

Biologie moléculaire, sensibilité et traitement de *P. acnes*



Charles CAZANAVE

**MCU-PH Service des Maladies Infectieuses et Tropicales du Pr. M. DUPON -
Unité du Pr. D. NEAU**



JNI 15^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie





Bordeaux
et l'interrégion Aquitaine & Limousin

du mercredi 11 au
vendredi 13 juin 2014
Palais des congrès de Bordeaux



Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé (loi du 04/03/2002) :

Intervenant : Cazanave Charles

-  Consultant ou membre d'un conseil scientifique
Gilead, BMS OUI NON
-  Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents OUI NON
-  Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations
Gilead, BMS, MSD, ViiV, Janssen OUI NON
-  Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique OUI NON

Biologie moléculaire

« Development of Real-Time PCR Assays to Rapidly Detect Anaerobic Bacteria Which Cause Prosthetic Joint Infection »

Cazanave *et al.*, ICAAC 2011, Chicago, abstract D-1290

- Année de mobilité à la Mayo Clinic (laboratoire du Pr. R. PATEL)
- Set de 3 PCR en temps réel (FRET) :
 - . 1 PCR cocci anaérobies à Gram positif (*Finnegoldia magna*, *Peptoniphilus* spp.....)
 - . 1 PCR *Bacteroides fragilis*
 - . 1 PCR *Propionibacterium*

Méthodologie

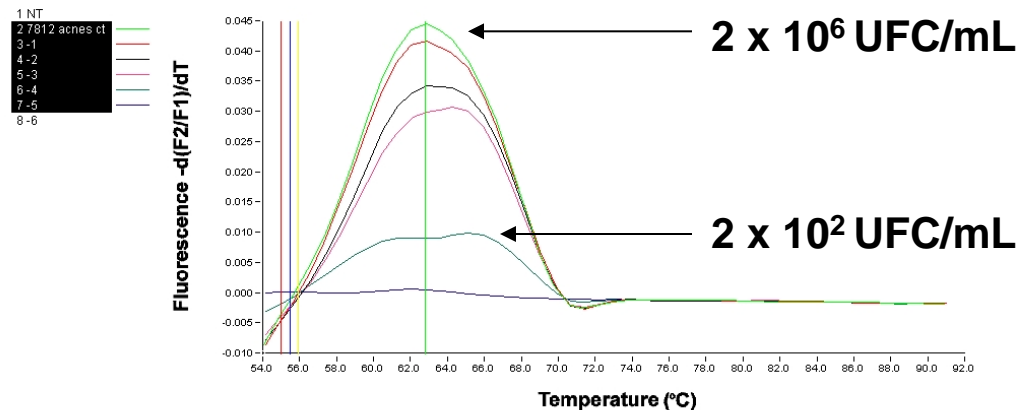
341 souches de patients avec infections de biofilm

- **12 cocci anaérobies à Gram positif** : 8 *F. magna*, 1 *Anaerococcus prevotii*, 1 *Parvimonas micra*, 1 *P. asaccharolyticus* et 1 *P. harei*
- **41 *Propionibacterium* spp.** : 29 *P. acnes*, 10 *P. avidum* et 2 *P. granulosum*
- **8 *B. fragilis***
- **280 autres espèces** : 201 staphylocoques (116 SCN and 85 *S. aureus*), 28 enterobacteriaceae, 15 streptocoques, 10 *Pseudomonas aeruginosa*, 9 *Enterococcus faecalis*, 5 *Corynebacterium* spp., 3 *Granulicatella adiacens* et 9 autres espèces

PCR *Propionibacterium*

- Cible : **ARNr 16S** → 4 copies dans le génome de ce genre
- Alignement des séquences publiées dans GenBank d'ARNr 16S de 64 *P. acnes*, 6 *P. acidipropionici*, 5 *P. propionicum*, 4 *P. freudenreichii*, 4 *P. thoenii*, 4 *P. jensenii*, 3 *P. granulosum*, 2 *P. microaerophilum*, 2 *P. avidum*, 2 *P. cyclohexanicum* and 1 *P. australiense* → séquence consensus
- Design de primers spécifiques de *Propionibacterium* (produit de 243 pb) / design de sondes FRET à partir de la séquence consensus (« Roche LightCycler Design »)
- Etapes d'optimisation
- Détection de 200 UFC/mL de liquide de sonication (= 20 UFC/gélose)

