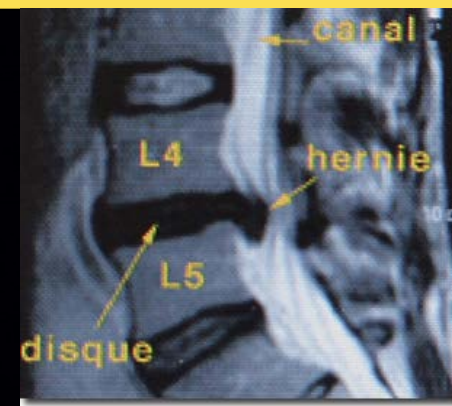
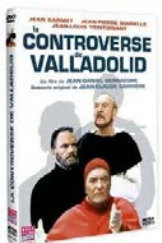




Propionibacterium acnes et hernies discales



Pour
M. Dupon
SMIT
Hôpital Pellegrin- Bordeaux

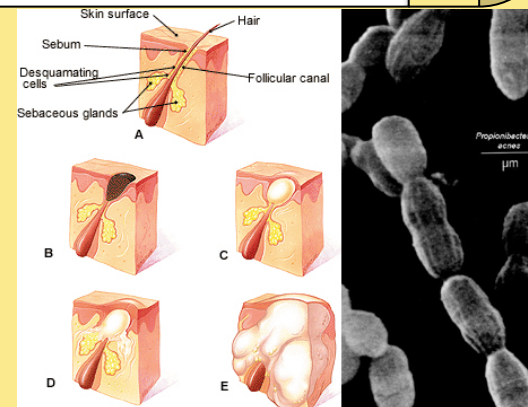




Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002)

- **Intérêts financiers**
néant
- **Liens durables ou permanents**
secrétaire général CMIT
- **Interventions ponctuelles**
 - Essais cliniques, travaux scientifiques (coinvestigateur) :
PHRC national spondylodiscite 2DTS, essais et cohortes ANRS (VIH)
 - Travaux scientifiques (investigateur principal) :
conseil scientifique Cohorte Aquitaine
 - Activité de conseil : laboratoire Tibotec-Janssen (VIH),
 - Action de formation, intervention orale, modération lors de congrès, réunions :
laboratoires MSD, Gilead, Tibotec-Janssen-Cilag, Roche, Astellas, Aztra-Zeneca, ViiV health care, Novartis, Pfizer
- **Intérêts indirects**
invitations à des congrès nationaux ou internationaux :
laboratoires BMS, Gilead, Boehringer Ingelheim, VIV, MSD, Roche, Sanofi Aventis, Pfizer, Abbott, Astellas, Aztra-Zeneca.

