**DATE DE SOUTENANCE :** 11 décembre 2014

---

**ADRESSE DE L'AUTEUR :** 11 Rue Verlet Hanus  
69003 Lyon  
chassin.camille@gmail.com

# UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1

---

. Président de l'Université	François-Noël GILLY
. Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales	François-Noël GILLY
. Secrétaire Général	Alain HELLEU

## **SECTEUR SANTE**

UFR DE MEDECINE LYON EST	Doyen : Jérôme ETIENNE
UFR DE MEDECINE LYON SUD – CHARLES MERIEUX	Doyen : Carole BURILLON
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES (ISPB)	Directrice: Christine VINCIGUERRA
UFR D'ODONTOLOGIE	Directeur : Denis BOURGEOIS
INSTITUT DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE READAPTATION	Directeur : Yves MATILLON
DEPARTEMENT DE FORMATION ET CENTRE DE RECHERCHE EN BIOLOGIE HUMAINE	Directeur : Pierre FARGE

## **SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIES**

UFR DE SCIENCES ET TECHNOLOGIES	Directeur : Fabien de MARCHI
UFR DE SCIENCES ET TECHNIQUES DES ACTIVITES PHYSIQUES ET SPORTIVES (STAPS)	Directeur : Claude COLLIGNON
POLYTECH LYON	Directeur : Pascal FOURNIER
I.U.T.	Directeur : Christian COULET
INSTITUT DES SCIENCES FINANCIERES ET ASSURANCES (ISFA)	Directeur : Véronique MAUME-DESCHAMPS
I.U.F.M.	Directeur : Régis BERNARD
CPE	Directeur : Gérard PIGNAULT

## **LE SERMENT D'HIPPOCRATE**

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas de salaire au dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

# REMERCIEMENTS





# TABLE DES MATIERES

<b>ABBREVIATIONS</b> .....	<b>1</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>2</b>
1. PROPIONIBACTERIUM ACNES : RAPPEL .....	2
2. PROPRIETES IMMUNOLOGIQUES ET VIRULENCE .....	2
3. PATHOGENICITE EN CLINIQUE .....	3
4. EPIDEMIOLOGIE DES IOA A <i>P. ACNES</i> .....	4
5. PRESENTATION ET DIAGNOSTIQUE CLINIQUE DES IOA A <i>P. ACNES</i> .....	5
6. DIAGNOSTIC MICROBIOLOGIQUE .....	6
A. CULTURES CONVENTIONNELLES : .....	6
B. SONICATION .....	7
C. TECHNIQUES MOLECULAIRES .....	7
D. HISTOLOGIE .....	8
7. PRISE EN CHARGE DES IOA A <i>P. ACNES</i> .....	9
A. PREVENTION .....	9
B. ANTIBIOTHERAPIE .....	10
C. TRAITEMENT CHIRURGICAL .....	11
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>13</b>



# **SUMMUARY**

<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>20</b>
<b>METHODS.....</b>	<b>21</b>
1. PATIENTS.....	21
2. DEFINITIONS.....	21
3. STATISTICAL ANALYSIS .....	23
<b>RESULTS .....</b>	<b>24</b>
1. PATIENTS CHARACTERISTICS .....	24
2. SURGICAL HISTORY .....	26
3. DIAGNOSIS OF <i>P. ACNES</i> BJI.....	26
A. CLINICAL SIGNS .....	26
B. BIOLOGY AND RADIOLOGIC SIGNS.....	27
C. MICROBIOLOGY .....	27
D. HISTOLOGY .....	29
4. SURGICAL MANAGEMENT .....	30
5. ANTIMICROBIAL THERAPY.....	30
6. OUTCOME AND ANALYSIS OF FAILURE.....	33
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>36</b>
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>40</b>
<b>REFERENCES.....</b>	<b>43</b>

## ABBREVIATIONS

ASA : American Society of Anesthesiology

BMI : Body Mass Index

BJI : Bone and Joint Infection

CMI : Concentration minimale inhibitrice

CRP : C-reactive protein

*E. coli* : *Escherichia coli*

*E. cloacae* : *Enterobacter cloacae*

IDSA : Infectious Diseases Society of America

IOA : Infection Ostéo-Articulaire

IPA : Infection sur Prothèse Articulaire

IV : Intravenous

*K. pneumoniae* : *Klebsiella pneumoniae*

*P. acnes* : *Propionibacterium acnes*

PJI : Prosthetic joint infection

PNN : Polynucléaires neutrophiles

*S. aureus* : *Staphylocoque aureus*

SPILF : Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française

# INTRODUCTION

## **1. *Propionibacterium acnes* : rappel**

*Propionibacterium acnes* est un bacille gram positif anaérobie, aérotoleérant et non sporulé appartenant à la famille des *Propionibacterium* spp. C'est un germe commensal de la peau, présent notamment dans les régions riches en follicules sébacés, telles que la face, le thorax et les creux axillaires. Il est également présent sur les muqueuses du système respiratoire, digestif, et oculaire (1)(2)(3)(4).

Concernant sa distribution sur la surface cutanée, Patel et al. a retrouvé qu'il était plus fréquemment retrouvé dans la région de l'épaule que celle de la hanche ou du genou(5). Par ailleurs, *P. acnes* est plus souvent retrouvé chez les hommes avec une charge bactérienne significativement plus élevée comparativement à celle des femmes(5).

## **2. Propriétés immunologiques et virulence**

*Propionibacterium* spp est capable d'induire des mécanismes immunologiques jouant un rôle dans l'inflammation tels que l'activation du complément, la stimulation d'enzymes lysosomales produites par les polynucléaires neutrophiles et la production de facteurs sériques chimiotactiques(6).

Il est l'agent pathogène principalement impliqué dans l'acné, et particulièrement dans la phase inflammatoire de l'acné vulgaris (7).

La pathogénicité de *P. acnes* est principalement centrée autour de sa capacité à produire des agents extracellulaires bioactifs et par ses interactions avec le système immunitaire.

Certains auteurs ont montré que *P. acnes* produit des enzymes exocellulaires (8)(9) ainsi que des métabolites pouvant directement endommager les tissus de l'hôte(10). Des niveaux élevés d'anticorps anti- *P. acnes* ont été rapportées chez des personnes souffrant d'acné (11)(12)(13). *Propionibacterium acnes* possède des propriétés chimiotactiques(6) et peut lui-même activer le complément, à la fois par la voie classique et par la voie alterne ; entraînant la formation de facteurs chimiotactiques comme le facteur C5(7). L'induction de cytokines pro -inflammatoires telles que

l'interleukine (IL) -1 bis , IL- 1b , IL-8 et TNF -a, par *P. acnes* a également été rapportée par Vowels et al. dans un modèle réalisé à partir de lignées de cellules monocytaires chez des patients souffrant d'acné(14).

Enfin, le principal facteur de virulence de cette bactérie dans les infections sur matériel réside dans son potentiel à produire du biofilm(15)(16). Le biofilm a été décrit par Archer et al. pour le *S. aureus* comme étant un assemblage de bactéries irréversiblement associées à une surface inerte (non détachables par un rinçage doux), incluses dans une gangue ou matrice extracellulaire polysaccharidique (17). Tunney et al. a également montré la faculté de production de biofilm (in vitro et in vivo) par *P. acnes*, sur différents biomatériaux, ainsi que la tolérance accrue de ces colonies aux agents antimicrobiens(18).

Par conséquent, bien que *P. acnes* soit communément considéré comme un commensal inoffensif, il possède plusieurs attributs d'un organisme pathogène.

### **3. Pathogénicité en clinique**

*Propionibacterium acnes* a longtemps été considéré comme un contaminant et non comme un réel agent pathogène(2). Cependant, en dehors de l'acné, il a été rapporté dans la littérature de nombreux cas montrant qu'il pouvait être à l'origine d'infection et de sepsis parfois sévères tels que :

- Endocardites sur valves prothétiques(19)(20).
- Méningites post neurochirurgicales (21)(22)(23).
- Infections cutanées invasives(24).
- Arthrites septiques, ostéomyélites et infection sur matériel ou prothèse orthopédique(25)(26)(27)(28).
- Endophtalmies(29)(30).

Brook et al. ont ainsi montré le pouvoir pathogène de *P. acnes* de même que la synergie de sa virulence lorsqu'il est associé à d'autres bactéries facultatives (*S. aureus*, *K. pneumoniae* et *E. coli*) dans les abcès intra-abdominaux(3). Ils ont retrouvé que les mêmes colonies de *P. acnes* injectées aux souris avaient plus de facultés à développer des abcès quand elles sont associées à l'un des 3 autres germes que seules.

Les étiologies de ces infections à *P. acnes* sont multiples.

Elle peut être hématogène, par pénétration dans la circulation après insertion d'un dispositif médical(31)(32).

La source de l'infection à *P. acnes* peut également être péri-opératoire, avec son inoculation dans les tissus profonds due à une aseptie cutanée insuffisante(33). *P. acnes* pourrait aussi être inoculé même si l'asepsie est rigoureuse, car l'asepsie cutanée ne permet pas de stériliser toutes les bactéries présentes au niveau bulbaire(72).

#### **4. Epidémiologie des IOA à *P. acnes***

Autrefois en nombre largement sous estimé, l' incidence des IOA à *P. acnes* varie dans la littérature entre 2.8 et 12% (34)(35)(27) et également selon le site infecté, avec une fréquence plus importante pour les prothèses d'épaules que celles de la hanche ou du genou(36).

Parmi les infections de prothèses articulaires (IPA), il s'agit du germe le plus fréquemment retrouvé comme responsable d'infection sur prothèse d'épaule, avec un taux d'infection variant de 0.9 à 1.9% suivant la première implantation(37)(38)(39)(40)(36).

Cette incidence est en augmentation depuis les 10 dernières années, probablement en lien avec la multiplication des prélèvements per-opératoires (au moins 5 recommandés par la SPILF), une amélioration des techniques de cultures diagnostiques avec la sonication du matériel explanté et le développement des techniques moléculaires(41)(42).

Il s'agit principalement d'infections nosocomiales post opératoires survenant essentiellement après la pose de matériel. Brook et Frasier ont ainsi montré dans leur étude de cohorte de 92 patients présentant une infection à *P. acnes* que 32% d'entre eux avaient du matériel (27).

Les autres facteurs de risques associés aux IOA à *P. acnes* rapportés dans la littérature sont le genre masculin, l'immunodépression et le nombre d'interventions chirurgicales précédentes(40) (43)(44).

## **5. Présentation et diagnostique clinique des IOA à *P. acnes***

La symptomatologie des IOA à *P. acnes* est souvent peu bruyante, avec la présence par ordre de fréquence de douleurs et/ou raideur de l'articulation, suivie par un œdème ou une rougeur localisée(40).

Les autres signes de sepsis tels que la fièvre ou la présence d'une fistule ou d'un abcès semblent être beaucoup moins fréquents ; rapportés dans moins de la moitié des cas (entre 0 et 45%) dans les études de cohortes disponibles(44)(45).

