



**HAL**  
open science

# L'utilisation des fluoroquinolones dans le traitement des infections ostéo-articulaires sur prothèses à *Cutibacterium acnes* constitue-t-elle un facteur de risque d'échec ?

Bertrand Cappeliez

## ► To cite this version:

Bertrand Cappeliez. L'utilisation des fluoroquinolones dans le traitement des infections ostéo-articulaires sur prothèses à *Cutibacterium acnes* constitue-t-elle un facteur de risque d'échec ?. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03443339

**HAL Id: dumas-03443339**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03443339>**

Submitted on 23 Nov 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UFR DE SANTE DE ROUEN NORMANDIE

2021

N° d'étude 2020/374/OB

THESE POUR LE  
DOCTORAT EN MEDECINE  
(Diplôme d'État)

Par

CAPPELIEZ Bertrand

Né le 28 Novembre 1992 à SAINT SAULVE (59)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 19 OCTOBRE 2021

**L'utilisation des fluoroquinolones dans le traitement des infections ostéo-articulaires sur prothèses à *Cutibacterium acnes* constitue-t-elle un facteur de risque d'échec ?**

PRESIDENT DE JURY :

Monsieur le Professeur Hervé LEVESQUE

DIRECTRICE DE THESE :

Madame le Docteur Elise FIAUX

MEMBRES DU JURY :

Monsieur le Professeur Manuel ETIENNE

Monsieur le Professeur Éric SENNEVILLE

Madame le Docteur Noëlle FREBOURG

Monsieur le Docteur Benoit BRUNSCHWEILER

UFR DE SANTE DE ROUEN NORMANDIE

2021

N° d'étude 2020/374/OB

THESE POUR LE  
DOCTORAT EN MEDECINE  
(Diplôme d'État)

Par

CAPPELIEZ Bertrand

Né le 28 Novembre 1992 à SAINT SAULVE (59)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 19 OCTOBRE 2021

**L'utilisation des fluoroquinolones dans le traitement des infections ostéo-articulaires sur prothèses à *Cutibacterium acnes* constitue-t-elle un facteur de risque d'échec ?**

PRESIDENT DE JURY :

Monsieur le Professeur Hervé LEVESQUE

DIRECTRICE DE THESE :

Madame le Docteur Elise FIAUX

MEMBRES DU JURY :

Monsieur le Professeur Manuel ETIENNE

Monsieur le Professeur Éric SENNEVILLE

Madame le Docteur Noëlle FREBOURG

Monsieur le Docteur Benoit BRUNSCHWEILER

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021  
U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

-----

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESEURS : **Professeur Loïc FAVENNEC**  
**Professeur Agnès LIARD**  
**Professeur Guillaume SAVOYE**

I - MEDECINE

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mr Frédéric <b>ANSELME</b>	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle <b>APTER</b>	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle <b>AUQUIT AUCKBUR</b>	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc <b>BASTE</b>	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice <b>BAUER</b>	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya <b>BEKRI</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal <b>BENHAMOU</b>	HCN	Médecine interne
Mr Jacques <b>BENICHOU</b>	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier <b>BOYER</b>	UFR	Immunologie
Mme Sophie <b>CANDON</b>	HCN	Immunologie
Mr François <b>CARON</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe <b>CHASSAGNE</b>	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Moïse <b>COEFFIER</b>	HCN	Nutrition
Mr Vincent <b>COMPERE</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas <b>CORNU</b>	HCN	Urologie
Mr Antoine <b>CUVELIER</b>	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas <b>DACHER</b>	HCN	Radiologie et imagerie médicale