Pas de conflits d'intérêts pour cette présentation



P. acnes

Une bactérie qui n'est pas un simple
contaminant cutané

Facteurs de virulence de *P. acnes*

2,5 millions pb, 2333 gènes

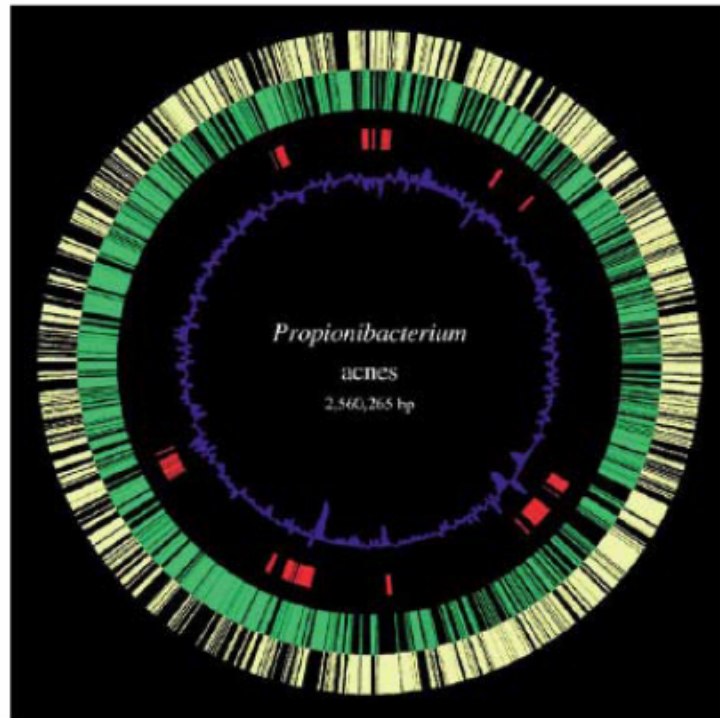


Figure 1 Gene map of the *P. acnes* chromosome. The most outer

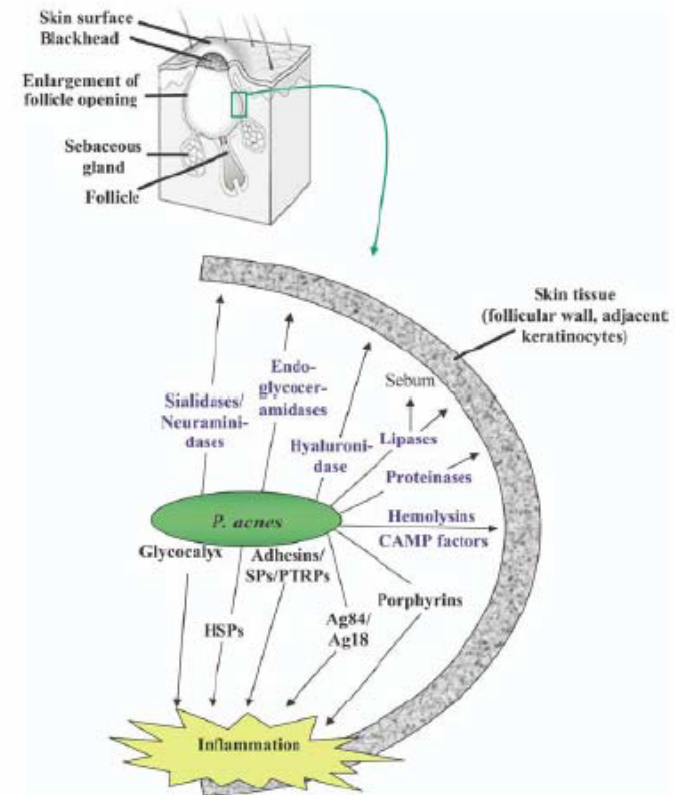


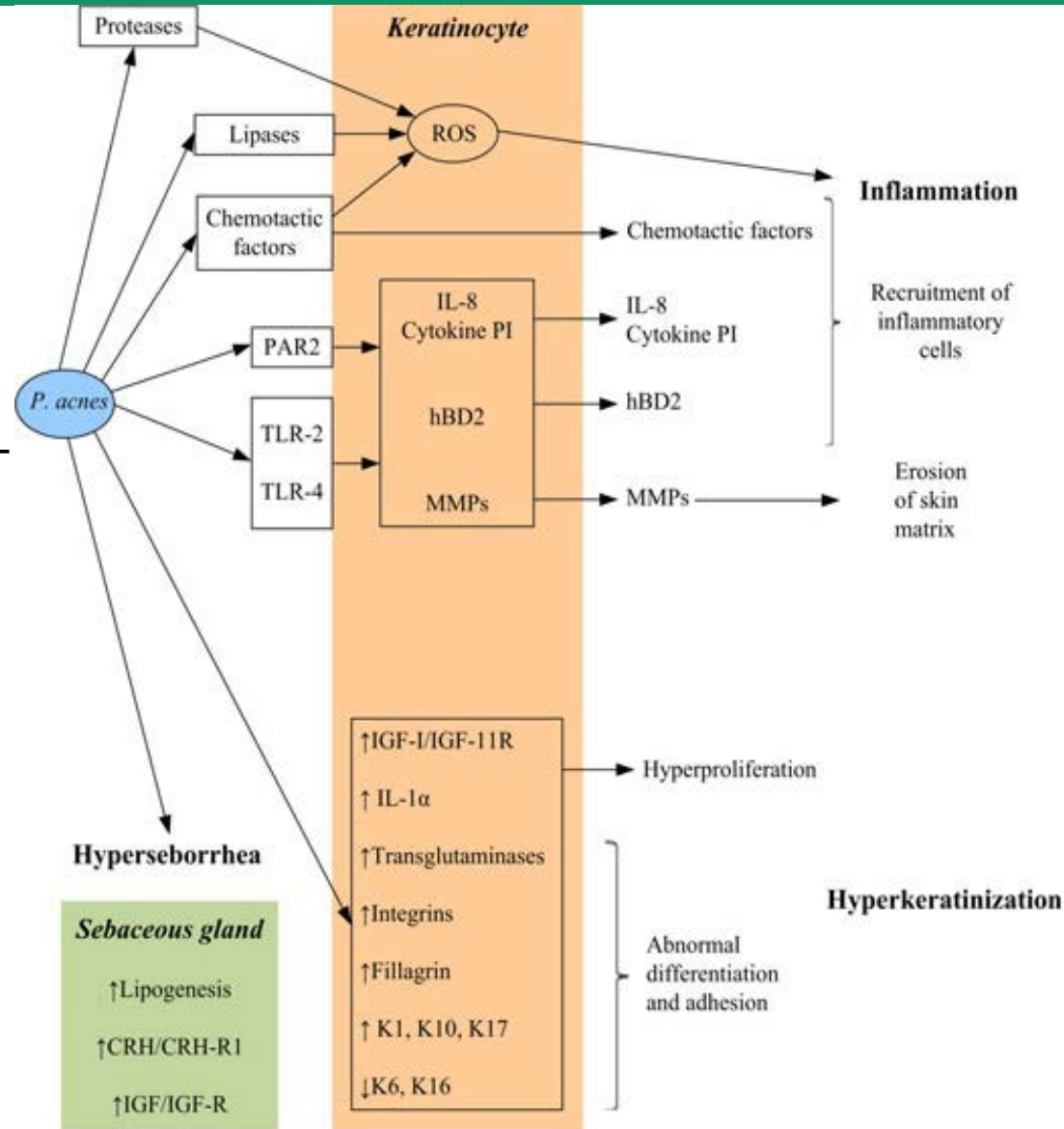
Figure 2 Tentative model of the implication of *P. acnes* in developing acne vulgaris. The upper drawing illustrates an enlarged and

Facteurs de virulence : dégradation des tissus, déclenchement inflammation, capacité d'adaptation au milieu ...
gènes $\neq$ *Staphylococcus epidermidis*

Bruggemann et al, 2004 et 2005

Physiopathologie : différentes cibles de *P. acnes*

- *P. acnes* interagit avec des marqueurs de l'immunité innée :
 - toll-like receptors (TLR2 et 4),
 - antimicrobial peptides (AMP)(défensines and cathélicidines),
 - protease-activated receptors, (PAR2)
- **Upregulation de la sécrétion de différentes cytokines** (IL-1a, IL-1b, IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α ou granulocyte macrophage colony stimulating factor)
- matrix metalloproteinase (MMP9).
- *P. acnes* secrète lipases, chemotactic factors, métalloproteases et porphyrines. Tous interagissent avec O₂ donnant lieu à la **formation de composés oxygénés toxiques et de radicaux libres pro-inflammatoire**
- *P. acnes* induit la **production de biofilm**



Modèle animal : infection à *P. acnes* sur clou

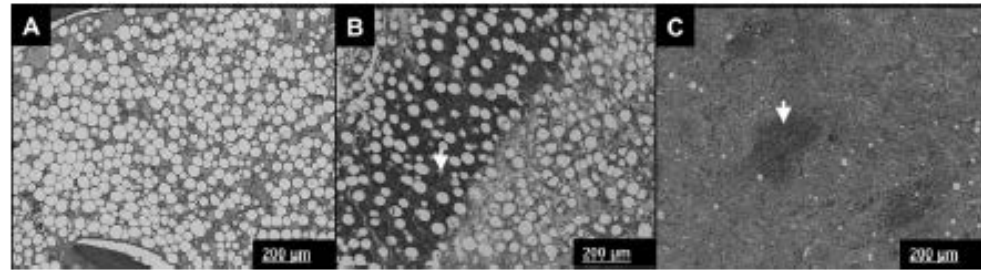


FIG 6 Micrographs illustrating histological analysis of the medullary region of uninfected (A), *P. acnes* LED2-infected (B), and *S. lugdunensis* 010729-infected (C) rabbits. (A) The medullary region displays normal physiology with abundant univacuolar adipocytes and the lack of cellular infiltration. (B) A diffuse marked increase in cellularity indicative of grade 3 osteomyelitis is seen (white arrow). (C) Focal inflammatory changes, such as microabscesses, are seen in the medullary region, with a marked decrease in adipocytes (white arrow). Hematoxylin and eosin staining was used.