Comme l'a retrouvé Wang et al. dans son étude de 17 patients présentant une infection de l'épaule à *P. acnes* après arthroplastie ; il s'agit le plus souvent d'infections retardées, survenant plus de 3 mois après la chirurgie(40).

L'étude de Lutz et al. incluait 52 patients, répartis en 3 groupes suivant les signes cliniques d'infection et le nombre de prélèvements positifs(le 1<sup>er</sup> regroupant les patients présentant une infection certaine, le second une infection probable et le 3<sup>ème</sup> une infection possible sans signe clinique de sepsis mais avec une pseudarthrose ou dysfonction prothétique). L'objectif était d'améliorer le diagnostic de ces infections et leur approche thérapeutique. Ces IOA était pluri microbienne dans 25% des cas. Tous les patients avaient du matériel (prothèse ou ostéosynthèse). Dans cette étude, les signes cliniques d'infection (pour les groupes 1 et 2) survenaient plus fréquemment dans le premier mois post opératoire (57% des cas) ; avec une symptomatologie clinique retrouvant par ordre de fréquence la douleur, un érythème localisé et la fièvre. La présence d'une fistule avec écoulement purulent n'était notée que pour 40% des patients ayant une infection aigue. Le pourcentage de positivité des cultures était significativement plus élevé dans le groupe 1(45).

La deuxième étude de cohorte visant à décrire les caractéristiques clinico-biologiques, le traitement et l'avenir des patients présentant une IOA sur matériel à *P. acnes* est celle de Zeller et al(44). Elle regroupait 50 patients répartis en 2 groupes suivant le délai de survenue de douleurs après la chirurgie de pose de l'implant ( $\leq 2$  ans et  $> 2$  ans). Les patients inclus avaient au moins 2 prélèvements positifs à *P. acnes*, sans autre germe retrouvé. Les résultats ont montré que les signes cliniques d'infection (fièvre, inflammation locale et écoulement purulent) étaient significativement plus présents chez les patients ayant développé une douleur dans les 2 ans suivant la chirurgie. Les facteurs de risques identifiés pour la survenue de l'infection étaient le

nombre d'interventions précédentes sur le site de l'infection et l'immunodépression. Concernant la prise en charge thérapeutique et l'évolution de ces infections (succès, rechute ou superinfection), aucune différence n'a été mise en évidence entre les 2 groupes. Enfin, ces infections survenaient majoritairement de façon retardée, comme retrouvé dans les précédentes études.

## **6. Diagnostic microbiologique**

*P. acnes* est un germe à croissance lente, requérant des conditions de cultures anaérobies particulières et pouvant conduire à une faible sensibilité de culture ; surtout si la durée de celle-ci n'est pas prolongée(46).

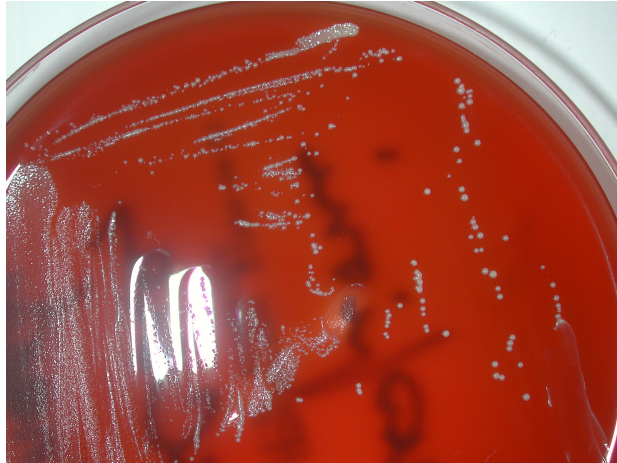
S'agissant également d'un germe responsable de contamination, la difficulté du diagnostic microbiologique réside dans le fait de pouvoir définir la durée adéquate de culture, en fonction du type de prélèvement afin d'éliminer les faux positifs et déterminer son implication dans l'infection recherchée(47).

### **a. Cultures conventionnelles :**

Selon les recommandations de l'IDSA et de la SPILF, les prélèvements pour le diagnostic des IPA doivent être per-opératoires ; au nombre de 3 et idéalement 5 ou 6 pour une culture aéro et anaérobie. Ceci du fait de la distribution hétérogène des bactéries dans le biofilm et afin d'améliorer le diagnostic en éliminant les potentiels germes contaminants de la peau. Ces prélèvements peuvent être liquides (pus, liquide articulaire) ou solides (tissu de granulation, osseux, tissu d'interposition et tout tissu suspect) et doivent être réalisés avant toute antibiothérapie (il est recommandé d'interrompre celle-ci au moins 15 jours avant la réalisation des prélèvements)(48)(41). *P. acnes* se cultive sur des milieux riches tels que les géloses au sang, formant de petites colonies grises. La température idéale de culture se situe entre 30 et 37°C, avec un pH entre 6.0 et 7.0(49).

Il s'agit d'une bactérie à croissance lente, avec une durée moyenne de positivité dans les hémocultures est de 6 jours(20). Plus d'une hémoculture doit être positive pour que *P. acnes* soit considéré comme pathogène(50).

Pour la culture tissulaire, celle-ci est encore plus longue -entre 10 et 14 jours- expliquant ainsi une meilleure sensibilité diagnostique obtenue par l'allongement de la durée des cultures (34)(51)(52).



Colonies de *P.Acnes* sur gélose au sang

### **b. Sonication**

L'incidence des IOA à *P. acnes* est en augmentation depuis quelques années. L'explication la plus souvent rapportée dans la littérature est l'amélioration du diagnostic microbiologique avec l'apparition de nouvelles techniques de culture, notamment par la sonication des matériaux explantés(42). La sonication est une technique permettant la dislocation des bactéries situées à la surface de l'implant ; permettant ainsi de libérer celles contenues dans le biofilm(18).

L'étude de Trampuz et al. a ainsi retrouvé une meilleure sensibilité de la culture par sonication comparativement à la culture tissulaire conventionnelle (78.5% contre 60.8% ;  $p < 0.001$ ), surtout quand une fenêtre d'arrêt (entre 4 et 14 jours pour cette étude) de l'antibiothérapie est réalisée avant les prélèvements (42).

### **c. Techniques moléculaires**

Depuis quelques années, la détection de l'ADN bactérien par la recherche de l'ARN 16S par PCR a fait son apparition.



Cette technique consiste à amplifier la région 16S de toutes les bactéries, permettant ensuite d'effectuer un séquençage permettant d'identifier spécifiquement l'espèce bactérienne. Cependant, cette nouvelle technique moléculaire de détection bactérienne montre des résultats très variables pour le diagnostic des IOA sur matériel, avec une sensibilité allant de 50 à 92% et une spécificité de 65 à 94% suivant les études(53)(54)(55)(56) .

Très récemment, l'étude multicentrique du CRIOGO (Centre de Référence des Infections Ostéo-articulaires du Grand Ouest) visant à déterminer l'apport de la recherche de l'ARN 16S par PCR dans le diagnostic des IOA sur prothèse a retrouvé un manque de sensibilité de cette technique (73.3%) en comparaison avec les cultures standards. Plus particulièrement pour le *P. acnes* ; cette sensibilité apparaîtrait comme mauvaise avec seulement 11% de ces infections détectées par PCR(57).

#### **d. Histologie**

Pour le diagnostic des IOA, il est désormais recommandé de pratiquer une analyse anatomopathologique intéressant le tissu osseux et la synoviale. Cet examen permet d'exclure des diagnostics différentiels, notamment d'origine carcinologique. Le diagnostic histologique d'une infection aigue sur matériel repose sur la présence de plus de 5 polynucléaires neutrophiles par champ (grossissement x 400) dans au moins 5 champs microscopiques séparés sur le prélèvement osseux. Dans ce cas, la sensibilité et la spécificité de l'examen varient en fonction des études, respectivement entre 43 et 100% et entre 81 et 98 %(41)(58)(59)(60).

Comme décrit précédemment, les IOA à *P. acnes* sont volontiers chroniques. Ainsi, l'analyse histologique dans ces cas peut être délicate, et ne pas correspondre avec les critères définis par Mirra et al. puis par Feldman et al. pour le diagnostic des ostéites aiguës d'origine infectieuse.

Au cours de l'infection chronique, il pourrait y avoir un infiltrat d'autres cellules inflammatoires, non spécifiques de l'infection comme les lymphocytes et les plasmocytes. Ces lésions inflammatoires chroniques peuvent en effet être observées dans les ostéites non bactériennes chez des patients présentant des maladies inflammatoires chroniques comme le syndrome SAPHO (Synovite, Acné, Pustulose palmo-plantaire, Hyperostose et Ostéite) (71).

Ainsi, Pandey et al. ont réalisé une étude visant à déterminer la sensibilité et spécificité de la présence de ces cellules inflammatoires (incluant polynucléaires neutrophiles, lymphocytes et plasmocytes) pour le diagnostic et la différenciation du descellement septique versus aseptique des prothèses de hanche. Ils ont retrouvé une sensibilité de 72% et une spécificité de 100% pour la présence de PNN (>5 par champ) dans le diagnostic du descellement septique. En revanche, la présence d'un infiltrat de cellules lymphocytaires n'était pas un bon marqueur d'infection, puisque également présent chez les patients présentant un descellement aseptique (sensibilité 14%, spécificité 91%). Pour les cellules plasmocytaires, la sensibilité était également médiocre (8%), mais avec une bonne spécificité (98%) ; puisque plus fréquemment retrouvées dans le groupe des patients présentant un descellement septique(60). Concernant spécifiquement l'apport de l'anatomopathologie pour le diagnostic des infections à *P. acnes*, les données de la littérature sont encore pauvres et parfois discordantes : Dodson et al. ont ainsi retrouvé 100% d'histologie positive retrouvant des signes d'inflammation aigue et chronique avec nécrose (positivité définie par la présence de plus de 10 PNN par champ) ; tandis que l'étude de Zeller montrait une sensibilité beaucoup plus faible de l'histologie avec seulement 27% de prélèvements positifs rejoignant les résultats de l'étude de Butler-Wu et al. avec une positivité de 40%(47)(44)(52).

## **7. Prise en charge des IOA à *P. acnes***

### **a. Prévention**

Du fait de leur présentation clinique et de leur fréquence plus faible que celle d'autres germes tels que *S. aureus*, les infections sur matériels à *P. acnes* ne font pas encore l'objet de recommandations claires. De même, il n'existe pas de mesures préventives spécifiques pour éviter ces infections. Cependant, s'agissant d'infections le plus souvent nosocomiales acquises durant la période péri-opératoire ; les mesures prévenant les infections nosocomiales décrites pour d'autres germes peuvent aussi s'appliquer pour limiter l'incidence de celles dues à *P. acnes*(50).