Mr Stéfan <b>DARMONI</b>	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre <b>DECHELOTTE</b>	HCN	Nutrition
Mr Stéphane <b>DERREY</b>	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric <b>DI FIORE</b>	CHB	Cancérologie
Mr Fabien <b>DOGUET</b>	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean <b>DOUCET</b>	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard <b>DUBRAY</b>	CHB	Radiothérapie
Mr Frank <b>DUJARDIN</b>	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice <b>DUPARC</b>	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric <b>DURAND</b>	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand <b>DUREUIL</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène <b>ELTCHANINOFF</b>	HCN	Cardiologie
Mr Manuel <b>ETIENNE</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Pierre <b>FREGER</b> ( <i>sumombre</i> )	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François <b>GEHANNO</b>	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN	Physiologie
Mr Dominique <b>GUERROT</b>	HCN	Néphrologie
Mme Julie <b>GUEUDRY</b>	HCN	Ophtalmologie
Mr Olivier <b>GUILLIN</b>	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Claude <b>HOUDAYER</b>	HCN	Génétique
Mr Fabrice <b>JARDIN</b>	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie <b>JOLY</b>	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal <b>JOLY</b>	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra <b>LAMIA</b>	Havre	Pneumologie
Mme Annie <b>LAQUERRIERE</b>	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent <b>LAUDENBACH</b>	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Hervé <b>LEFEBVRE</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry <b>LEQUERRE</b>	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN	Physiologie
Mr Hervé <b>LEVESQUE</b>	HCN	Médecine interne
Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves <b>LITZLER</b>	HCN	Chirurgie cardiaque

M. David <b>MALTETE</b>	HCN	Neurologie
Mr Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle <b>MARIE</b>	HCN	Médecine interne
Mr Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc <b>MARPEAU</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique <b>MERLE</b>	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre <b>MICHEL</b>	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Benoit <b>MISSET</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophthalmologie
Mr Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan <b>PREVOST</b>	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe <b>RICHARD</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie <b>RIVES</b>	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace <b>ROMAN</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu <b>SALAUN</b>	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline <b>SAVOYE-COLLET</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale <b>SCHNEIDER</b>	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian <b>SCHWARZ</b>	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Thérapeutique
Mr Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
Mr Hervé <b>TILLY</b> ( <i>surnombre</i> )	CHB	Hématologie et transfusion
M. Gilles <b>TOURNEL</b>	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier <b>TROST</b>	HCN	Anatomie -Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît <b>VEBER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre <b>VERA</b>	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric <b>VERIN</b>		Les Herbiers Médecine Physique et de Réadaptation

Mr Eric <b>VERSPYCK</b>	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier <b>VITTECOQ</b>	HC	Rhumatologie
Mr David <b>WALLON</b>	HCN	Neurologie
Mme Marie-Laure <b>WELTER</b>	HCN	Physiologie

### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mme Najate <b>ACHAMRAH</b>	HCN	Nutrition
Mme Elodie <b>ALESSANDRI-GRADT</b>	HCN	Virologie
Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Emmanuel <b>BESNIER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
Mme Valérie <b>BRIDOUX HUYBRECHTS</b>	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard <b>BUCHONNET</b>	HCN	Hématologie
Mme Mireille <b>CASTANET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie <b>CHASTAN</b>	HCN	Neurophysiologie
M. Vianney <b>GILARD</b>	HCN	Neurochirurgie
Mr Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie
Mr Joël <b>LADNER</b>	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste <b>LATOCHE</b>	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent <b>MARGUET</b>	HCN	Histologie
Mme Chloé <b>MELCHIOR</b>	HCN	Gastroentérologie
M. Sébastien <b>MIRANDA</b>	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Thomas <b>MOUREZ</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Virologie
Mr Gaël <b>NICOLAS</b>	UFR	Génétique
Mme Muriel <b>QUILLARD</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia <b>ROLLIN</b>	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>	HCN	Génétique
M. Abdellah <b>TEBANI</b>	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme Anne-Claire <b>TOBENAS-DUJARDIN</b>	HCN	Anatomie
Mr Julien <b>WILS</b>	HCN	Pharmacologie

**PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE**

Mr Thierry **WABLE** UFR Communication

Mme Mélanie **AUVRAY-HAMEL** UFR Anglais

**ATTACHE TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE à MI-TEMPS**

Mme Justine **SAULNIER** UFR Biologie

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbations.

« Dans les ténèbres qui m'enserrent,  
Noires comme un puits où l'on se noie,  
Je rends grâce aux dieux quels qu'ils soient,  
Pour mon âme invincible et fière.

Dans de cruelles circonstances,  
Je n'ai ni gémi ni pleuré,  
Sous les coups du hasard,  
Ma tête saigne mais reste droite.

En ce lieu de colère et de pleurs,  
Se profile l'ombre de la mort,  
Et bien que les années menacent,  
Je suis et je resterai sans peur.