File: C:\LightCycler3\Users\kep02\Data\all prop'sens check.ABT Program: melt Run By: kep02
Run Date: Jul 02, 2010 11:17 Print Date: July 27, 2010

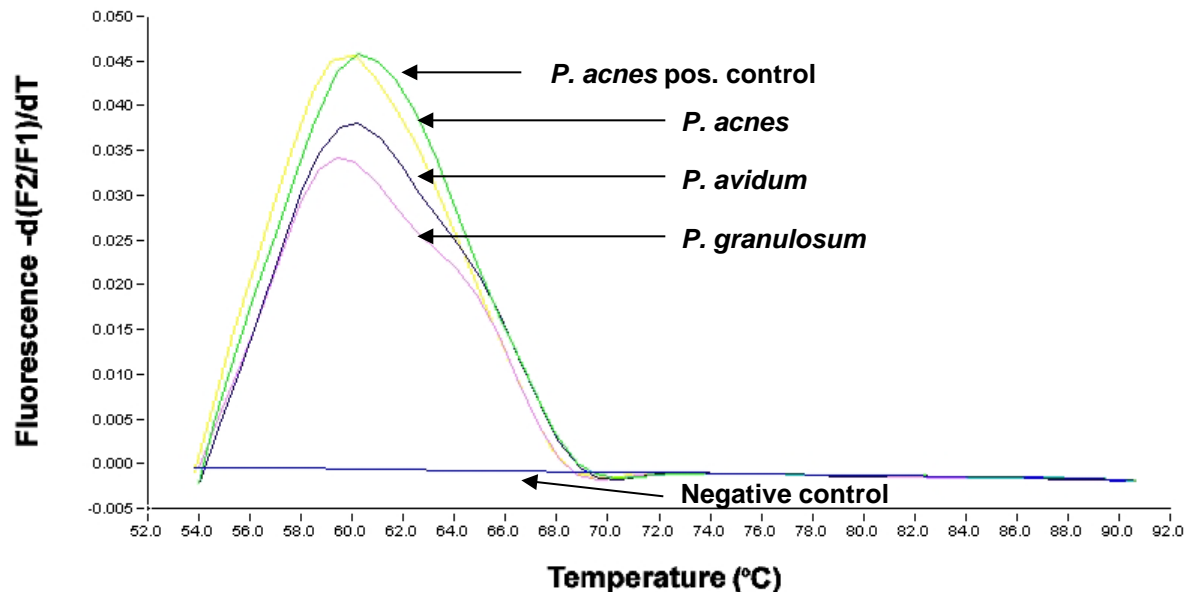


PCR *Propionibacterium*

Résultats des PCR sur la collection de souches

- PCR positive pour 41/41 *Propionibacterium* : 29 *P. acnes*, 10 *P. avidum*, 2 *P. granulosum*