Ces mesures comportent l'antisepsie cutanée, l'antibioprophylaxie, ainsi qu'une durée minimale entre la première incision chirurgicale et la fermeture du site

opératoire(61). Il pourrait également être utile de recourir à une aseptie plus profonde permettant d'éradiquer *P. acnes* au fond du bulbe(72).

## **b. Antibiothérapie**

Wang et al. ont rapporté une sensibilité excellente du *P. acnes* aux antibiotiques, notamment à l'amoxicilline, aux céphalosporines et aux glycopeptides. Cette étude évaluant la sensibilité in vitro de *P. acnes* à 17 antibiotiques différents a néanmoins retrouvé une résistance aux aminoglycosides (62).

Cependant, on assiste depuis quelque années à un problème émergent de résistance avec une élévation des CMI à l'érythromycine et aux tétracyclines; déjà décrit depuis la fin des années 1980 aux USA sur des souches de *P. acnes* des patients traités pour de l'acné(63).

Cette émergence de résistance à l'érythromycine pourrait poser des difficultés dans la prise en charge thérapeutique des infections sévères à *P. acnes*, en sachant qu'elle favorise la survenue de résistances acquises à la clindamycine par un mécanisme de résistance inductible (64)(65).

Par ailleurs, une étude européenne de surveillance incluant 13 pays avec 314 souches de *P. acnes* (isolées à partir d'hémocultures, de prélèvements cutanés ou intra-abdominaux chez des patients ayant une infection systémique ou localisée) a retrouvé des taux de résistances de 2.6% à la tétracycline, 15.1% à la clindamycine et 17.1% à l'érythromycine. Aucune résistance à la vancomycine, la pénicilline G ou au linézolide n'a été rapportée(66). Les résistances aux macrolides et à la clindamycine ont été attribuées à leur utilisation en traitement local et général de l'acné vulgaris(67).

La particularité des IOA à *P. acnes* réside dans le fait qu'elle survient dans la grande majorité des cas en présence de matériel. Bayston et al. ont ainsi retrouvé que la pénicilline était plus efficace que le linézolide pour traiter les infections à *P. acnes* rachidienne sur matériel dans un modèle in vitro(68).

La tolérance et la résistance aux antibiotiques de la population bactérienne sessile de *P. acnes* dans le biofilm a été reportée dans des études de modèles in vitro et in vivo(16)(69). L'étude de Furustrand et al. a ainsi permis d'évaluer dans un modèle animal l'efficacité de certains antibiotiques (rifampicine, daptomycine, levofloxacine et

vancomycine) dans le traitement de cochons infectés par *P. acnes* après l'insertion d'une plaque de Teflon en intra péritonéal. Les résultats ont montré que les meilleurs taux de guérison étaient obtenus par l'association daptomycine plus rifampicine (63%) suivie par l'utilisation de vancomycine et rifampicine (46%)(69). Les bêta-lactamines ainsi que la clindamycine n'ont pas pu être testées dans ce modèle, en raison de leur intolérance digestive chez ces animaux. Ainsi, il demeure nécessaire de réaliser des essais contrôlés et randomisés afin de déterminer la place de la rifampicine dans le traitement des IOA sur matériel à *P. acnes*.

En attendant de telles études, les recommandations actuelles de l'IDSA et de la SPILF pour traiter les IPA à *P. acnes* sont l'utilisation d'une monothérapie pour traiter les PJI à *P. acnes*, avec soit la pénicilline G, la ceftriaxone, la clindamycine ou la vancomycine(48)(41). Pour la durée de cette antibiothérapie, la plupart des auteurs suggèrent un traitement de 3 à 6 mois, incluant 2 à 6 semaines d'une antibiothérapie IV avec une bêta-lactamine(41)(48)(70).

### **c. Traitement Chirurgical**

Les germes anaérobies et plus particulièrement *P. acnes* sont désormais considérés comme de vrais pathogènes au cours des sepsis d'origine osseuse. Comme décrit ci-dessus, ces IOA surviennent dans la majorité des cas sur matériel, sont très souvent retardées avec une symptomatologie clinique parfois pauvre rendant le diagnostic difficile.

Lutz et al. dans leur étude de cohorte de 52 patients ont retrouvé que toutes les prises en charge chirurgicales avec une ablation partielle du matériel avaient échouées, conduisant à une seconde intervention pour explantation totale(45). Cependant, par manque d'études et du fait d'une présentation clinique souvent complexe, il n'existe pas à l'heure actuelle de consensus concernant la meilleure façon de prendre en charge les IOA sur matériel à *P. acnes*.

Il existe peu de données sur les facteurs de risques d'échec et les déterminants du succès thérapeutique de ces prises en charge d'IOA à *P.acnes* ; souvent complexes.

L'objectif de cette étude est donc d'analyser la prise en charge et le devenir des patients présentant une IOA associée ou non à la présence de matériel afin de mettre en évidence les facteurs protecteurs et déterminants du succès thérapeutique.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Perry A l., Lambert P a. Propionibacterium acnes. Lett Appl Microbiol. 1 mars 2006;42(3):185-8.
2. Finegold SM. Anaerobic bacteria in human disease. New York; 1977. 577-578 p.
3. Brook I. Pathogenicity of Propionibacterium acnes in mixed infections with facultative bacteria. J Med Microbiol. mai 1991;34(5):249-52.
4. Funke G, von Graevenitz A, Clarridge JE, Bernard KA. Clinical microbiology of coryneform bacteria. Clin Microbiol Rev. janv 1997;10(1):125-59.
5. Patel A, Calfee RP, Plante M, Fischer SA, Green A. Propionibacterium acnes colonization of the human shoulder. J Shoulder Elb Surg Am Shoulder Elb Surg Al. déc 2009;18(6):897-902.
6. Webster GF, Leyden JJ, Tsai CC, Baehni P, McArthur WP. Polymorphonuclear leukocyte lysosomal release in response to Propionibacterium acnes in vitro and its enhancement by sera from inflammatory acne patients. J Invest Dermatol. juin 1980;74(6):398-401.
7. Webster GF, Leyden JJ, Norman ME, Nilsson UR. Complement activation in acne vulgaris: in vitro studies with Propionibacterium acnes and Propionibacterium granulosum. Infect Immun. nov 1978;22(2):523-9.
8. Hoeffler U. Enzymatic and hemolytic properties of Propionibacterium acnes and related bacteria. J Clin Microbiol. déc 1977;6(6):555-8.
9. Holland KT, Ingham E, Cunliffe WJ. A review, the microbiology of acne. J Appl Bacteriol. oct 1981;51(2):195-215.
10. Allaker RP, Greenman J, Osborne RH. The production of inflammatory compounds by Propionibacterium acnes and other skin organisms. Br J Dermatol. août 1987;117(2):175-83.
11. Holland DB, Ingham E, Gowland G, Cunliffe WJ. IgG subclasses in acne vulgaris. Br J Dermatol. mars 1986;114(3):349-51.
12. Ingham E, Gowland G, Ward RM, Holland KT, Cunliffe WJ. Antibodies to P. acnes and P. acnes exocellular enzymes in the normal population at various ages and in patients with acne vulgaris. Br J Dermatol. juin 1987;116(6):805-12.

13. Ashbee HR, Muir SR, Cunliffe WJ, Ingham E. IgG subclasses specific to *Staphylococcus epidermidis* and *Propionibacterium acnes* in patients with acne vulgaris. *Br J Dermatol.* mai 1997;136(5):730-3.
14. Vowels BR, Yang S, Leyden JJ. Induction of proinflammatory cytokines by a soluble factor of *Propionibacterium acnes*: implications for chronic inflammatory acne. *Infect Immun.* août 1995;63(8):3158-65.
15. Bayston R, Ashraf W, Barker-Davies R, Tucker E, Clement R, Clayton J, et al. Biofilm formation by *Propionibacterium acnes* on biomaterials in vitro and in vivo: impact on diagnosis and treatment. *J Biomed Mater Res A.* 1 juin 2007;81(3):705-9.
16. Ramage G, Tunney MM, Patrick S, Gorman SP, Nixon JR. Formation of *Propionibacterium acnes* biofilms on orthopaedic biomaterials and their susceptibility to antimicrobials. *Biomaterials.* août 2003;24(19):3221-7.
17. Archer NK, Mazaitis MJ, Costerton JW, Leid JG, Powers ME, Shirtliff ME. *Staphylococcus aureus* biofilms: properties, regulation, and roles in human disease. *Virulence.* oct 2011;2(5):445-59.
18. Tunney MM, Patrick S, Curran MD, Ramage G, Hanna D, Nixon JR, et al. Detection of prosthetic hip infection at revision arthroplasty by immunofluorescence microscopy and PCR amplification of the bacterial 16S rRNA gene. *J Clin Microbiol.* oct 1999;37(10):3281-90.
19. Felner JM, Dowell VR. Anaerobic bacterial endocarditis. *N Engl J Med.* 26 nov 1970;283(22):1188-92.
20. Günthard H, Hany A, Turina M, Wüst J. *Propionibacterium acnes* as a cause of aggressive aortic valve endocarditis and importance of tissue grinding: case report and review. *J Clin Microbiol.* déc 1994;32(12):3043-5.
21. Beeler BA, Crowder JG, Smith JW, White A. *Propionibacterium acnes*: pathogen in central nervous system shunt infection. Report of three cases including immune complex glomerulonephritis. *Am J Med.* déc 1976;61(6):935-8.
22. Everett ED, Eickhoff TC, Simon RH. Cerebrospinal fluid shunt infections with anaerobic diphtheroids (*Propionibacterium* species). *J Neurosurg.* mai 1976;44(5):580-4.
23. Barazi SA, Gnanalingham KK, Chopra I, van Dellen JR. Delayed postoperative intracerebral abscess caused by *Propionibacterium acnes*: case report and review of the literature. *Br J Neurosurg.* août 2003;17(4):336-9.