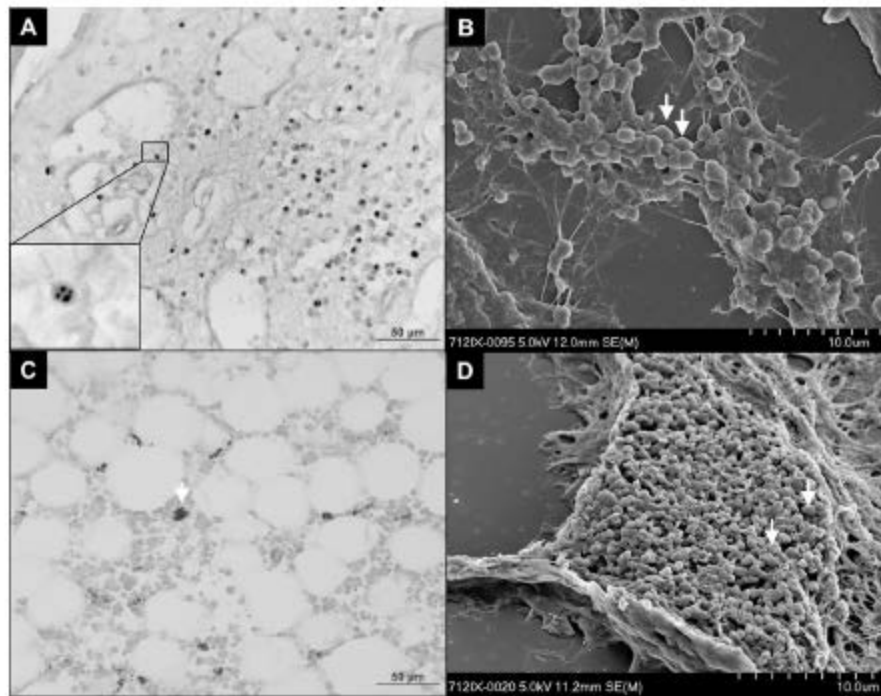


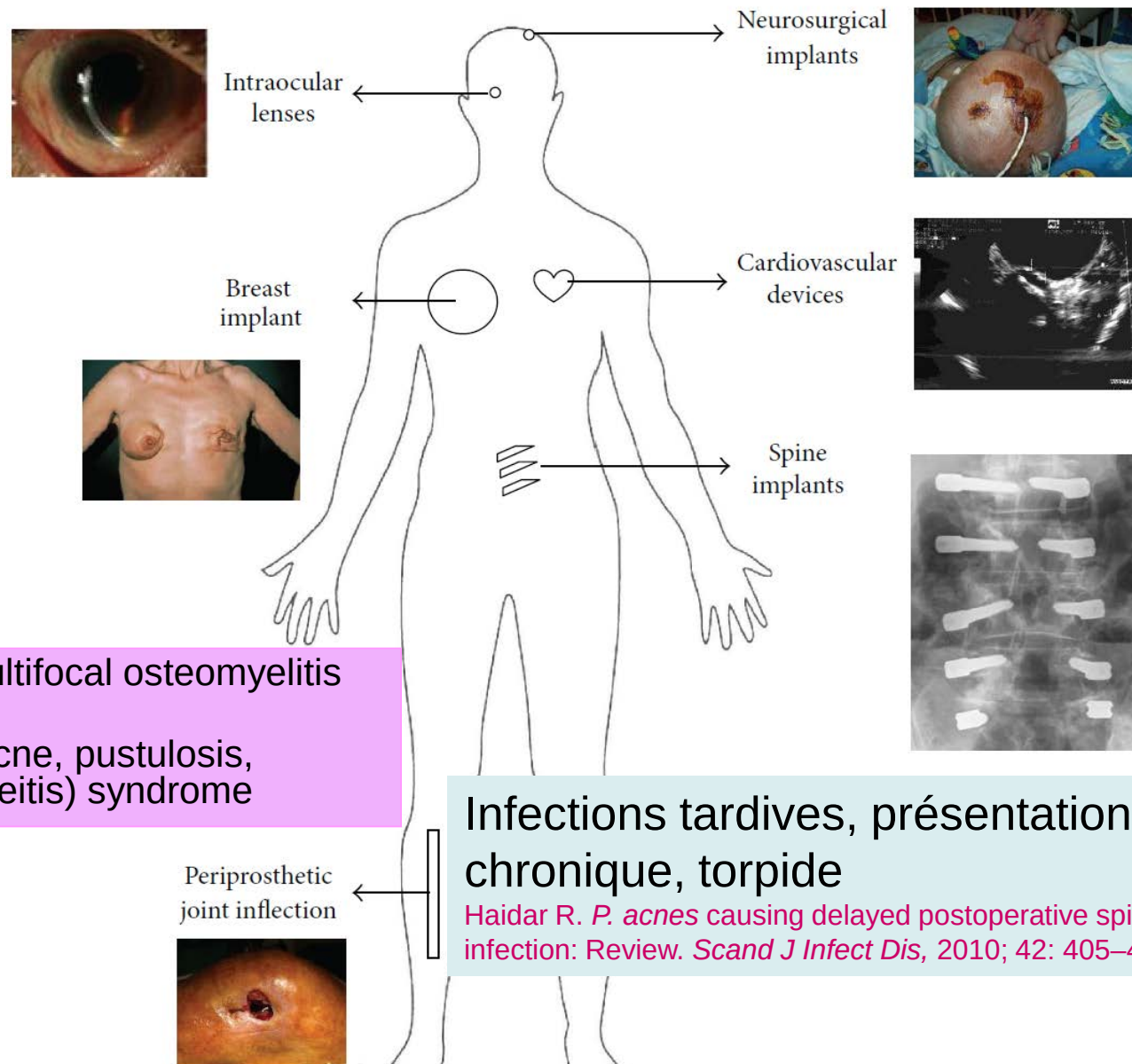
FIG 7 Micrograph illustrating the localization of bacteria within infected animals. *S. lugdunensis* was primarily associated with abscesses (A), and an intracellular localization of *S. lugdunensis* was also observed (modified Brown and Brenn staining). (B) Scanning electron micrograph of bacterial cells in medullary area (arrows). (C) *P. acnes* cells were arranged in clusters (arrow) adjacent to adipocytes in the medullary cavity. (D) Scanning electron micrograph of bacterial cells in the medullary area. Note the pleomorphic rod morphology characteristic of *P. acnes* (arrows).