Aussi étroit soit le chemin,  
Nombreux les châtements infâmes,  
Je suis le maître de mon destin,  
Je suis le capitaine de mon âme. »

*Invictus*, William Ernest Henley (traduction française)

## Serment d'Hippocrate

“Au moment d’être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d’être fidèle aux lois de l’honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J’interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, 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 et n’exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l’indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l’intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l’intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

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

Je préserverai l’indépendance nécessaire à l’accomplissement de ma mission. Je n’entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J’apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu’à leurs familles dans l’adversité.

Que les hommes et mes confrères m’accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j’y manque.”

## Table des matières

<b>Abréviations</b> .....	20
<b>Introduction</b> .....	21
<b>Matériel et méthodes</b> .....	25
Critères d'inclusion/exclusion .....	25
Critères diagnostiques.....	25
Données colligées.....	26
Méthodes microbiologiques.....	27
Traitement chirurgical .....	27
Traitement antibiotique .....	27
Effets indésirables .....	27
Critères de jugement.....	27
Objectifs de l'étude .....	28
Analyse statistique .....	28
<b>Résultats</b> .....	29
Population étudiée .....	30
Antibiogramme des <i>C. acnes</i> .....	34
Traitement chirurgical .....	34
Traitement médical .....	34
Groupe Fluoroquinolones (FQ+).....	36
Critère de jugement principal.....	37
Critères de jugement secondaires.....	38
Analyse univariée .....	42
Analyse multivariée .....	42
<b>Discussion</b> .....	46
Conclusion .....	51
<b>Références</b> .....	52
<b>Annexes</b> .....	58
Annexe 1 : Classification de la Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE v5.0).....	58
Annexe 2 : Stratégie chirurgicale employée en fonction du centre .....	59
Annexe 3 : Antibiothérapie orale/sous-cutanée en fonction du centre.....	60
<b>Résumé</b> .....	61

## Abréviations

**ADN** : Acide désoxyribonucléique

**AMP** : Amputation

**ARTD** : Arthrodèse

**ASA** : American Society of Anesthesiologists

**CFU** : Colony Forming Units (Unités Formant Colonie)

**CH** : Centre Hospitalier

**CHU** : Centre Hospitalier Universitaire

**CMI** : Concentration Minimale Inhibitrice

**CRP** : Protéine C reactive

**CTCAE** : Common Terminology Criteria for Adverse Events

**EIS** : Effet indésirable sévère lié au soin

**FQ** : Fluoroquinolones

**HR** : Hazard ratio

**IDSA** : Infectious Disease Society of America

**ILA** : Irrigation Lavage Articulaire

**IV** : intraveineux

**IMC** : Indice de Masse Corporelle

**IOA** : Infection ostéoarticulaire

**IPA** : Infection de prothèse articulaire

**PO** : Per os

**PTE** : Prothèse totale d'épaule

**PTG** : Prothèse totale de genou

**PTH** : Prothèse totale de hanche

**R1T** : Rescellement en 1 temps

**R2T** : Rescellement en 2 temps

**RCP** : Réunion de concertation pluridisciplinaire

**RTC** : Résection tête-col

**SAPHO** : Synovite, Acné, Pustulose, Hyperostose, Ostéite

**SARM** : *Staphylococcus aureus* résistant à la Méricilline

**SCN** : Staphylocoques à coagulase négative

## Introduction

*Cutibacterium acnes*, un bacille Gram positif anaérobie – aérotolérant, est une bactérie commensale de la peau, du système digestif et des voies génito-urinaires chez l'Homme. Initialement décrit par Unna en 1896 comme « le bacille de l'acné », il a ensuite été reclassifié de nombreuses fois avec un dernier changement de taxonomie en 2016 de *Propionibacterium acnes* à *Cutibacterium acnes* (1). Bien que commensal prédominant au niveau cutané, sa répartition est inégale : il prédomine dans les régions riches en glandes sébacées et follicules pileux, c'est-à-dire au niveau du dos, de la partie supérieure du thorax et de la région céphalique (2). De plus, du fait de ce tropisme, on le retrouve plus fréquemment chez l'homme que chez la femme (3–6). L'implication du *C. acnes* a été décrite dans de nombreuses entités cliniques : prostatite chronique, hernie discale, syndrome SAPHO, sarcoïdose, infections de matériel et dans les infections ostéoarticulaires (IOA) (7–15).