24. Maibach HI. Scalp pustules due to *Corynebacterium acnes*. Arch Dermatol. oct 1967;96(4):453-5.
25. Lorillou M, Martha B, Chidiac C, Ferry T, Lyon Bone and Joint Infection Study Group. Chronic *Propionibacterium acnes* prosthesis joint infection manifesting as a large abscess with gas, without prosthesis loosening. BMJ Case Rep. 2013;2013.
26. Yocum RC, McArthur J, Petty BG, Diehl AM, Moench TR. Septic arthritis caused by *Propionibacterium acnes*. JAMA. 8 oct 1982;248(14):1740-1.
27. Brook I, Frazier EH. Anaerobic osteomyelitis and arthritis in a military hospital: a 10-year experience. Am J Med. janv 1993;94(1):21-8.
28. Jacobsson S. Diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible. Int J Oral Surg. oct 1984;13(5):363-85.
29. El-Asrar AMA, Al-Obeidan SA, Yeboah EA. Late onset posttraumatic *Propionibacterium acnes* endophthalmitis. Eur J Ophthalmol. oct 2004;14(5):442-4.
30. Jakab E, Zbinden R, Gubler J, Ruef C, von Graevenitz A, Krause M. Severe infections caused by *Propionibacterium acnes*: an underestimated pathogen in late postoperative infections. Yale J Biol Med. déc 1996;69(6):477-82.
31. Clayton JJ, Baig W, Reynolds GW, Sandoe JAT. Endocarditis caused by *Propionibacterium* species: a report of three cases and a review of clinical features and diagnostic difficulties. J Med Microbiol. août 2006;55(Pt 8):981-7.
32. Sohail MR, Gray AL, Baddour LM, Tleyjeh IM, Virk A. Infective endocarditis due to *Propionibacterium* species. Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis. avr 2009;15(4):387-94.
33. Gallo J, Kolár M, Novotný R, Riháková P, Tichá V. Pathogenesis of prosthesis-related infection. Biomed Pap Med Fac Univ Palacký Olomouc Czechoslov. nov 2003;147(1):27-35.
34. Zappe B, Graf S, Ochsner PE, Zimmerli W, Sendi P. *Propionibacterium* spp. in prosthetic joint infections: a diagnostic challenge. Arch Orthop Trauma Surg. oct 2008;128(10):1039-46.
35. Nakata MM, Lewis RP. Anaerobic bacteria in bone and joint infections. Rev Infect Dis. avr 1984;6 Suppl 1:S165-70.
36. Kanafani ZA, Sexton DJ, Pien BC, Varkey J, Basmania C, Kaye KS. Postoperative joint infections due to *Propionibacterium* species: a case-control study. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 1 oct 2009;49(7):1083-5.



37. Singh JA, Sperling JW, Schleck C, Harmsen WS, Cofield RH. Periprosthetic infections after total shoulder arthroplasty: a 33-year perspective. *J Shoulder Elb Surg Am Shoulder Elb Surg Al.* nov 2012;21(11):1534-41.
38. Achermann Y, Vogt M, Spormann C, Kolling C, Remschmidt C, Wüst J, et al. Characteristics and outcome of 27 elbow periprosthetic joint infections: results from a 14-year cohort study of 358 elbow prostheses. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* mars 2011;17(3):432-8.
39. Levy PY, Fenollar F, Stein A, Borrione F, Cohen E, Lebaill B, et al. *Propionibacterium acnes* postoperative shoulder arthritis: an emerging clinical entity. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 juin 2008;46(12):1884-6.
40. Wang B, Toye B, Desjardins M, Lapner P, Lee C. A 7-year retrospective review from 2005 to 2011 of *Propionibacterium acnes* shoulder infections in Ottawa, Ontario, Canada. *Diagn Microbiol Infect Dis.* févr 2013;75(2):195-9.
41. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF). Recommandation s de pratique clinique Infections ostéo - articulaires sur matériel (prothèse, implant, ostéo - synthèse).
42. Trampuz A, Piper KE, Jacobson MJ, Hanssen AD, Unni KK, Osmon DR, et al. Sonication of removed hip and knee prostheses for diagnosis of infection. *N Engl J Med.* 16 août 2007;357(7):654-63.
43. Pottinger P, Butler-Wu S, Neradilek MB, Merritt A, Bertelsen A, Jette JL, et al. Prognostic factors for bacterial cultures positive for *Propionibacterium acnes* and other organisms in a large series of revision shoulder arthroplasties performed for stiffness, pain, or loosening. *J Bone Joint Surg Am.* 21 nov 2012;94(22):2075-83.
44. Zeller V, Ghorbani A, Strady C, Leonard P, Mamoudy P, Desplaces N. *Propionibacterium acnes*: an agent of prosthetic joint infection and colonization. *J Infect.* août 2007;55(2):119-24.
45. Lutz M-F, Berthelot P, Fresard A, Cazorla C, Carricajo A, Vautrin A-C, et al. Arthroplastic and osteosynthetic infections due to *Propionibacterium acnes*: a retrospective study of 52 cases, 1995-2002. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* nov 2005;24(11):739-44.
46. Hall GS, Pratt-Rippin K, Meisler DM, Washington JA, Roussel TJ, Miller D. Growth curve for *Propionibacterium acnes*. *Curr Eye Res.* juin 1994;13(6):465-6.

47. Dodson CC, Craig EV, Cordasco FA, Dines DM, Dines JS, Dicarolo E, et al. Propionibacterium acnes infection after shoulder arthroplasty: a diagnostic challenge. *J Shoulder Elb Surg Am Shoulder Elb Surg Al.* mars 2010;19(2):303-7.
48. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, et al. Diagnosis and Management of Prosthetic Joint Infection: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 6 déc 2012;cis803.
49. Korting HC, Lukacs A, Vogt N, Urban J, Ehret W, Ruckdeschel G. Influence of the pH-value on the growth of Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus aureus and Propionibacterium acnes in continuous culture. *Zentralblatt Für Hyg Umweltmed Int J Hyg Environ Med.* juin 1992;193(1):78-90.
50. Achermann Y, Goldstein EJC, Coenye T, Shirtliff ME. Propionibacterium acnes: from commensal to opportunistic biofilm-associated implant pathogen. *Clin Microbiol Rev.* juill 2014;27(3):419-40.
51. Schäfer P, Fink B, Sandow D, Margull A, Berger I, Frommelt L. Prolonged bacterial culture to identify late periprosthetic joint infection: a promising strategy. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 déc 2008;47(11):1403-9.
52. Butler-Wu SM, Burns EM, Pottinger PS, Magaret AS, Rakeman JL, Matsen FA 3rd, et al. Optimization of periprosthetic culture for diagnosis of Propionibacterium acnes prosthetic joint infection. *J Clin Microbiol.* juill 2011;49(7):2490-5.
53. Lévy P-Y, Fenollar F. The role of molecular diagnostics in implant-associated bone and joint infection. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* déc 2012;18(12):1168-75.
54. Vandercam B, Jeumont S, Cornu O, Yombi J-C, Lecouvet F, Lefèvre P, et al. Amplification-based DNA analysis in the diagnosis of prosthetic joint infection. *J Mol Diagn JMD.* nov 2008;10(6):537-43.
55. Fihman V, Hannouche D, Bousson V, Bardin T, Lioté F, Raskine L, et al. Improved diagnosis specificity in bone and joint infections using molecular techniques. *J Infect.* déc 2007;55(6):510-7.
56. Panousis K, Grigoris P, Butcher I, Rana B, Reilly JH, Hamblen DL. Poor predictive value of broad-range PCR for the detection of arthroplasty infection in 92 cases. *Acta Orthop.* juin 2005;76(3):341-6.
57. Bémer P, Plouzeau C, Tande D, Léger J, Giraudeau B, Valentin AS, et al. Evaluation of 16S rRNA gene PCR sensitivity and specificity for diagnosis of prosthetic joint

- infection: a prospective multicenter cross-sectional study. *J Clin Microbiol.* oct 2014;52(10):3583-9.
58. Mirra JM, Marder RA, Amstutz HC. The pathology of failed total joint arthroplasty. *Clin Orthop.* oct 1982;(170):175-83.
59. Feldman DS, Lonner JH, Desai P, Zuckerman JD. The role of intraoperative frozen sections in revision total joint arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* déc 1995;77(12):1807-13.
60. Pandey R, Drakoulakis E, Athanasou NA. An assessment of the histological criteria used to diagnose infection in hip revision arthroplasty tissues. *J Clin Pathol.* févr 1999;52(2):118-23.
61. Illingworth KD, Mihalko WM, Parvizi J, Sculco T, McArthur B, el Bitar Y, et al. How to minimize infection and thereby maximize patient outcomes in total joint arthroplasty: a multicenter approach: AAOS exhibit selection. *J Bone Joint Surg Am.* 17 avr 2013;95(8):e50.
62. Wang WL, Everett ED, Johnson M, Dean E. Susceptibility of *Propionibacterium acnes* to seventeen antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother.* janv 1977;11(1):171-3.
63. Eady EA, Gloor M, Leyden JJ. *Propionibacterium acnes* resistance: a worldwide problem. *Dermatol Basel Switz.* 2003;206(1):54-6.
64. Weisblum B. Erythromycin resistance by ribosome modification. *Antimicrob Agents Chemother.* mars 1995;39(3):577-85.
65. Ross JI, Snelling AM, Eady EA, Cove JH, Cunliffe WJ, Leyden JJ, et al. Phenotypic and genotypic characterization of antibiotic-resistant *Propionibacterium acnes* isolated from acne patients attending dermatology clinics in Europe, the U.S.A., Japan and Australia. *Br J Dermatol.* févr 2001;144(2):339-46.
66. Oprica C, Nord CE, ESCMID Study Group on Antimicrobial Resistance in Anaerobic Bacteria. European surveillance study on the antibiotic susceptibility of *Propionibacterium acnes*. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* mars 2005;11(3):204-13.
67. Schafer F, Fich F, Lam M, Gárate C, Wozniak A, Garcia P. Antimicrobial susceptibility and genetic characteristics of *Propionibacterium acnes* isolated from patients with acne. *Int J Dermatol.* avr 2013;52(4):418-25.

68. Bayston R, Nuradeen B, Ashraf W, Freeman BJC. Antibiotics for the eradication of *Propionibacterium acnes* biofilms in surgical infection. *J Antimicrob Chemother.* déc 2007;60(6):1298-301.
69. Furustrand T, Tafa U, Corvec S, Betrisey B, Zimmerli W, Trampuz A. Role of rifampin against *Propionibacterium acnes* biofilm in vitro and in an experimental foreign-body infection model. *Antimicrob Agents Chemother.* avr 2012;56(4):1885-91.
70. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med.* 14 oct 2004;351(16):1645-54.
71. Gikas PD, Islman L, Aston W. Nonbacterial osteitis: a clinical, histopathological, and imaging study with a proposal for protocol-based management of patients with this diagnosis. *J Orthop Sci.* sept 2009; 14(5):505-516.
72. Woodroffe RC, Shaw DA. Natural control and ecology of microbial populations on skin and hair. *Soc App Bacterial Symp Ser.* 1974; 3(0):13-34.

## INTRODUCTION

*Propionibacterium acnes* is a Gram-positive anaerobic bacillus commonly found in hair follicles, and frequently colonizes shoulder area(1). Traditionally considered as non-pathogenic, it is mostly considered a contaminant of blood cultures and peroperative orthopaedic samples (2)(3). Its low virulence, slow growing properties make the diagnosis of *P. acnes* infection difficult, especially in patients with indolent clinical presentation (4)(5)(6).

However, its pathogenic role is now clearly established in several types of severe infections, especially in implant-associated infection, including central nervous system, endophthalmitis, endocarditis, peritonitis, oral and pulmonary infections and bone and joint infections (BJI) (7)(8)(9)(10)(11)(12)(13)(14)(15).