Journal of
Clinical Microbiology

**Propionibacterium acnes and
Staphylococcus lugdunensis Cause
Pyogenic Osteomyelitis in an
Intramedullary Nail Model in Rabbits**

Abhay Deodas Gahukamble, Andrew McDowell, Virginia Post, Julian Salazar Varela, Edward Thomas James Rochford, Robert Geoff Richards, Sheila Patrick and Thomas Fintan Moriarty
J. Clin. Microbiol. 2014, 52(5):1595. DOI:

Infections sur matériel et *P. acnes*



- Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO)
- SAPHO (synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis and osteitis) syndrome

Infections tardives, présentation chronique, torpide

Haidar R. *P. acnes* causing delayed postoperative spine infection: Review. *Scand J Infect Dis*, 2010; 42: 405–411

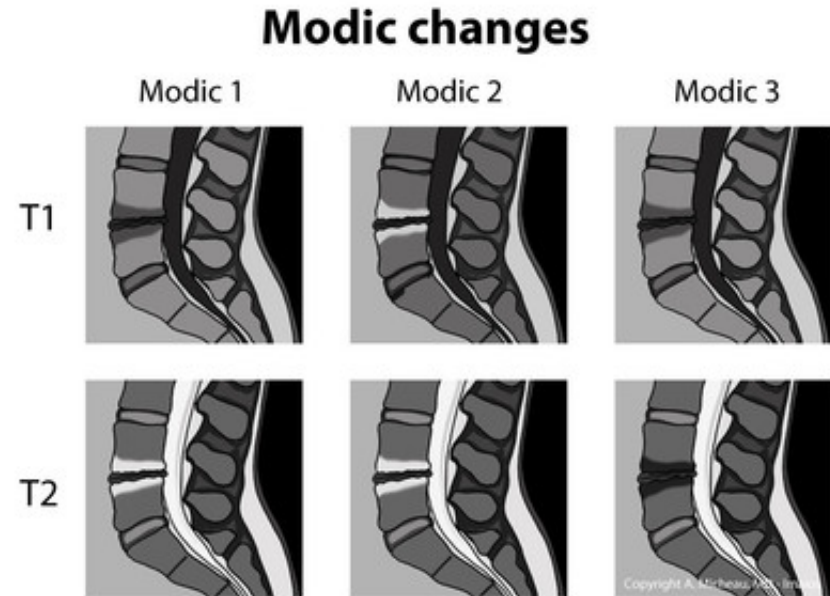


P. acnes

Un rôle possible dans la genèse /
pérenisation des hernies discales et des
modifications de type MODIC ?

Classification de MODIC

- Dégénérescence des disques intervertébraux s'accompagne dans > 50% des cas de remaniements des plateaux vertébraux adjacents (décelable en IRM).
- Lésions osseuses : rupture os sous-chondral, érosions superficielles, hyperostose.
- Lésions de la moelle : remplacement de la moelle hématopoïétique.



Type de Modic	MR T1 weighted	MR T2 weighted	Corrélation
Modic 1	Hyposignal	Hypersignal	Inflammation, oedème
Modic 2	Hypersignal	Hypersignal	Involution graisseuse
Modic 3	Hyposignal	Hyposignal	Ostéosclérose

Modic 1

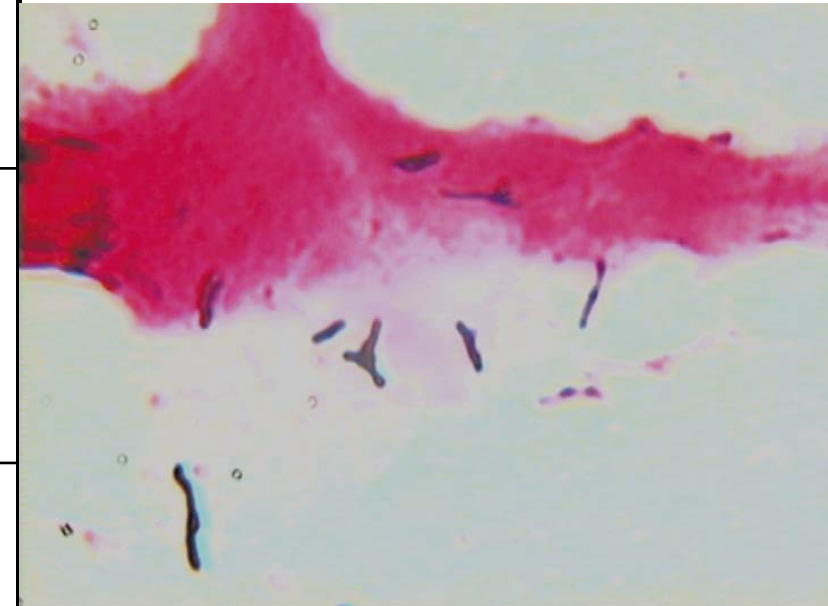
Association à œdème, inflammation et
acutisation douleur lombaire



Stade 1 : hypoT1, hyperT2 . Atteinte isolée du coin antéro-inférieur de L5

Mise en évidence de *P. acnes* dans les disques intervertébraux de pts opérés pour hernie discale (1)