→ Sensibilité : 100 %



PCR *Propionibacterium*

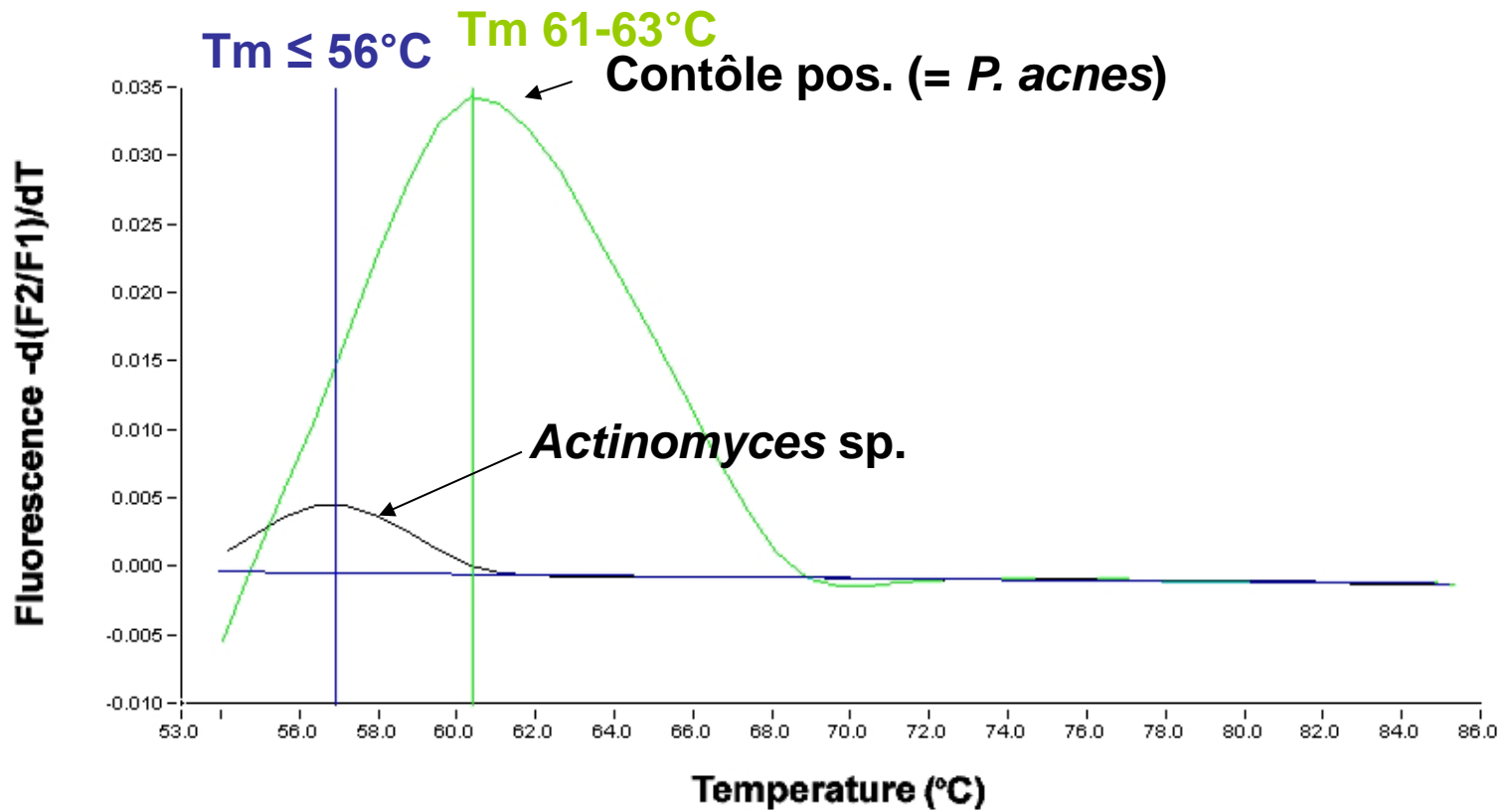
Résultats des PCR sur la collection de souches

- PCR positive pour 41/41 *Propionibacterium* : 29 *P. acnes*, 10 *P. avidum*, 2 *P. granulosum*

→ Sensibilité : 100 %

- PCR négative avec les autres bactéries, sauf avec extraits d'ADN d'un genre bactérien proche, *Actinomyces*, BGP anaérobie, mais avec une température de fusion plus basse

PCR *Propionibacterium/Actinomyces*



11 souches d'*Actinomyces* testées de 6 espèces différentes

Résultats

144 infections de prothèse articulaire

- 144 prothèses infectées + 290 prothèses non infectées, déposées, soniquées → PCR sur liquide de sonication
- 8/144 patients avec PCR Prop/Actino positive (5,5 %)
 - . 5 PCR en faveur Prop (concordance culture)
 - . 3 PCR en faveur Actino (1 cult. concordante et 2 infections polymicrobiennes anaérobies, PCR cocci anaérobies GP +)
- 0/290 patients avec PCR Prop/Actino positive → bonne spécificité !