Incidence of *P. acnes* BJI is raising up since the last ten years, becoming the first anaerobic pathogen responsible for shoulder infection, especially in the presence of material (16)(17)(18)(19). The male gender, numbers of previous surgeries and immunosuppression are also identified as risk factors for these infections (18)(16)(20). *P. acnes* BJI are known to be chronic and often associated with a lack of signs of sepsis (21)(20)(16). Detailed characteristics of these infections and their management have been described in only a few cohort studies, among these only one studied monomicrobial *P. acnes* PJI (22)(20). Few data are available concerning their risk factors of relapse.

We report here a 7-year (2007-2013) clinical and therapeutic experience of management of *P. acnes* BJI. We aim to describe the clinical and microbiological features of these infections; their outcome and finally we aim to identify the determinants for treatment success.

# **METHODS**

## **1. Patients**

We performed a retrospective cohort study from 2007 to 2013 in the Lyon University hospitals, including all patients managed in the Infectious Diseases ward. Patients with P. acnes BJI were prospectively identified, and microbiological and clinical data were retrospectively retrieved from the medical charts. Patients were included according to the following criteria: Age > 18 years; with at least 2 positive samples or one positive sample with another argument for infection such as biological inflammatory syndrome and histology showing inflammation.

In order to include monobacterial P. acnes BJI, only, patients with another bacteria isolated from a sample from the same site were excluded.

## **2. Definitions**

A PJI is clinically and microbiologically defined by (i) the presence of a sinus tract that communicates with the prosthesis, (ii) the presence of acute inflammation seen upon histopathological examination of periprosthetic tissue at the time of surgical debridement or prosthesis removal, (iii) the presence of purulence surrounding the prosthesis, and (iv) two or more intra-operative cultures or a combination of preoperative aspiration and intraoperative cultures that result in the detection of the same microorganism(27). Yet, we decided to include patients with only one positive sample for cases with fever, purulent discharge or when P. acnes was found during a one stage exchange surgery for a presumed aseptic prosthesis loosening with another argument for infection such as biological inflammatory syndrome and histology showing inflammation.

Samples for culture were bone or synovial tissue, joint fluid or intra-articular fluid, soft and necrotic tissue or pieces of explanted devices.

BJI were classified according to the onset of symptoms after surgery as: acute (< one month); subacute (one to three months); delayed (between three and twelve months) or late (> twelve months) according to the Infectious Diseases Society of America guidelines ; as well as the optimal surgical and antimicrobial cares(27).

The index surgery was the last clean surgery that preceded the infection.

Patients were separated into 2 groups, as a function of their outcome : success or failure in treatment of the infection.

Treatment failure was defined as follows:

- Relapse for persistence of *P. acnes* despite treatment.
- Superinfection with one or more different microorganisms.
- Patients presenting new signs of sepsis (abscess or sinus tract) on the same localisation without possibility to obtain a bacteriological documentation.

Successful outcome was defined as the absence of infection, and no clinical signs for relapse.

### **3. Statistical analysis**

Datas were analysed using SPSS software.

Statistical analyses used Student's t-test for quantitative variables and Fisher's exact or Chi-square test, as appropriate, for qualitative variables.

Fisher's exact test and Chi-square test were used in comparing characteristics between the group with success and the one with treatment failure. Determinants for treatment success were determined using univariate Cox analysis.  $p < 0,05$  was considered to be statistically significant. Kaplan-Meier curves were compared between the groups using the log-rank test.



# RESULTS

## 1. Patients characteristics

Forty-one patients were included during the period from 2007 to 2013.

Mean age was  $56 \pm 3$  years. Twenty patients (48.8%) were older than 60 years.

Mean ASA score was  $1.8 \pm 0.1$ .

Males represented 61% of the population (n= 25).

The BMI was  $> 30$  for 7 patients (17%) and 6 were diabetics (14.6%). Mean creatinin clearance was  $116 \pm 8$   $\mu\text{mol/L}$ .

Five (12.2%) had coronary or congestive heart failure.

Only two (5%) were suffering from systemic disease requiring corticosteroids.

Four patients (9.8%) were active smokers.

Two patients had a history of adverse event with antibiotics (both simple rash without anaphylactic shock; one using penicillin the other pristinamycin).

Patients' demographic, clinical, radiological, laboratory and microbiological characteristics are given in Table 1.

**Table 1 Demographic characteristics of the patients**

	<b>Success (n=31)</b>	<b>Failure (n=9)</b>	<b>Total (n=40)</b>	<b>p</b>
<b>Age, mean</b>	55 ( $\pm$ 3.6)	63 ( $\pm$ 5.7)	56 (3)	NS
<b>BMI, mean</b>	26.75	21	25.6	NS
<b>Sex</b>				
Male	22 (71%)	3 (33.3%)	25 (62.5%)	NS
Female	9 (29%)	6 (66.7%)	15 (37.5%)	NS
<b>Comorbid factors</b>				
Diabetes	5 (16.1%)	1 (11.1%)	6 (15%)	NS
Immunosuppression	1 (3.2%)	1 (11.1%)	2 (5%)	NS
Tabagism	4 (12.9%)	0	4 (10%)	NS
Alcoholism	4 (12.9%)	1 (11.1%)	5 (12.5%)	NS
<b>ASA score, mean</b>	1.87 ( $\pm$ 0.19)	1.89 ( $\pm$ 0.35)	1.80 (0.1)	NS
<b>Creatinin clearance, mean</b>	114	118	116	NS
<b>No. of previous surgeries</b>	0.74 ( $\pm$ 0.21)	1,1 ( $\pm$ 0.42)		NS
<b>Previous BJI</b>	2 (6.5%)	0	2 (5%)	NS
<b>Post surgical infection</b>	31 (100%)	9 (100%)	40 (100%)	NS
<b>Without implant at the site of infection</b>	2 (6.5%)	0	2 (5%)	NS
<b>Prosthetic joint infection</b>	16 (51.6%)	5 (55.6%)	21 (52.5%)	NS
<b>Osteosynthesis</b>	13 (41.9%)	4 (44.4%)	17 (42.5%)	NS

**Comparisons between groups were not significant.**

Means are reported  $\pm$ SD.

BMI, Body mass index

ASA American Society of Anesthesiology Score

BJI, Bone and joint infection

## **2. Surgical history**

All patients developed *P. acnes* BJI following a surgical intervention. Twenty-one (51,2%) patients had prosthetic joint infection (PJI) and 18 (43.9%) developed infection on osteosynthesis material. Two patients didn't have material but had a previous surgery on the site of infection. Surgery in which implant or material was placed was performed on emergency for 9 of them (22.5%), each time for a traumatical cause.

Besides this index surgery, we also noticed that previous surgical interventions on the same site of *P acnes* BJI were performed for 18 patients (44 %). Number of surgeries went from one (n= 8, 19.5%) to 4 (n= 3, 7.3%). One patient was treated successfully for *Staphylococcus aureus* BJI on the same site 6 months before he developed infection with *P acnes*.

Sites of BJI were: hip (n= 12, 29.3%); knee (n=10, 24.4%); femoral (n= 7, 17.1%); cranial flap (n= 5, 12.2%); humerus (n=3, 7.3%); shoulder (n=2, 4.9%) and ankle (n=2, 4.9%).

In order to classify BJI, delay between index surgery and the microbiological diagnosis was analysed: mean delay was  $96.93 \pm 22$  weeks (median 36, min 4, max 677).

As a result, most of the BJI were delayed occurring > 3 months after surgery (n= 20, 48%) or late infections occurring > 12 months after surgery (n= 11, 26.8 %). Only three of them (7.3%) were acute occurring less than 4 weeks after surgery.

## **3. Diagnosis of *P. acnes* BJI**

### **a. Clinical signs**

Only 28 patients (68%) had clinical inflammation signs with:

- fever for 7 patients (17,5%)
- local signs of sepsis (erythema, edema): n=25 (61%)
- sinus tract with purulent discharge : n=9 (22%)

Pain was the most frequent clinical sign, reported for 97.6% (n=40) patients. Thirteen patients showed only pain as symptoms (32%). As regards intraoperative signs, abscess was noticed for 15 patients (36.6%) and necrotic soft tissue for 11 patients (27%).

Average delay between first clinical signs and the index surgery was  $54.8 \pm 15.72$  weeks (median 22, range 2-521).

### **b. Biology and radiologic signs**

An inflammatory syndrome defined by CRP rate  $> 5\text{mg/L}$  was present for 36 patients (94.7%; 3 patients didn't have a blood test).

Mean initial CRP was 67 mg/L (median 36; min 1.5; max 293).

Mean CRP max was 100 mg/L (median 87, min 7.5; max 293).

As regards to radiologic signs of sepsis, there were presents for half of patients (n=22), with:

- 18 prosthesis loosening.
- 3 radiological lucencies.
- 1 bone fracture with material rupture.

Preoperative scintigraphy was performed for 17 patients (41.5%). Result was positive in 76.5% (n=13). Criteria for positivity was abnormal uptake for infection.

Types of scintigraphy were leucocyte scintigraphy (n=12; positivity 75%), Technetium and leucocyte (n=2; positivity 100%), leukoscan (n=2; positivity 50%) or Technetium for one patient (positivity 100%).

### **c. Microbiology**

Average time for bacteriologic diagnosis since index surgery was 97 weeks ( $\pm 22$ ). All cultures were kept for growth for 14 days.

Mean total number of samples was 4.9 ( $\pm 0.3$ ), with a median of 5 (min 1, max 9).

Mean positives samples was 3.6 ( $\pm 0.3$ ), with a median of 3 (min 1, max 9).

The percentage of positives samples was 72 % ( $\pm 4$ ). Median 83% (min 14%, max 100%).

As regards to the types of samples:

- Bone or synovial tissue were realised for 31 patients (75.60%) with a mean total number of 3.58 ( $\pm 0.29$ ) and a mean total positive of 2.48( $\pm 0.21$ ).
- Joint fluid or intra-articular fluid for 22 patients (53.7%); mean total number of 1.57( $\pm 0.28$ ) ; mean total positive of 0.74( $\pm 0.13$ ).
- Soft tissue for 17(41.5%), mean total number of 1.72( $\pm 0.29$ ); mean positive 1.44( $\pm 0.23$ )
- Abscess for 7(17.1%), mean total number 1.56( $\pm 0.37$ ), mean total positive 1.33( $\pm 0.40$ ).

Blood cultures were performed on 10 patients. None of them came back positive.

Average delay for positivity (growing *P. acnes*) was 8.2 days (+/- 0.6). Median 8 days (range 1-21).

All *P. acnes* strains were sensitive to amoxicillin, erythromycin and clindamycin.

Main Characteristics of *P. Acnes* BJI is given in table 2.