	36 microdiscectomies pour sciatique sévère	14 contrôles scoliose (n=3), trauma (3), myélome (2), pathologie discale dégénérative (6)
Culture >0	19/36 (53%) <i>P. acnes</i> 16/19 (84%) Staph. coag <0 2/19 (11%) <i>Coryn. Propinquum</i> 1/19 (5%)	0 p=0.0003
Sérologie >0 (ELISA - lipid S antigen)	7/15 (94%) culture >0 vs 1/17 (5%) culture <0 p=0.04	2/14 (14%)



Light photomicrograph of microdiscectomy tissue showing *Propionibacterium acnes* (×1000)

Gram-stained smears of the tissue samples embedded in agarose also showed gram-positive branching rods after incubation (average size 3.00-3 m)

Mise en évidence de *P. acnes* dans les disques intervertébraux de pts opérés pour hernie discale (2)

	62 microdiscectomies pour sciatique sévère	6 contrôles décompression sans sciatique (n=3), scoliose (3)
Culture >0*	27/62 (43%) <i>P. acnes</i> 22/27 (81%)	0
Sérologie >0 (ELISA - lipid S antigen)	9/27 (33%) culture >0 vs 1/35 (3%) culture <0 p=0.01	0

*Pas de différence en matière d'infiltration antérieure (10 vs 14 avec culture >0)

Mise en évidence de *P. acnes* dans les disques intervertébraux de pts opérés pour hernie discale (4)

Étude prospective : Mai 2004-décembre 2007

- 83 patients (49 femmes, 34 hommes). Moyenne d'âge : 41 ans

- Prothèse discale lombaire pour discopathie dégénérative

Pfirsman 4 et 5 4 et 5

32 Modic 1, 25 Modic 2 32 Modic 1, 25 Modic 2

25 discopathies gazeuses

- Etage discal

L3/L4 : 7, L4/L5 : 26, L5/S1 : 50

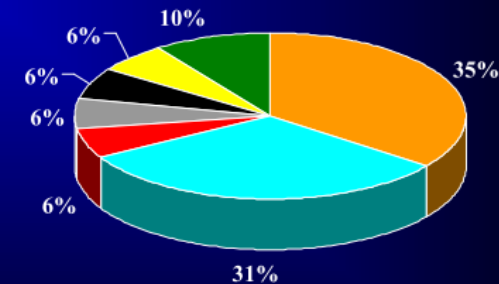
- ATCD nucléotomie au même niveau : 24/83, de chirurgie abdominale : 38/83, discographie pré--op : 49/83

- **Culture positive pour 40 / 83 disques**

- **Nombre de disques par germe retrouvé**

- *Propionibacterium acnes* : 18
- *Staphylococcus à coagulase négative* : 16
- *Staphylococcus aureus* : 3
- BGN (*Enterobacter*, *E. Coli*) : 3
- *Micrococcus* : 3
- *Corynebactérium* : 3
- Autres : 5

(*Microbacterium*, *Brevibacterium*, *Rothia dentocariosa*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus intermedius*)



- **10 prélèvements polymicrobiens**

- bactéries plus souvent retrouvées chez hommes
- relation statistiquement significative entre signes inflammatoires et présence de bactéries
- aucune autre relation établie (ATCD, infiltration..)

Mise en évidence de *P.acnes* dans les disques intervertébraux de pts opérés pour hernie discale (3)

- 52 pts sans diabète ni déficit immunitaire ayant eu une microdiscectomie pour hernie discale après échec d'un traitement conservateur.
- Cultures positives chez 10 pts (19.2%). *P. acnes* était la seule bactérie isolée chez 7 pts (13.5%), et *Peptostreptococcus* et *Staphylococcus sp* chez les 3 autres

Infection à P. acnes après hernie discale et modification de type MODIC

- 61 pts , 46,7 ans en moyenne, 27% femmes, sans injection ou chirurgie antérieure, sans ATB dans les 15j , non immunodéprimés
- RNM : hernie
- Ablation chirurgicale du matériel nucléaire
- 5 prélèvements dans des conditions stringentes après désinfection à la chlorhexidine alcoolique et avant antibioprophylaxie; culture prolongée et PCR
- RNM avant et après 424j [334 j – 546j]

Résultats microbiologiques

Table 1 The distribution of bacteria in the positive cultures

Isolated microorganisms	Herniated discs (N = 61)	Of the herniated discs with positive microbiology (N = 28)
Anaerobic		
<i>Propionibacterium acnes</i>	24 (40 %)	86 %
Coagulase-negative staphylococci	2 (3 %)	7 %
Aerobic		
Gram-positive cocci (1 single)	4 (6 %) ^a	14 % ^a
Gram-negative rod (1 single)	1 (1.5 %)	3 %
<i>Neisseria</i> species	1 (1.5 %) ^b	3 % ^b
Positive cultures	52 % (46 %) ^d	113 % ^c

46%

43%

A 3 patients with dual bacteria identified, gram positive cocci and P Acnes

B The patient had dual bacteria identified, Neisseria species and P Acnes

C This figure is 113 % is due to the fact that four patients had two microorganisms isolated with one anaerobic and one aerobic culture

D This figure is 52 % as opposed to overall 46 % because 4 pts had mixed microorganisms isolated and 1 pt had >0 anaerobic and 1 aerobic culture

Albert HB, Eur Spine J 2013;22:690-6.

Corrélation entre culture anaérobie et apparition de modification de type MODIC

Table 2 Contingency table for the association between anaerobic culture and new Modic changes

Albert HB, Eur Spine J 2013;22:690-6.

	New MCs at the site of the disc herniation		No new MCs	Totals
Positive anaerobic culture	20	80%	5	25
Pure aerobic culture	0	0%	2	2
Negative culture	15	44%	19	34
Totals	35		26	61

$p = 0.0038$, odds ratio 5.60 (95 % CI 1.51–21.95)

Classification phylogénétique de *P. acnes*

McDowell A. A new phylogenetic group of *P. acnes*. *Journal of Medical Microbiology* (2008), 57, 218–224.