Les infections de prothèses articulaires (IPA) représentent une des complications les plus graves à la suite d'une pose de prothèse. Elles se produisent dans 1,5 à 3% des cas après une première pose (16–18). Ces IPA ont un impact sur la santé du patient avec une mortalité de 26% à 5 ans, une dégradation de la qualité de vie mais aussi un coût économique non négligeable qui tend à augmenter : 566 millions de dollars ont été dépensés en 2009 aux Etats Unis avec une estimation d'un coût annuel en 2020 à environ 1,62 milliard de dollars (19–21). Les IPA à *C. acnes* ont été longtemps sous-estimées car d'une part, la présence du bacille était autrefois considérée comme une contamination et d'autre part, les méthodes de détection n'étaient pas optimales. Depuis, l'optimisation des méthodes de culture ainsi que l'allongement de la durée des cultures, la sonication des implants et l'utilisation de la biologie moléculaire, la prévalence d'infections de prothèse à *C. acnes* dépasse les 10% (6,22–25). *C. acnes* représente 80% des bactéries anaérobies impliquées dans les IPA (24). De plus, il est reconnu comme l'agent pathogène le plus fréquent dans les infections de l'épaule comparé aux infections de hanche et de genou, arrivant en deuxième position après *Staphylococcus aureus* (26–28). Dans le cas des prothèses d'épaule, une infection a lieu dans 0,9-1,9% des cas (29). Par ailleurs, *C. acnes* est beaucoup plus pourvoyeur d'infections tardives que d'infections précoces ou retardées (24).

Ces IPA à *C. acnes* sembleraient liées à une contamination per/péri-opératoire (5,6). Les présentations cliniques sont pléiomorphes allant de l'infection aiguë au descellement aseptique (30,31). Cette diversité de présentation fait donc poser la question de la différenciation entre colonisation et l'infection. Ceci étant d'autant plus vrai car dans 24-50% des chirurgies d'épaule un prélèvement per-opératoire est positif à *C. acnes* sans que cela ne corresponde ou évolue vers une infection (32). L'étude phylogénétique a donc tenté de répondre à cette question. L'arbre phylogénétique de *C. acnes* est composé de 3 types : I, II et III avec des sous-groupes dans le groupe

I : IA1, IA2, IB et IC (33). Il apparaît une prédominance du type IB et II dans les infections de matériels (34). La colonisation et la persistance de l'infection pour le phylotype II peut être expliquée par la présence d'un pili (35). Cependant, l'étude de virulence des différents phylotypes ne permet pas de prédire du caractère pathogène ou bénin du bacille (34,36). De plus, la majorité des *C. acnes* dans les IPA produisent du biofilm indépendamment du phylotype (37). Pour résister au système immunitaire et à l'antibiothérapie, ce bacille possède plusieurs mécanismes : une résistance à la phagocytose avec une survie intra-macrophagique et intraostéoblastique, la production de biofilm, une tolérance à l'aérobiose et une survie en anaérobiose jusqu'à 8 mois (38–40). Le biofilm de *C. acnes* ainsi que son mécanisme de formation sur du matériel implanté ont été décrits pour la première fois en 2003 puis en 2007 (41,42). La formation de ce biofilm est liée à la capacité du bacille à produire des adhésines et à relarguer des enzymes entraînant la production de polysaccharides extracellulaires (43). Ainsi, le biofilm permet au *C. acnes* de développer des mécanismes de tolérance vis-à-vis des antibiotiques. Par ailleurs, un travail récent a retrouvé que la capacité de production du biofilm d'une souche de *C. acnes* d'origine commensale était amplifiée par l'internalisation dans des cellules ostéoblastes-like ainsi que par le contact avec un support en titane, atteignant la capacité de production d'une souche responsable d'IPA (40).

La famille des quinolones, avec notamment l'acide nalidixique, a été découverte à partir des anti-paludéens en 1962 (44). Par la suite, la famille s'est agrandie avec les fluoroquinolones par l'adjonction d'un groupement fluor en C6 ce qui a permis d'élargir le spectre. Actuellement les fluoroquinolones sont utilisées dans de nombreux types d'infections (pulmonaires, urinaires, osseuses, de matériel...). Les fluoroquinolones fonctionnent en inhibant la réplication et la transcription de l'ADN bactérien en ciblant les topo-isomérases. Leur affinité est 1000 fois supérieure aux topo-isomérases bactériennes que pour les topo-isomérases de mammifères. Pour les bactéries Gram négatives, la cible principale des fluoroquinolones est la topo-isomérase II (ou ADN gyrase) en inhibant son activité et/ou son détachement de l'ADN. Concernant les bactéries Gram positives, son mécanisme principal est l'inhibition de la topo-isomérase IV. L'utilisation des fluoroquinolones s'est démocratisée dans les IOA avec les travaux de Lew DP *et al.* (45). Par la suite, Senneville *et al.* (46) ont prouvé l'efficacité et la tolérance d'un traitement par Lévofoxacine à haute dose dans les IOA. Cependant leur place dans le traitement des IOA commence à se discuter devant une prévalence non négligeable d'effets secondaires (43 %) (47).