**Table 2 Characteristics of P. Acnes BJI**

	<b>Success (n=31)</b>	<b>Failure (n=9)</b>	<b>Total (n=40)</b>	<b>P</b>
<b>Symptoms:</b>				
Fever	5 (16.1%)	2 (22.2%)	7 (17.5%)	NS
Pain	30 (96.8%)	9 (100%)	39 (97.5%)	NS
Local inflammation	18 (58.1%)	7 (77.8%)	25 (62.5%)	NS
Sinus tract	5 (16.1%)	4 (44.4%)	9 (22.5%)	NS
Abscess	11 (35.5%)	4 (44.4%)	15 (37.5%)	NS
<b>CRP max (mg/L), mean</b>	104	88	100	NS
<b>No of positive intraoperative samples, mean</b>	3.6 (±0.40)	4 (±0.57)	3.6 (±0.3)	NS
<b>No of intraoperative samples, mean</b>	4.9 (±0.36)	5 (±0.62)	4.9 (±0.3)	NS
<b>Infection classification:</b>				
Acute (<1month)	3 (9.7%)	0	3 (7.5%)	NS
Subacute (1-3months)	4 (12.9%)	3 (33.3%)	7 (17.5%)	NS
Delayed (3-12months)	14 (45.2%)	6 (66.7%)	20 (50%)	NS
Late (>12months)	10 (32.3%)	0	10 (25%)	NS
BJI> 3months	24 (77.4%)	6 (66.7%)	30 (75%)	NS

**Comparisons between groups were not significant.**

Means are reported ±SD.  
CRP, C reactive protein  
BJI, Bone and joint infection

#### **d. Histology**

Histology was performed on 25 patients, with 68 % positives (n=17). Samples were either bone or synovial.

Definition of positivity was presence of signs of acute inflammation (defined by presence of neutrophil polymorph infiltrate) and infiltration of plasmocyte cells that reflects chronic inflammation.

Among them, 7 were defined as acute inflammation and 10 founded signs of chronic osteitis.

#### **4. Surgical management**

Average delay for surgical care since the beginning of clinical signs was 244 days (median 84; range 1-1270).

Among patients with implant-associated BJI (n=39)

- Two didn't have any surgery (5%) because of comorbidities and were treated with suppressive antimicrobial therapy only.
- Four (10.2%) had conservative treatment without explantation (debridement and implant retention).
- A complete one-stage exchange was performed in 9 patients (23%).
- A partial one-stage exchange in 5 cases (12.8%).
- A two-stage exchange and/or a total explantation in 19 patients (49%) only. For these patients, a spacer was used in 4 and loaded with gentamicin in 3.

Average delay before remove on implant for this patients was 100 days (median 67; range 42-240).

Eight patients (20%) were considered to not have an optimal surgical treatment, as describe in the IDSA guidelines (partial one-stage exchange or conservative treatment without explantation for patients presenting delayed or late implant-associated BJI). Among them, 4 patients experienced a relapse.

The average length of stay in hospital was: 17.5 days (median 11; range 3-100).

#### **5. Antimicrobial therapy**

Two patients did not receive empirical antimicrobial therapy immediately following the surgery.

In patients receiving empirical antimicrobial therapy, most of them received glycopeptides (n= 28, 74%); which were equally divided between vancomycin and teicoplanin.

The most frequent companion drug with glycopeptides was clindamycin (n= 10, 36%), followed by pristinamycin (n=9, 32%), ceftriaxon (n=4, 14%), piperacillin-tazobactam (n=2, 7%), ofloxacin (n=2, 7%) and amoxicillin (n=1, 4%).

Others combinations for IV treatment were: amoxicillin with clindamycin (n=4, 11%), amoxicillin with rifampicin (n=2, 5%) and orbenin with ofloxacin (n=2, 5%).

Only two patients didn't receive an intravenous treatment. The average duration of intravenous treatment was 54( $\pm$ 6) days.

Switch to exclusive oral therapy was performed in 36 patients (88%), mainly using the combination amoxicillin-clindamycin (n=13; 36.11%) or only clindamycin (n= 13; 36.11%). Rifampicin was used in combination in 8 patients (with pristinamycin n=6 or amoxicillin n=2). The remaining two patients were treated using ofloxacin (associated with amoxicillin or clindamycin).

Three patients were treated with suppressive antimicrobial therapy (still ongoing) because surgical treatment couldn't be optimal in those cases (mean duration of 37 months to date). They are all treated with amoxicillin.

In the other patients, the median duration of total antimicrobial therapy was 122 days (mean 145 $\pm$  13, range 42-333).

Three patients experienced serious adverse event, only, and all of them were attributed to glycopeptides: one acute renal failure with vancomycin, one hepatitis with teicoplanin and one neutropenia and thrombopenia with teicoplanin. An interruption of the glycopeptides was realized with an immediate antimicrobial switch and a favorable outcome in each case. Interruption of antimicrobial therapy for adverse event was performed in 6 patients (15%), with an average duration of 11 $\pm$ 2 days (median 13, range 5-18).

Antimicrobial therapy and surgical management is given in table 3.

Surgical management for implant associated BJI is given in table 4.



**Table 3 Antimicrobial therapy and surgical management**

	<b>Success (n=31)</b>	<b>Failure (n=9)</b>	<b>Total (n=40)</b>	<b>p</b>	<b>HR</b>
<b>Post-operative antimicrobial therapy</b>	31 (100%)	7 (77.8%)	38 (95%)	0.006	0.101
<b>Treatment with glycopeptides</b>	22 (71%)	6 (85.7%)	28 (73.7%)	NS	
<b>Duration IV treatment days (mean)</b>	49 (±5)	78 (±22)	54 (±6)	NS	
<b>Duration total antimicrobial therapy days (mean)</b>	135 (±12)	200 (±53)	145 (±13)	NS	
<b>Switch to oral therapy</b>	29 (93.5%)	7 (77.7%)	36 (87.8%)	NS	
<b>Suppressive antimicrobial therapy</b>	3 (9.7%)	0	3 (7.9%)	NS	
<b>Serious adverse event</b>	2 (6.5%)	1 (14.3%)	3 (7.9%)	NS	
<b>Interruption antimicrobial therapy</b>	4 (12.9%)	2 (33.3%)	6 (16.2%)	NS	
<b>Non optimal surgery</b>	4 (12.9%)	4 (44.44%)	8 (20%)	0.046	0.260

Means are reported ±SD

IV, Intravenous

**Table 4 Surgical management for implant associated BJI**

	<b>Success (n=28)</b>	<b>Failure (n=9)</b>	<b>Total (n=37)</b>	<b>p</b>
<b>Conservative treatment</b>	1	3	4 (10%)	NS
<b>Complete one-stage exchange</b>	7	2	9 (23%)	NS
<b>Partial one-stage exchange</b>	4	1	5 (13%)	NS
<b>Two-stage exchange/total explantation</b>	16	3	19 (49%)	NS

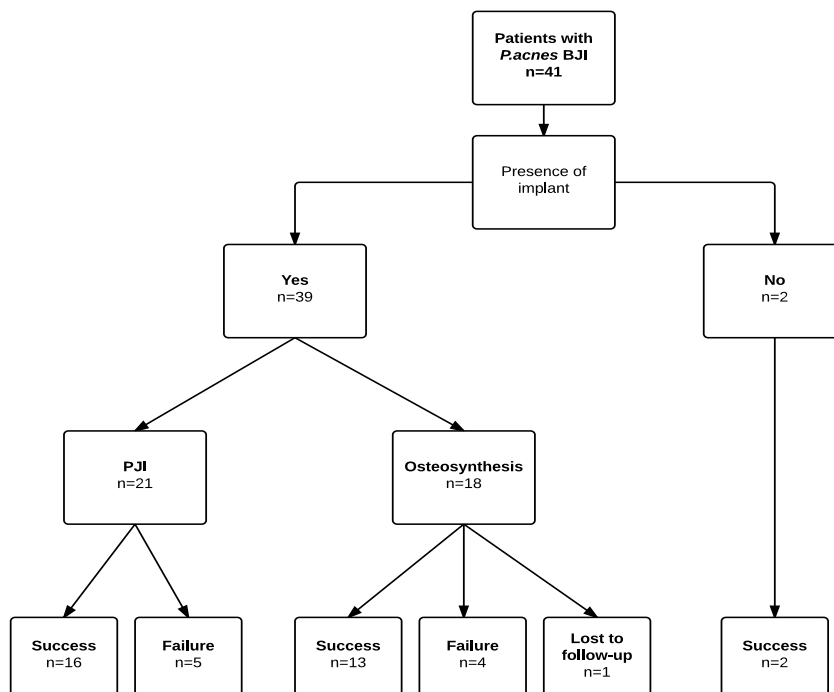
## 6. Outcome and analysis of failure

Outcome was analysed for 40 patients. One patient was lost to follow-up after hospital discharge.

One patient died after 250 days of follow-up. Death was related to heart failure without a link with a septic cause.

A flowchart illustrates the patient populations with its outcome is given in Fig. 1.

Figure 1 A flowchart illustrates the patient populations with its outcome depends on the presence of material



Average duration of follow-up was 20,3 months.

During the follow-up, 9 relapses (23%) were reported including 5 with persistence of *P. acnes*, 2 without bacteriological growth, and 2 superinfections.

Average time for relapse since the end of antimicrobial therapy was 180 days. Two patients relapsed while they were still on antibiotics.

Among patients with treatment failure:

- Two didn't have antimicrobial therapy following surgery because a septic cause wasn't initially suspected. One had initially a complete one-stage exchange and the other a debridement with implant retention. Both relapsed with *P. acnes* and had a second surgery with complete material exchange.
- Three others didn't have an initial optimal surgery: one partial one-stage exchange (relapse *P. acnes*) and two debridements with retention (One superinfection with *S. aureus*; and local recidive abscess for the other which refused a second intervention).
- For the last four patients, both antimicrobial and surgical management were considered to be optimal. Two of them relapsed and had a secondary antimicrobial treatment with a favorable outcome. One developed superinfection with *E. Coli* and *E. cloacae* two months after reintervention for fracture on material; the outcome was favorable after another surgery to remove material and adapted antimicrobial therapy. The latest developed abscess four months after reimplantation without it could be possible to get any bacteriologic documentation. Yet, we supposed that this last failure could be directly related to *P. acnes*.
- None of these treatment's failures required amputation.

Using univariate Cox analysis and Kaplan Meier curves, we found as determinants for treatment success the two following factors: optimal surgical treatment (HR 0.260; CI95% 0.070-0.974; p=0.046; figure 2) and the prescription of immediate empirical antimicrobial therapy (HR 0.101; CI95% 0.019-0.525; p=0.006) (figure 3). No other between-group differences were observed.

During follow-up, none of the patients treated with suppressive antimicrobial therapy relapsed, with a good long-term tolerance to amoxicillin.