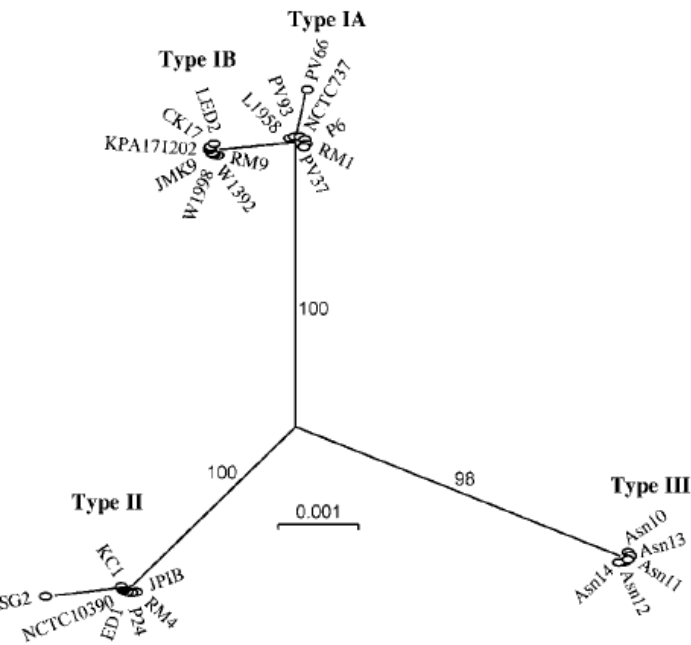
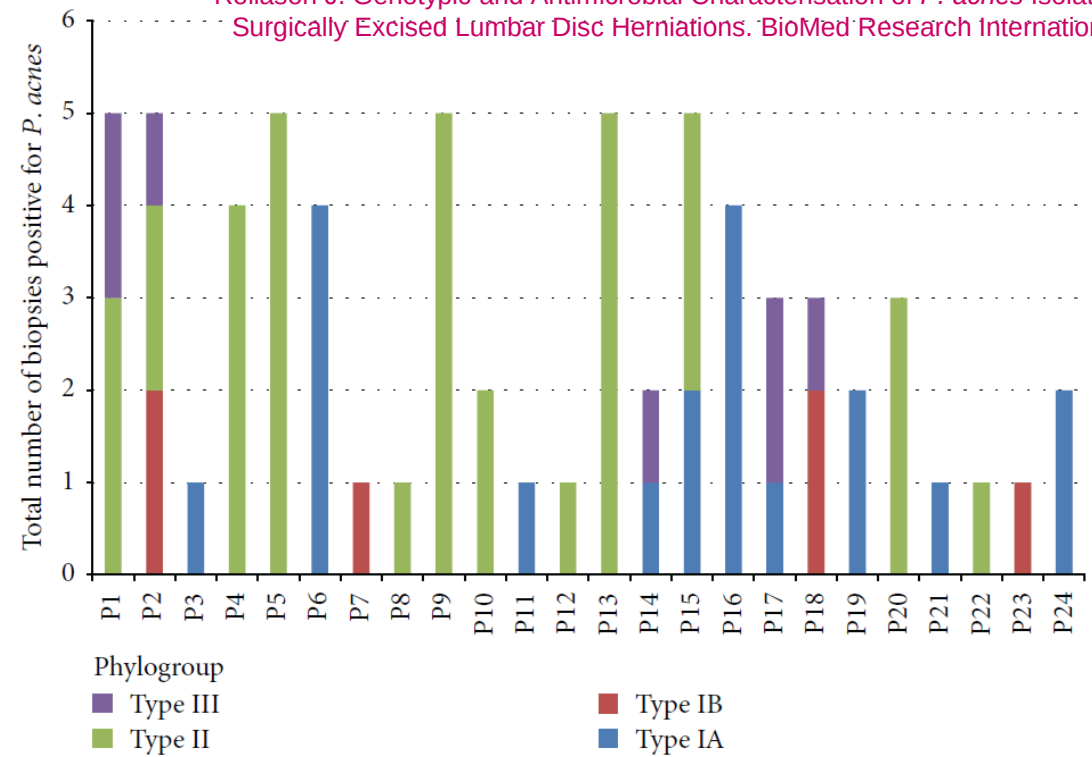


Table 2. Production of virulence factors by *P. acnes* types I, II and novel group III

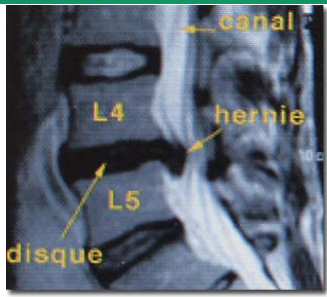
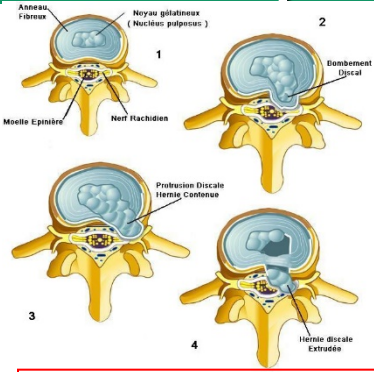
Phylogenetic group	No. of isolates producing each putative virulence factor (percentage total of each type)*					
	α -Haemolysis	β -Haemolysis	Lipase	Lecithinase	Proteinase	Hyaluronidase
I (n=75)	2 (3)	50 (67)	61 (81)	19 (25)	30 (40)	69 (92)
II (n=20)	4 (20)	0 (0)	5 (25)	13 (65)	7 (35)	19 (95)
III (n=5)	0 (0)	0 (0)	5 (100)	0 (0)	2 (40)	2 (40)
Total (n=100)	6 (6)	50 (50)	71 (71)	32 (32)	39 (39)	90 (90)

Rollason J. Genotypic and Antimicrobial Characterisation of *P. acnes* Isolates from Surgically Excised Lumbar Disc Herniations. *BioMed Research International* 201



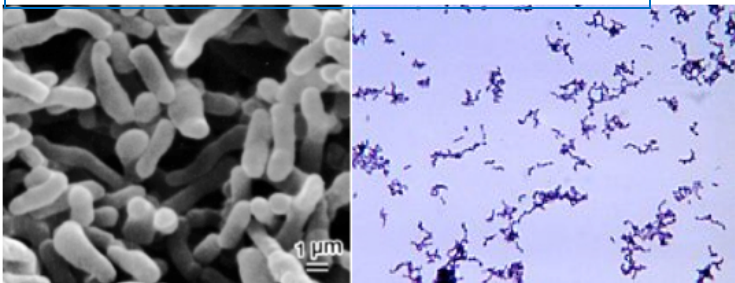
La démonstration que les souches de type II et III, qui ne sont pas fréquemment récupérées de la peau, ont prédominé dans notre collection d'isolats (63%) suggère que le rôle de *P. acnes* dans la hernie discale lombaire ne devrait pas être aisément écarté