Il n'existe pas à ce jour de schéma thérapeutique médico-chirurgical validé pour la prise en charge des IPA à *Cutibacterium acnes*. L'Infectious Disease Society of America (IDSA) proposait en 2013 un schéma thérapeutique par Pénicilline G ou Ceftriaxone seule, avec comme alternative de la Clindamycine ou de la Vancomycine (48). Cependant, ces schémas thérapeutiques sont inhabituels

vis-à-vis des autres schémas couramment utilisés pour les autres bactéries (relai oral précoce habituel en particulier dans les pays européens par exemple). La Pénicilline G apparaît comme molécule de première ligne mais n'a pas fait la preuve de sa bonne diffusion osseuse (49). De même, la Clindamycine seule apparaîtrait comme étant plus pourvoyeuse d'échec (50). Dans la littérature, de nombreux schémas thérapeutiques sont décrits : Pénicilline G, Amoxicilline, Ceftriaxone, Lévofoxacine, Rifampicine, Clindamycine, Doxycycline, Daptomycine et Linézolide dans différentes combinaisons (26,51,52). Cependant, dans la littérature, il n'existe pas de preuve de l'efficacité des fluoroquinolones sur les IPA à *C. acnes*.

En 2007, dans une étude *in vitro* sur disques de titane, Bayston *et al.* (53) retrouvaient une efficacité de la Pénicilline G seule et de la combinaison Linézolide-Rifampicine. En 2012, Furustrand *et al.* (54) réalisaient une étude *in vitro* et *in vivo* sur modèle expérimental de l'efficacité de plusieurs antibiotiques : il était retrouvé une absence d'activité de la Lévofoxacine seule ou en association avec la Rifampicine sur la forme planctonique et sur le biofilm de *C. acnes*. Le schéma thérapeutique avec la meilleure efficacité sur le biofilm était basé sur la Rifampicine seule *in vitro* et *in vivo* ou en association avec la Daptomycine *in vivo*. En 2015, l'équipe de Khassebaïf (55) retrouvait une sensibilité *in vitro* à plusieurs antibiotiques (Pénicilline G, Clindamycine, Linézolide, Doxycycline, Rifampicine et Moxifloxacine) sans retrouver de réelle synergie entre les différentes combinaisons d'antibiotiques.

Cependant, plusieurs études viennent limiter ces résultats *in vitro*. Concernant la Rifampicine, *in vitro*, il a été décrit l'apparition de mutations sur le gène *rpoB* conférant une résistance à la Rifampicine pour une population d'environ  $10^9$  Unités Formant Colonies (CFU) sans que l'adjonction de Daptomycine puisse prévenir cette résistance (56). Néanmoins, l'adjonction de Lévofoxacine préviendrait l'apparition de résistance de haut grade. Cette apparition de résistance a été confirmée *in vivo* (57). Par ailleurs, plusieurs études rétrospectives retrouvent une absence de différence significative entre un régime à base de Rifampicine et un régime ne comprenant pas de Rifampicine (50,52,58). En 2020, Achermann *et al.* (59) retrouvaient dans une étude rétrospective multicentrique une diminution significative d'échec quand le patient bénéficiait d'un traitement à base de Rifampicine mais sans différence en termes de rechute. Concernant la Lévofoxacine, l'équipe de Takoudju (60) retrouvait l'apparition de mutants résistants pour une population d'environ  $10^7$  à  $10^8$  CFU. Cette résistance a été étudiée sur la forme planctonique de *C. acnes* et apparaissait majoritairement par mutation de *GyrA*. Or, dans cette étude, l'apparition de résistance pouvait être prévenue par l'adjonction d'Amoxicilline ou de Rifampicine.