Cazanave et al. JCM 2013, 51

Sensibilité aux antibiotiques

Résistance naturelle

● Résistance liée à la classe

Résistance naturelle au métronidazole (MTZ) +++ par l'absence d'activité pyruvate, empêchant la formation de composés réduits du MTZ, toxiques pour l'ADN

Sensibilité aux antibiotiques

Résistance naturelle

● Antibiotiques actifs

- . Bêta-lactamines

Très sensibles +++ y compris céfotaxime (bactéricidie synergique avec vancomycine)

- . Macrolides (clindamycine)
- . Fluoroquinolones (ciprofloxacin, moxifloxacin)
- . Tétracyclines

Sensibilité aux antibiotiques

Résistances acquises

● Macrolides

- 15 à 20 % des souches de *P. acnes* résistantes à la clindamycine
- Résistances possibles à l'érythromycine et aux autres macrolides et apparentés (mutations ARNr 23S ou gène *ermX*, méthylation ARNr 23S)

● Tétracyclines

3 % de souches résistantes (mutations ARNr 16S) en Europe, contre 50 % sur des études nord-américaines et japonaises

● Fluoroquinolones

40% de souches I ou R à l'ofloxacine

Traitement

Infections sans matériel : spondylodiscites

Recommandations SPILF 2007

Clindamycine monothérapie

Traitement

Infections sur matériel



Infections de prothèse d'épaule +++

Recommandations de pratique clinique

Infections ostéo-articulaires sur matériel
(prothèse, implant, ostéosynthèse)

2009

3.3.2.2.4 infections à bactéries anaérobies

Il n'existe aucune étude dans la littérature permettant de dicter des recommandations. Aucune donnée ne montre l'intérêt des associations d'antibiotiques.

La clindamycine et le métronidazole peuvent être utilisés par voie parentérale ou par voie orale avec une diffusion osseuse élevée. Il faut tenir compte de l'activité réduite de la clindamycine sur *Bacteroides* et de l'absence d'action du métronidazole sur *Propionibacterium acnes*.

Traitement

Infections sur matériel



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

Tableau V : Propositions d'antibiothérapie en cas d'infections à streptocoques, entérocoques, anaérobies, adaptées selon l'antibiogramme et le terrain

	Absence d'allergie à la pénicilline	Si allergie à la pénicilline
Anaérobies à Gram (+) (<i>P. acnes</i> , <i>Peptostreptococcus</i>)	amoxicilline ou céfazoline ou ceftriaxone ou clindamycine (si souche érythromycine sensible)	clindamycine
Anaérobies à Gram (-) (<i>Bacteroides spp...</i>)	clindamycine ou métronidazole ³ ou amoxicilline-ac. clavulanique	clindamycine ou métronidazole ³

Traitement

Infections sur matériel

IDSA GUIDELINES

2012

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

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

Traitement

Infections sur matériel

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

Table 3. Common Antimicrobials Used for Chronic Oral Antimicrobial Suppression (B-III Unless Otherwise Stated in Text)^{a,b}

Microorganism	Preferred Treatment	Alternative Treatment
Staphylococci, oxacillin-susceptible	Cephalexin 500 mg PO tid or qid or Cefadroxil 500 mg PO bid	Dicloxacillin 500 mg PO tid or qid Clindamycin 300 mg PO qid Amoxicillin-clavulanate 500 mg PO tid
Staphylococci, oxacillin-resistant	Cotrimoxazole 1 DS tab PO bid Minocycline or doxycycline 100 mg PO bid	
β -hemolytic streptococci	Penicillin V 500 mg PO bid to qid or Amoxicillin 500 mg PO tid	Cephalexin 500 mg PO tid or qid
<i>Enterococcus</i> spp, penicillin susceptible	Penicillin V 500 mg PO bid to qid or Amoxicillin 500 mg PO tid	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ciprofloxacin 250–500 mg PO bid	
Enterobacteriaceae	Cotrimoxazole 1 DS tab PO bid	β -lactam oral therapy based on in vitro susceptibilities
<i>Propionibacterium</i> spp	Penicillin V 500 mg PO bid to qid or Amoxicillin 500 mg PO tid	Cephalexin 500 mg PO tid or qid Minocycline or doxycycline 100 mg PO bid