Modification de type Modic et douleurs lombaires chroniques : théories mécanique et infectieuse

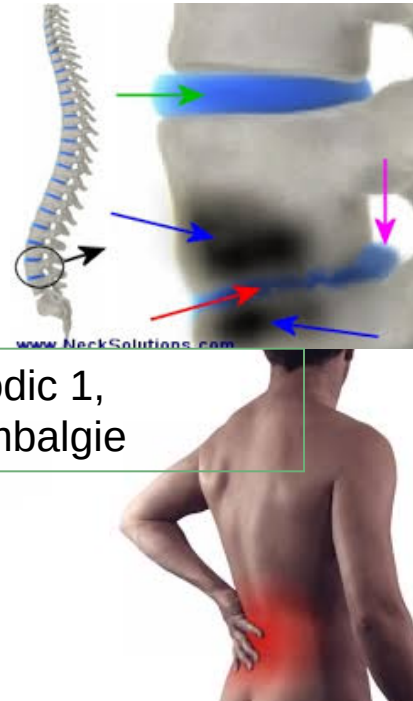
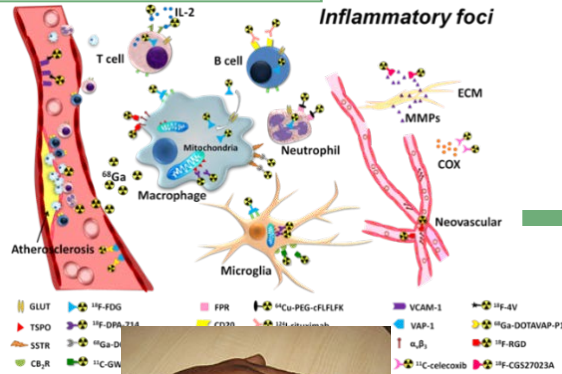


Facteurs mécaniques :
hernie, néocapillarisation

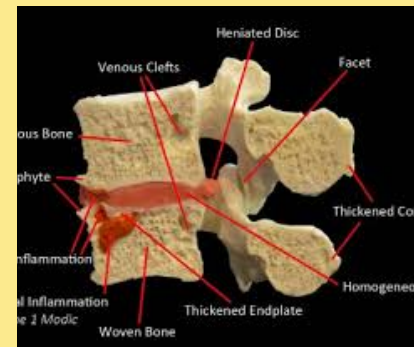
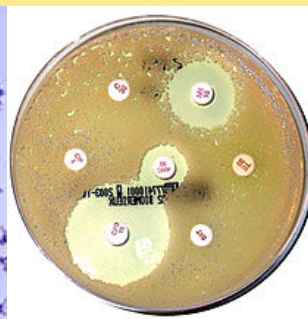
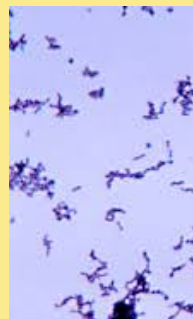
Facteur infectieux : infection anaérobie chronique (P. acnes), produits toxiques microbiens: A.propionique



Œdème,
inflammation,



Modic 1,
lombalgie



P. acnes

Une possibilité de traitement antibiotique des
hernies discales ?



Etude pilote efficacité amox + a. clavulanique (32 pts avec hernie discale et MODIC 1)

500/125mg x 3/j pendant 90 j

Table 2 The scores of the outcome measures; level of LPB, days with LBP, and physical function

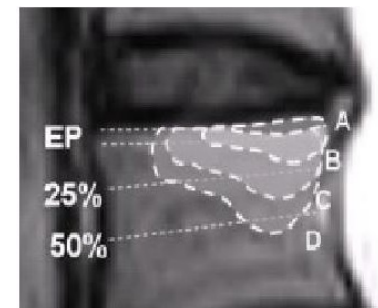
Variable	Baseline	End of treatment	Follow-up	Significant difference between baseline and long-term follow up
Patient-specific function scale (n = 28)	14	21	21	p<0.001
Scale 0–30 (30 is best)	10.5–18.5	17.5–24.5	13–25	
Days with low-back pain during the last 100 days (n = 27)	100	35	20	p<0.001
Scale 0–100 (0 is best)	25–100	7–35	10–84	
low-back pain (n = 29)	9	5	5	p<0.001
Scale 0–30 (0 is best)	6–15	1.5–9.5	2.5–12	
Roland Morris Questionnaire (n = 29)	8	4	5	p<0.001
Scale 0–23 (0 is best)	4.5–13.5	0.5–9	1–10	

The median scores at baseline, at end of treatment, and at long-term follow-up a mean of 10.8 months after end of treatment are presented (median and 25th and 75th percentiles).

29 pts à 90 j - 3 arrêt pour diarrhée

Efficacité d'un ttt antibiotique sur lombalgies chroniques : protocole

- Étude randomisée, en double aveugle danoise
- 162 pts avec lombalgies chroniques >6 mois succédant à une hernie discale et oedème vertébral dans une vertèbre adjacente Modic type 1
- Déjà traités médicalement ou chirurgicalement
- Randomisation
 - groupe A (n = 45) : amoxicillin–clavulanate (1 cp 500 mg/125 mg x 3/j)
 - groupe B (n = 36) : placebo 1 x 3/j
 - groupe C (n = 45) : amoxicillin–clavulanate (2 cps 500 mg/125 mg x 3/j)
 - groupe D (n = 36) soit placebo 2 x 3/j
- Evaluation en aveugle à baseline, fin traitement (100 j), 1 an
 - Autoquestionnaires, examen clinique , RNM
- Antalgiques seuls autorisés
- Surveillance compliance