Figure 2. Kaplan-Meier curves for patients receiving or not an immediate post-operative antimicrobial therapy

(log-rank <0.001)

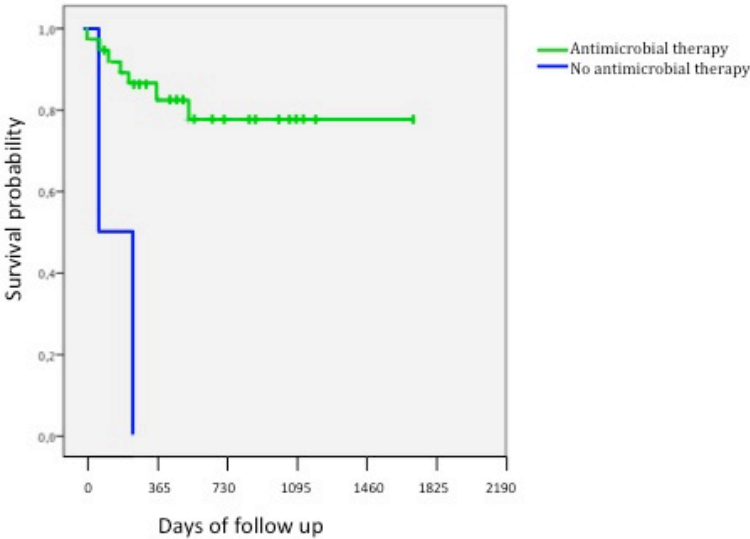
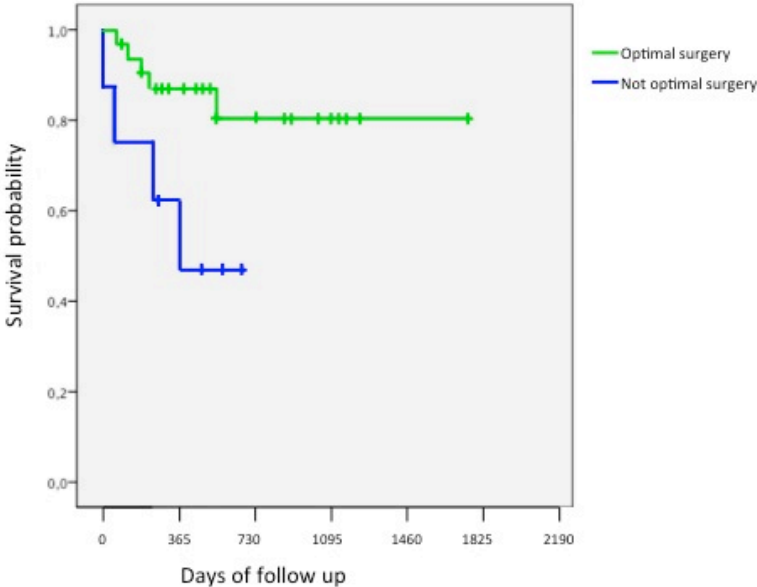


Figure 3. Kaplan-Meier survival curves for patients for who optimal or non-optimal surgery was performed

(log-Rank = 0.031)



## DISCUSSION

Our study presented 41 cases of bone and joint infection exclusively due to *P. acnes* over a period of 7 years.

Our results confirm that these infections occur mostly on the presence of implant and are often chronic with a long delay after the index surgery. Clinical presentation of *P. acnes* BJI is often indolent. Indeed, most patients showed no fever, a few presented a sinus tract and others only had pain with prosthesis loosening as a reflect to infection. We were able to identify two determinants for treatment success: the prescription of post-operative antimicrobial therapy and an optimal surgical management.

The overall incidence of *P. acnes* BJI is raising up since the last 10 years, becoming the first anaerobic pathogen in prosthetic shoulder infection. Previous cohort studies showed its pathogenicity and identified majors risk factors for *P. acnes* BJI: male gender, immunodepression, the presence of previous surgery and implantation of foreign bodies(22)(20)(16)(13)(23).

Yet, these infections represent a diagnosis challenge because of its slow growing requiring 14 culture days as well as the difficulty in establishing its pathogenic role conducting to performed several samples to eliminate a possible contamination. According to IDSA guidelines, diagnosis for PJI requires at least 3 samples (optimally 5 or 6) performed on specific surgical conditions. All patients included benefit from such samples and presented either clinical signs of sepsis in favour of BJI or painful prosthesis loosening.

*P. acnes* BJI are known to be late(20)(16)(7), as we noticed in our study. Indeed, most them were delayed or late chronic infections.

*P. acnes* BJI occurred after surgery in all cases. This data confirms that perioperative contamination is the most likely explanation of these infections, especially for patients who had numerous interventions(24)(20).

The results of univariate Cox analysis comparing outcome between the two patient groups (success and failure of treatment) have found two protective factors and determinants for treatment success:

The first determinant for treatment success was the prescription of post-operative antimicrobial therapy. Indeed, two patients didn't received antibiotic treatment following surgery and both relapsed. Yet, one of them had an optimal surgery; suggesting the administration of immediate post-operative antimicrobial therapy is also important for treatment success. To our knowledge, it is the first time that such protecting factor is described in the outcome of *P. acnes* BJI. As a consequence, in patients suspected to have *P. acnes* indolent BJI, prescription of an empirical post-operative antimicrobial therapy would be mandatory, pending the definitive bacteriological results. All antibiotics used in clinical practice are active on *P. acnes*, i.e. vancomycin, piperacillin-tazobactam, amoxicillin, clindamycin, etc.

The second one was surgical management, which wasn't considered as optimal for a large part of patients (20%), and conducted to treatment failure. This can be explained because such surgeries can not always be conducted for patients with a medical condition precluding major surgery. Furthermore, in some cases, surgical treatment was inadequate because, with indolent clinical presentation, the septic cause wasn't suspected pre-operatively

Indeed, 8 patients didn't have a complete removal of the material, conducting to relapse for 4 of them. The importance of complete explantation has been reported in several studies, such as Lutz who founded failure for each case of partial ablation of the material(22). Prosthetic revision with conservative treatment is only recommended in early-onset postoperative infections (occurring within the first month), whatever the microorganism involved(25)(26)(27)(28)(29). As *P. acnes* PJI are mostly late and chronic infections, the surgical treatment cannot be conservative. For example if there is a cemented prosthesis, , it is necessary to extract all cement by osteotomy or by using specific techniques for the extraction of cement(30).

As regards antimicrobial therapy, most of patients had empirical IV treatment using glycopeptids in combination with amoxicillin or pristinamycin for a large part. Amoxicillin remains the treatment of choice for *P. acnes* BJI(27)(31). Despite few data available concerning the use of vancomycin to treat these infections; it is known that *P. acnes* has a good sensitivity to glycopeptids, without any resistance yet described(32).

This information is interesting, especially if another micro-organism is also present such as *Staphylococci*. Most of our patients had prolonged IV treatment, often even longer than recommended (2 to 6 weeks in the recent guidelines)(27)(31)

For switch oral antimicrobial therapy, most patients received clindamycin, either alone or in combination with amoxicillin. Although this molecule doesn't have the New Drug Approval to treat PJI, pyostacin was also used in combination (both for IV and oral treatment), with a good tolerance and efficacy.

Combination with rifampicin was only used for 20% of patients, which is well below compared to other studies. Indeed, in those of Zeller et al. and Lutz et al. the combination with rifampicin and clindamycin or cephalosporin were the most used (for both IV and oral treatment)(20)(22). Rifampin has demonstrated a higher rate of success, when used with a fluoroquinolone in the treatment of *S. aureus* prosthetic joint infection(33).

In a recent in vivo study, Tunney and al. demonstrated that *P. acnes* could form biofilms on multiple surfaces and that these *P. acnes* biofilms displayed an increased tolerance to antimicrobial agent(34). Therefore, the role of rifampicin in *P. acnes* has been studied, reported in vivo data from an experimental animal model and showing a good efficacy of rifampicin alone and in combination with vancomycin, daptomycin or levofloxacin(35). Yet, prospective, randomized and controlled studies are needed to confirm evidence for combination treatment with rifampicin in *P. acnes* PJI.

Recent PJI guidelines based on several studies recommend a long duration of antimicrobial therapy to treat these infections, mostly depending on their surgical management(27)(26)(31). Although tolerance was good for most patients in our study, The average duration of treatment (both oral and intravenous) was higher (but not significant) in the group with failure of treatment. It might suggest that duration of antimicrobial therapy could be shorter if an optimal surgical treatment was performed.

Prolonged suppressive antimicrobial therapy was used in three patients as an alternative to optimal surgery. Although none of them relapsed, this type of treatment and its duration must be carefully chosen; in order to avoid failure and adverse event(36)(37)(27).

Our study should be viewed in the light of certain limitations: First, it is a retrospective observational study, with a small number of patients. Secondly, we may have a recruitment bias since most of shoulder's surgeries in Lyon are performed in private institutions where we couldn't lead study; knowing that *P. acnes* causes infection after shoulder arthroplasty more frequently than it does after replacement of other joints(19)(38)(16)(23)(17).

As a conclusion, *P. acnes* is mainly responsible for late implant-associated BJI. Prescription of immediate post-operative antimicrobial therapy seems to influence the outcome. As *P. acnes* is usually not considered as virulent as other pathogen such as staphylococci, the surgical strategy is often conservative, leading to treatment failure. Chronic implant-associated *P. acnes* BJI require aggressive surgical management that facilitate the cure and could help to reduce the duration of antibiotic therapy, as well as limited indications for suppressive antimicrobial therapy.



## CONCLUSION

*Propionibacterium acnes* est un bacille Gram positif anaérobie appartenant à la flore commensale cutanée, la muqueuse digestive et à l'appareil respiratoire haut.

Généralement considéré comme un germe contaminant, il est désormais reconnu comme un véritable pathogène pouvant être à l'origine d'infections parfois sévères (endocardites, péritonites, méningo-encéphalites, infections oculaires et pulmonaires) ; surtout en présence de matériel et chez les patients immunodéprimés.

Depuis les 10 dernières années, l'incidence de cette bactérie dans les infections ostéo-articulaires chroniques ne cesse d'augmenter ; devenue la première cause des IOA à germes anaérobies.

Néanmoins, il existe encore peu de données disponibles dans la littérature concernant leur prise en charge thérapeutique et surtout le devenir des patients.

Nous avons réalisé une étude de cohorte rétrospective dans le Centre Interrégional de référence des IOA complexes de Lyon pour décrire les IOA à *P. acnes*, analyser leur prise en charge et leur devenir afin de pouvoir identifier les déterminants du succès pour ces patients.

Quarante et un patients ont été inclus sur une période de 7 ans (2007-2013). L'âge moyen était de 56 ans, 25 étaient des hommes (61%) et le score ASA moyen était de 1,8. Tous ces patients avaient eu une intervention chirurgicale au site de l'infection dans les semaines, mois ou années précédents l'IOA (> 3 mois dans 48% des cas et >12 mois pour 27%). La majorité des patients (95%) ont présenté cette infection sur matériel ; soit sur prothèse (51,2%) soit à partir de matériel d'ostéosynthèse (43,9%).