Dans ce contexte de données discordantes des études *in vitro* et *in vivo* et devant l'absence d'étude de pratique clinique, l'impact des fluoroquinolones dans le traitement des IPA à *Cutibacterium acnes* a été étudié.

## Matériel et méthodes

Il a été réalisé une étude observationnelle analytique rétrospective multicentrique dans 5 centres du Centre de Référence des Infections Ostéo-Articulaires Complexes (CRIOAC) Nord-Ouest, au sein des CHUs d'Amiens, de Caen, de Lille, de Rouen et du CH de Tourcoing.

Les patients atteints d'une IPA à *C. acnes*, qu'elle soit mono ou pluri-bactérienne, ont été identifiés grâce aux données des laboratoires de microbiologie entre Janvier 2008 et Décembre 2019 pour les CHUs d'Amiens, de Lille et de Rouen ; entre Janvier 2012 et Décembre 2019 pour le CHU de Caen ; entre Janvier 2014 et Décembre 2019 pour le CH de Tourcoing.

### Critères d'inclusion/exclusion

Les patients étaient inclus dans cette étude s'ils présentaient les critères suivants : infection de prothèse articulaire documentée à *C. acnes*, âge supérieur à 18 ans, traitement antibiotique mis en place.

Les patients étaient exclus de cette étude s'ils présentaient les critères suivants : l'absence de chirurgie et/ou de traitement antibiotique, une grossesse évolutive.

### Critères diagnostiques

L'infection de prothèse articulaire à *C. acnes* était définie selon les recommandations de l'IDSA de 2013 (48), soit par : la présence d'au moins 2 prélèvements per-opératoires positifs ou l'association d'une ponction articulaire pré-opératoire et d'au moins un prélèvement per-opératoire positif à la même souche de *C. acnes* (c'est-à-dire indifférenciable par les techniques de laboratoire de routine), associée ou non à la présence d'une fistule qui communique avec la prothèse, à la présence de pus autour de la prothèse en per-opératoire ou à la présence d'une inflammation aiguë sur l'analyse anatomopathologique du tissu péri-prothétique.

Nous n'avons pas inclus les patients qui ne présentaient qu'un seul prélèvement positif à *C. acnes* et qui n'étaient pas traités pour une infection à ce germe.

Toutes les infections pluri-bactériennes ou mono-bactériennes à *C. acnes* étaient incluses.

La date du diagnostic de l'infection était définie par la date d'apparition des symptômes. La classification de l'infection se rapportait aux recommandations de l'IDSA de 2013 (48), c'est-à-dire selon le mécanisme (post-opératoire ou hématogène) et le délai de survenue entre le geste chirurgical et le diagnostic d'infection : post-opératoire précoce (moins d'un mois après la pose de prothèse), post-opératoire retardée (entre un mois et deux ans), post-opératoire tardive (plus de deux ans) ou hématogène.

La date de début de prise en charge était définie par la date d'entrée en hospitalisation.

### Données colligées

Les données anonymisées de chaque patient ont été recueillies depuis les dossiers papiers et informatiques dans chaque centre et ces données ont ensuite été centralisées par voie sécurisée au CHU de Rouen.

Elles concernaient :

- Au niveau démographique : l'âge ; le sexe ; le poids ; la taille ; l'IMC ; les antécédents médicaux, le(s) allergie(s) éventuelle(s) aux anti-infectieux.
- Pour l'épisode infectieux : la date d'entrée et de sortie d'hospitalisation ; la date de pose de la première prothèse ; le nombre de reprises chirurgicales ; la date du diagnostic de l'infection ; la classification de l'infection (précoce, retardée, tardive) ; les signes cliniques, biologiques et radiologiques au diagnostic ; l'antibiothérapie reçue, sa durée, la posologie, la survenue d'effets indésirables liés aux soins avec leurs grades, leurs liens avec le traitement médicamenteux ou chirurgical et les raisons ayant mené à la modification ou à l'arrêt de l'antibiothérapie.
- Pour le traitement chirurgical : le type de geste opératoire ; les dates de prise en charge ; le score ASA ; la présence de pus dans le site opératoire.
- Pour les paramètres microbiologiques : le nombre et le type de prélèvements positifs en culture avec l'antibiogramme de chaque bactérie, le caractère mono ou pluri-bactérien de l'infection, la présence d'une résistance du *C. acnes* aux fluoroquinolones, à la Clindamycine et à la Rifampicine.
- Pour le suivi : la date du dernier contact ; durée de suivi (temps de participation) ; l'issue du traitement avec des renseignements cliniques, biologiques et radiologiques ; le traitement chirurgical du nouvel épisode infectieux si tel était le cas ; la date de l'éventuel décès et le lien de causalité entre l'IPA et le décès.