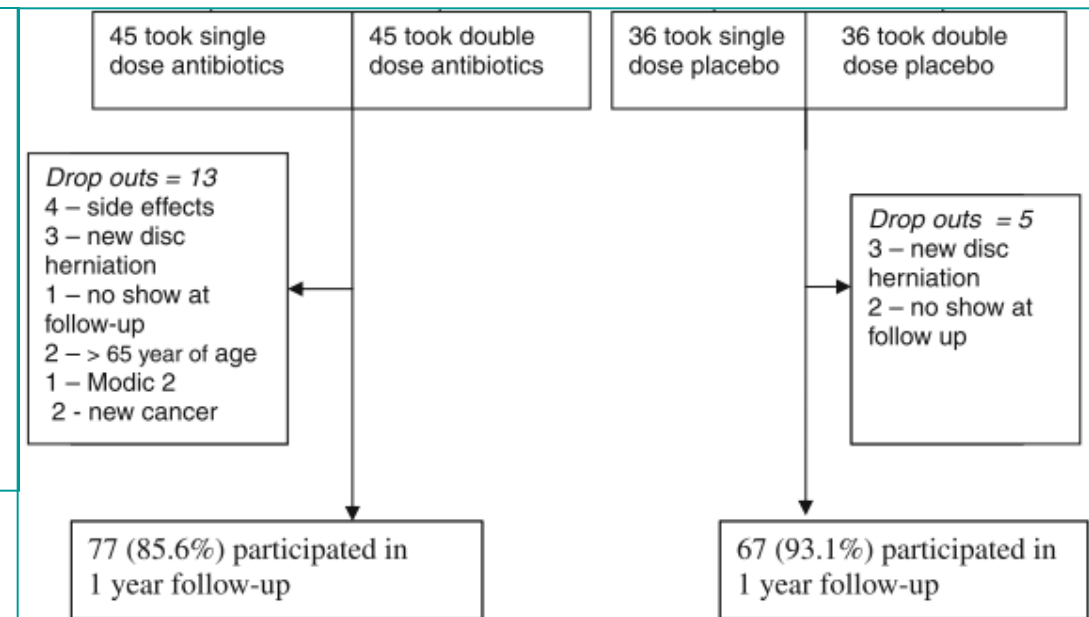
Modic Changes

Albert HB, Sorensen JS, Schiott et al. Antibiotic treatment in patients with chronic low back pain and vertebral bone edema (Modic type 1 changes): a double-blind randomized clinical controlled trial of efficacy. Eur Spine J 2013;22:697-7

Efficacité d'un ttt antibiotique sur lombalgies chroniques : résultats

- Pas de différences dans les caractéristiques à la base-line sauf pour le volume des modifications de type Modic 1 sur la RNM : 10.4 % vs 28.8 % $p= 0.007$
- 58,2% hommes dans les 2 bras
- Sur 162 pts 147 (90.7 %) ont complété leur questionnaire à 100j, 144 (88.9 %) ont complété leur questionnaire à 1 an et ont eu un examen clinique et une RNM.

- Plus d'effets secondaires dans le bras ttt ATB : 65 % vs 23 % dans le groupe placebo. Essentiellement gastro-intestinaux et de grade 1 ou 2.
- Pas d'effet graves dans le bras ATB, 1 dans le groupe placebo
- Pas de différence entre simple et double dose d'ATB



Efficacité d'un ttt antibiotique sur lombalgies chroniques résultats cliniques et radiologiques

- Amélioration de tous les paramètres cliniques disease-specific disability Roland Morris Questionnaire (RMDQ), douleur lombaire (LBP Rating Scale), nombre d'heures avec douleur lombaire, état general, douleur dans les jambes, ...
 - Amélioration 6 semaines après le début des ATB, se poursuivant à 6 mois et 1 an
 - Tendance à une meilleure efficacité en double dose mais statistiquement non significatif
- Amélioration paramètres MODIC 1
 - Modification significative entre groupe ATB et Placebo (10,4% vs 28.8 % - $p=0,06$)
 - Dans le groupe antibiotique : diminution significative de volume (volume 2-4 à 1 - $p = 0.05$).

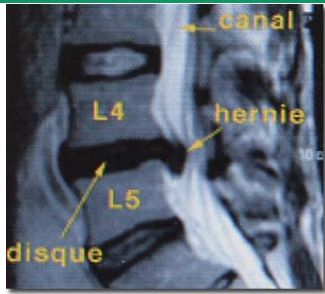
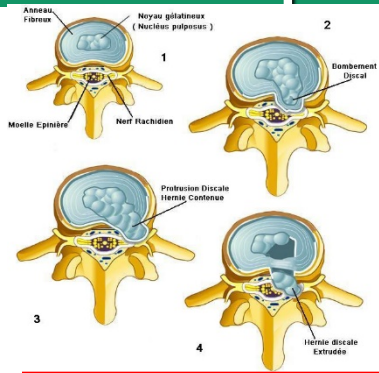
Conclusion



- *Helicobacter pylori* et ulcère gastro-duodénal : tous les ulcères ne sont pas dûs à cette bactérie du fait d'autres facteurs possibles mais rôle indiscutable.
- Idem pour *P. acnes* dans les modifications de type Modic 1 et les lombalgies chroniques (autres causes : mécaniques, biochimiques, génétiques, vasculaires).
- D'autres études venant d'autres équipes doivent être réalisées pour confirmer ces données (étude multicentrique nationale à lancer?).



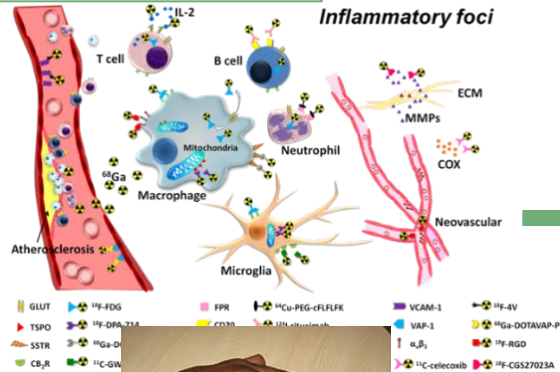
Modification de type Modic et douleurs lombaires chroniques : théories mécanique et infectieuse



Facteurs mécaniques :
hernie, néocapillarisation

Facteur infectieux : infection
anaérobie chronique (P. acnes),
produits toxiques microbiens:
A. propionique

Œdème,
inflammation,



Modic 1,
lombalgie
chronique