Concernant la prise en charge chirurgicale ; l'ablation du matériel a été réalisée dans la plupart des cas (84,6%), soit avec un changement partiel ou total en 1 temps, soit une explantation totale ou changement en 2 temps. Deux patients n'ont pas été opérés et 4 autres ont eu un traitement conservateur. Cette prise en charge a été considérée comme non optimale pour 8 patients (20%).

Seulement 2 patients n'ont pas reçu d'antibiothérapie probabiliste post opératoire. La durée moyenne de l'antibiothérapie totale était de 145 jours (54 jours pour l'antibiothérapie intraveineuse). Des glycopeptides ont été administrés en post-opératoire immédiat dans la plupart des cas, et le relais per os associait fréquemment à répartition égale la combinaison amoxicilline-clindamycine (36.11%) ou la clindamycine seule (36.11%). Trois patients ont présenté un effet indésirable grave, rattaché à l'utilisation de la vancomycine. Trois patients ont reçu une antibiothérapie « suppressive », sans limite de durée (durée moyenne de 37 mois à ce jour).

Au cours du suivi, 9 échecs thérapeutiques ont été rapportés (23%) dont 5 rechutes à *P. acnes*, 2 infections à d'autres germes et 2 autres sans documentation bactériologique. Les résultats de l'analyse ont retrouvé deux facteurs protecteurs et déterminants du succès thérapeutique : une prise en charge chirurgicale optimale (OR 0.260; IC95% 0.070-0.974; p=0.046) ainsi que l'administration post-opératoire immédiate d'une antibiothérapie probabiliste adaptée (OR 0.101; IC95% 0.019-0.525; p=0.006).

Les IOA à *P. acnes* sont majoritairement des infections tardives et survenant sur implant, souvent peu symptomatiques, avec un long délai de prise en charge.


Le recours à une antibiothérapie probabiliste post-opératoire immédiate semble indispensable au cours de ces IOA chroniques, alors que *P. acnes* n'est souvent pas considéré comme particulièrement virulent ou pathogène.

De même, une prise en charge chirurgicale adéquate est indispensable pour espérer éviter les récurrences. Au cours des IOA chroniques à *P. acnes*, les recommandations de l'IDSA (Infectious Diseases Society of America) et de la SPILF (Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française) préconisent l'ablation totale des implants avec une réimplantation si besoin en 1 ou en 2 temps. Le traitement chirurgical conservateur et l'ablation ou le changement incomplet des implants sont considérés comme des chirurgies non optimales, et constituent une perte de chance pour le patient.

En conclusion, les IOA chroniques sur matériel à *P. acnes* devraient relever d'un traitement chirurgical agressif afin d'en faciliter la guérison, ce qui pourrait permettre

de réduire la durée de l'antibiothérapie, et limiter les indications d'antibiothérapie « suppressive ».

Le Président de la thèse,




Pr. C. CHIDIAC

Vu et permis d'imprimer

Lyon, le 19 NOV 2014  
26 NOV. 2014

Vu : Le Doyen de la faculté de Médecine

Lyon Est,  
  
Professeur Jérôme ETIENNE

Vu : Pour le Président de l'Université  
Le Président du Comité de Coordination  
des Etudes Médicales,



Professeur François-Noël GILLY

## REFERENCES

1. Patel A, Calfee RP, Plante M, Fischer SA, Green A. Propionibacterium acnes colonization of the human shoulder. *J Shoulder Elb Surg Am Shoulder Elb Surg Al.* déc 2009;18(6):897-902.
2. Desplaces N. Les bactéries anaérobies en pathologie osseuse. *Med Mal Infect.* (30):97-101.
3. Finegold SM. Anaerobic bacteria in human disease. New York; 1977. 577-578 p.
4. Dodson CC, Craig EV, Cordasco FA, Dines DM, Dines JS, Dicarolo E, et al. Propionibacterium acnes infection after shoulder arthroplasty: a diagnostic challenge. *J Shoulder Elb Surg Am Shoulder Elb Surg Al.* mars 2010;19(2):303-7.
5. Lewis RP, Sutter VL, Finegold SM. Bone infections involving anaerobic bacteria. *Medicine (Baltimore).* juill 1978;57(4):279-305.
6. Franceschini V, Chillemi C. Periprosthetic shoulder infection. *Open Orthop J.* 2013;7:243-9.
7. Jakab E, Zbinden R, Gubler J, Ruef C, von Graevenitz A, Krause M. Severe infections caused by Propionibacterium acnes: an underestimated pathogen in late postoperative infections. *Yale J Biol Med.* déc 1996;69(6):477-82.
8. Barazi SA, Gnanalingham KK, Chopra I, van Dellen JR. Delayed postoperative intracerebral abscess caused by Propionibacterium acnes: case report and review of the literature. *Br J Neurosurg.* août 2003;17(4):336-9.
9. Viraraghavan R, Jantausch B, Campos J. Late-onset central nervous system shunt infections with Propionibacterium acnes: diagnosis and management. *Clin Pediatr (Phila).* mai 2004;43(4):393-7.
10. El-Asrar AMA, Al-Obeidan SA, Yeboah EA. Late onset posttraumatic Propionibacterium acnes endophthalmitis. *Eur J Ophthalmol.* oct 2004;14(5):442-4.
11. Günthard H, Hany A, Turina M, Wüst J. Propionibacterium acnes as a cause of aggressive aortic valve endocarditis and importance of tissue grinding: case report and review. *J Clin Microbiol.* déc 1994;32(12):3043-5.
12. Lewis JF, Abramson JH. Endocarditis due to Propionibacterium acnes. *Am J Clin Pathol.* nov 1980;74(5):690-6.
13. Brook I, Frazier EH. Anaerobic osteomyelitis and arthritis in a military hospital: a 10-year experience. *Am J Med.* janv 1993;94(1):21-8.

14. Everett ED, Eickhoff TC, Simon RH. Cerebrospinal fluid shunt infections with anaerobic diphtheroids (*Propionibacterium* species). *J Neurosurg.* mai 1976;44(5):580-4.
15. Yocum RC, McArthur J, Petty BG, Diehl AM, Moench TR. Septic arthritis caused by *Propionibacterium acnes*. *JAMA.* 8 oct 1982;248(14):1740-1.
16. Wang B, Toye B, Desjardins M, Lapner P, Lee C. A 7-year retrospective review from 2005 to 2011 of *Propionibacterium acnes* shoulder infections in Ottawa, Ontario, Canada. *Diagn Microbiol Infect Dis.* févr 2013;75(2):195-9.
17. Singh JA, Sperling JW, Schleck C, Harmsen WS, Cofield RH. Periprosthetic infections after total shoulder arthroplasty: a 33-year perspective. *J Shoulder Elb Surg Am Shoulder Elb Surg Al.* nov 2012;21(11):1534-41.
18. Kanafani ZA, Sexton DJ, Pien BC, Varkey J, Basmania C, Kaye KS. Postoperative joint infections due to *Propionibacterium* species: a case-control study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 oct 2009;49(7):1083-5.
19. Sperling JW, Kozak TK, Hanssen AD, Cofield RH. Infection after shoulder arthroplasty. *Clin Orthop.* janv 2001;(382):206-16.
20. Zeller V, Ghorbani A, Strady C, Leonard P, Mamoudy P, Desplaces N. *Propionibacterium acnes*: an agent of prosthetic joint infection and colonization. *J Infect.* août 2007;55(2):119-24.
21. Sulkowski MS, Abolnik IZ, Morris EI, Granger DL. Infectious arthritis due to *Propionibacterium acnes* in a prosthetic joint. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* juill 1994;19(1):224-5.
22. Lutz M-F, Berthelot P, Fresard A, Cazorla C, Carricajo A, Vautrin A-C, et al. Arthroplastic and osteosynthetic infections due to *Propionibacterium acnes*: a retrospective study of 52 cases, 1995-2002. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* nov 2005;24(11):739-44.
23. Levy PY, Fenollar F, Stein A, Borriore F, Cohen E, Lebaill B, et al. *Propionibacterium acnes* postoperative shoulder arthritis: an emerging clinical entity. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 juin 2008;46(12):1884-6.
24. Berthelot P, Carricajo A, Aubert G, Akhavan H, Gazielly D, Lucht F. Outbreak of postoperative shoulder arthritis due to *Propionibacterium acnes* infection in nondebilitated patients. *Infect Control Hosp Epidemiol Off J Soc Hosp Epidemiol Am.* sept 2006;27(9):987-90.

25. Betsch BY, Egli S, Siebenrock KA, Täuber MG, Mühlemann K. Treatment of joint prosthesis infection in accordance with current recommendations improves outcome. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 avr 2008;46(8):1221-6.
26. Tande AJ, Patel R. Prosthetic Joint Infection. *Clin Microbiol Rev.* 4 janv 2014;27(2):302-45.
27. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, et al. Diagnosis and Management of Prosthetic Joint Infection: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 6 déc 2012;cis803.
28. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med.* 14 oct 2004;351(16):1645-54.
29. Achermann Y, Stasch P, Preiss S, Lucke K, Vogt M. Characteristics and treatment outcomes of 69 cases with early prosthetic joint infections of the hip and knee. *Infection.* juin 2014;42(3):511-9.
30. Fletcher M, Jennings GJ, Warren PJ. Ultrasonically driven instruments in the transfemoral approach--an aid to preservation of bone stock and reduction of implant length. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2000;120(10):559-61.
31. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF. Recommandation s de pratique clinique Infections ostéo - articulaires sur matériel (prothèse, implant, ostéo - synthèse).
32. Oprica C, Nord CE, ESCMID Study Group on Antimicrobial Resistance in Anaerobic Bacteria. European surveillance study on the antibiotic susceptibility of *Propionibacterium acnes*. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* mars 2005;11(3):204-13.
33. Senneville E, Joulie D, Legout L, Valette M, Dezèque H, Beltrand E, et al. Outcome and predictors of treatment failure in total hip/knee prosthetic joint infections due to *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* août 2011;53(4):334-40.
34. Ramage G, Tunney MM, Patrick S, Gorman SP, Nixon JR. Formation of *Propionibacterium acnes* biofilms on orthopaedic biomaterials and their susceptibility to antimicrobials. *Biomaterials.* août 2003;24(19):3221-7.
35. Furustrand T, Tafin U, Corvec S, Betrisey B, Zimmerli W, Trampuz A. Role of rifampin against *Propionibacterium acnes* biofilm in vitro and in an experimental foreign-body infection model. *Antimicrob Agents Chemother.* avr 2012;56(4):1885-91.

36. Segreti J, Nelson JA, Trenholme GM. Prolonged suppressive antibiotic therapy for infected orthopedic prostheses. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* oct 1998;27(4):711-3.
37. Zimmerli W, Widmer AF, Blatter M, Frei R, Ochsner PE. Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections: a randomized controlled trial. Foreign-Body Infection (FBI) Study Group. *JAMA.* 20 mai 1998;279(19):1537-41.
38. Sperling JW, Cofield RH, Torchia ME, Hanssen AD. Infection after shoulder instability surgery. *Clin Orthop.* sept 2003;(414):61-4.