Traitement

Infections sur matériel

HAS

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Recommandation de bonne pratique

Prothèse de hanche ou de genou :
diagnostic et prise en charge de l'infection
dans le mois suivant l'implantation

Mars 2014

Pas de recommandations spéciales sur *P. acnes*

Traitement

Place de la rifampicine ?

Traitement

Place de la rifampicine ?

- Antibiotique actif sur le biofilm
- Non citée dans précédentes recommandations



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

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

Infectious Diseases Service, Department of Medicine, University Hospital and University of Lausanne, Lausanne, Switzerland^a; Institut de Biologie des Hôpitaux de Nantes, Service de Bactériologie-Hygiène, CHU de Nantes, Nantes, France^b; and University Medical Clinic, Kantonsspital, Liestal, Switzerland^c

Traitement

Place de la rifampicine ?

→ Activité de la rifampicine, seule et en association, contre des **formes planctoniques** et de **biofilm** de *P. acnes* *in vitro* et dans un modèle animal de cages implantées

TABLE 1 Antimicrobial susceptibility of planktonic and biofilm *P. acnes*

Parameter	Value ($\mu\text{g/ml}$) ^a						
	Rifampin	Daptomycin	Levofloxacin	Vancomycin	Clindamycin	Penicillin G	Ceftriaxone
MIC	0.007	1	1	1	0.125	0.03	0.25
MBC	4	4	2	8	512	16	32
MBC/MIC ratio	571	4	2	8	4,096	5,333	128
MBEC	16	64	512	512	128	32	64

^a The values are medians of triplicates. The MBC was determined by broth macrodilution at 48 h. The MBEC was determined by microcalorimetry.

Traitement

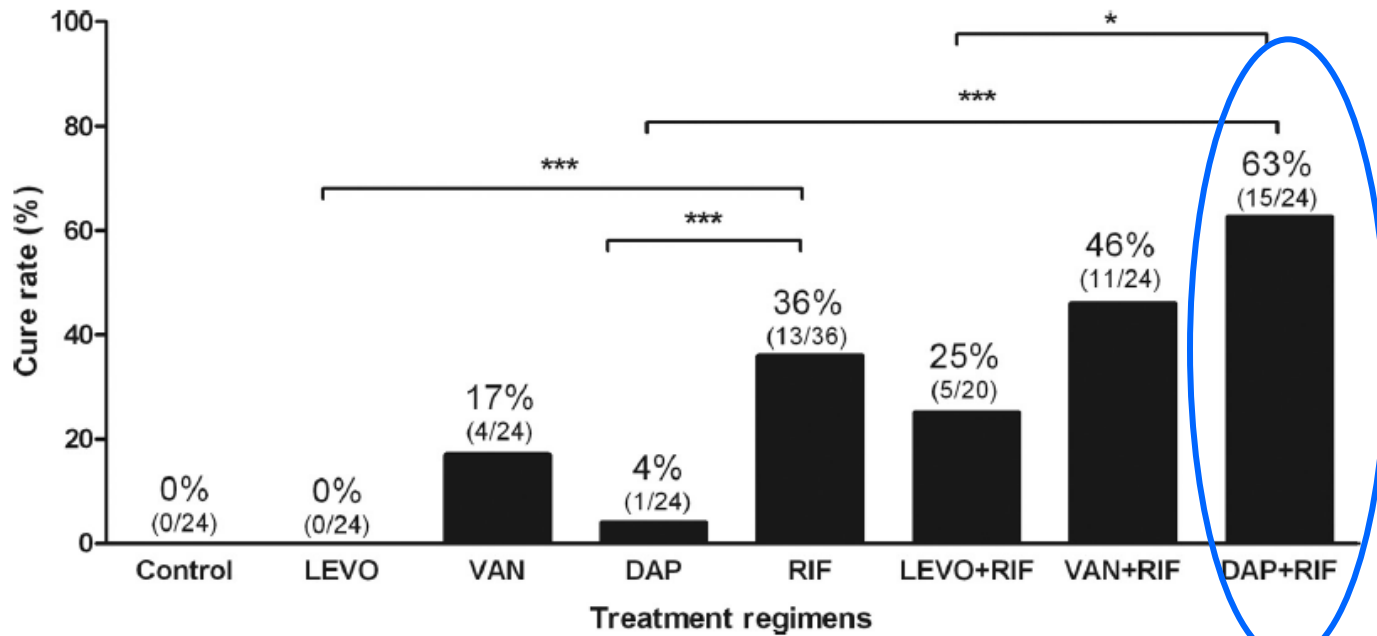


FIG 5 Treatment activity against biofilm *P. acnes*. Shown are the cure rates of adherent bacteria from explanted cages. The percentages above the columns indicate the cure rates. *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$; ***, $P < 0.005$.

Traitement

Place de la rifampicine ?

● Résistance acquise *in vitro*

J Antimicrob Chemother 2013; **68**: 523–528
doi:10.1093/jac/dks428 Advance Access publication 31 October 2012

**Journal of
Antimicrobial
Chemotherapy**

***In vitro* emergence of rifampicin resistance in *Propionibacterium acnes*
and molecular characterization of mutations in the *rpoB* gene**

Ulrika Furustrand Tafin¹, Andrej Trampuz^{1*} and Stéphane Corvec²

Traitement

Place de la rifampicine ?

- **Place de la bithérapie dans le traitement des infections complexes sur matériel à *P. acnes* ?**
- **Quelle bithérapie ?** Amox-rifam la moins onéreuse, dapto-rifam la plus onéreuse mais au moins une étude *in vitro* ? Autre bithérapie ?
- **Données dans la littérature ?**

Traitement

Place de la rifampicine ?

Kurz et al. *BMC Infectious Diseases* 2014, **14**:105
<http://www.biomedcentral.com/1471-2334/14/105>



CASE REPORT

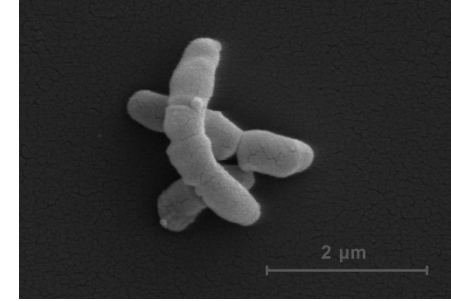
Open Access

Propionibacterium acnes prosthetic valve endocarditis with abscess formation: a case report

Mario Kurz¹, Beat A Kaufmann², Larry M Baddour³ and Andreas F Widmer^{1*}

- . Jeune homme de 29 ans avec **endocardite sur valve cardiaque prothétique**, compliquée abcès VD, **inopérable**
- . **Traitement médical pur** : IV ceftriaxone 2 g + rifampicine 600 mg X 2, 7 semaines ; puis relais oral lévofloxacine 500 mg X 2 + rifampicine 600 mg X 2, pour un total de 6 mois de traitement

Conclusions



- Diagnostic possible d'infection à *P. acnes* par une PCR de genre, surtout sur liquide de sonication de prothèse déposée
- Exception au sein des anaérobies, résistance naturelle au MTZ
- Résistances acquises possibles aux macrolides dont la clindamycine
- Traitement par monothérapie, variable suivant le site infectieux et les recommandations, bêta-lactamines et clindamycine essentiellement
- A l'avenir possibilité de bithérapie avec rifampicine, surtout sur infection de matériel ?