La fièvre correspondait à une température corporelle strictement supérieure à 38°C, l'hyperleucocytose par un compte de leucocytes supérieur ou égal à 10 G/L.

Un syndrome inflammatoire était défini par une protéine C réactive (CRP) supérieure ou égale à 5 mg/L.

### Méthodes microbiologiques

Les prélèvements per-opératoires étaient réalisés à distance de toute antibiothérapie, c'est-à-dire à au moins 14 jours d'intervalle libre. La durée d'intervalle pouvait dépendre de l'antibiothérapie préalable.

### Traitement chirurgical

Les différents traitements chirurgicaux étaient : l'Irrigation-Lavage Articulaire (ILA), le rescellement en 1 temps (R1T), le rescellement en 2 temps (R2T), la résection tête-col (RTC), l'amputation (AMP) ou l'arthrodèse (ARTD).

Le choix du traitement chirurgical était réalisé par le chirurgien orthopédiste, prenant en charge le patient, plus ou moins guidé par un avis infectiologique ou une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) d'IOA.

### Traitement antibiotique

Chaque antibiotique reçu par le patient était recueilli : per-opératoire prophylactique, post-opératoire probabiliste puis adaptée. Le patient bénéficiait initialement d'une antibiothérapie à large spectre par voie intraveineuse secondairement adaptée à la réception de l'antibiogramme et relayée per pos.

Le patient était inclus dans le groupe fluoroquinolones (FQ), groupe FQ+ si ce traitement était instauré après la chirurgie pendant au moins 7 jours. Sinon, il était inclus dans le groupe sans fluoroquinolones : groupe FQ-.

### Effets indésirables

Un effet indésirable sévère (EIS) lié aux soins était déterminé par un effet indésirable lié aux soins de grade 3, 4 ou 5 de la Common Terminology Criteria for Adverse Events (Annexe 1) ayant un lien avec la prise en charge de l'IPA. L'effet indésirable pouvait être lié à l'antibiothérapie, à la chirurgie ou de type médical (lié à l'anesthésie, ou au traitement médical autre). L'antibiothérapie était potentiellement mise en cause quand l'effet indésirable était décrit dans la littérature pour cet antibiotique. La chirurgie était mise en cause quand une lésion était décelée à l'aide d'examens paracliniques par le praticien qui assurait le suivi, et qu'il jugeait la chirurgie comme potentiellement responsable de cette lésion.

### Critères de jugement

Le critère de jugement principal était l'échec thérapeutique.

Le succès était défini par l'absence de nouvelle infection durant la prise en charge de l'épisode infectieux, à 12 mois. L'absence de nouvelle infection était définie par l'absence de signe clinique (fièvre, douleur, signes inflammatoires locaux, fistule), d'un examen d'imagerie normal (absence d'ostéolyse, de descellement ou de luxation de prothèse) et, s'ils étaient réalisés, de prélèvements microbiologiques stériles.

L'échec était défini par une rechute, une récurrence ou une superinfection.

La rechute correspondait à une infection à *C. acnes* dans les 6 mois suivant la prise en charge. La récurrence était définie de la même façon que la rechute mais à au moins 6 mois de l'épisode. Une superinfection correspondait à une infection par une nouvelle bactérie dans l'année suivant la prise en charge.

Le délai d'échec et de rechute/récurrence étaient calculés à partir de la date de fin de l'antibiothérapie et de la date de l'échec ou rechute/récurrence.

### Objectifs de l'étude

L'objectif principal de l'étude était de déterminer la survenue d'échec thérapeutique en fonction du régime d'antibiotiques (FQ+ vs FQ-).

Les objectifs secondaires étaient de :

- déterminer l'échec thérapeutique en fonction de la technique chirurgicale utilisée ;
- déterminer le délai d'échec et le délai de rechute/récurrence en fonction du traitement et en fonction de la technique chirurgicale employée.
- déterminer l'apparition d'effets indésirables liés aux soins, et en particulier d'EIS ;

### Analyse statistique

Les données des patients inclus étaient analysées par groupe : groupe FQ+ (patients qui ont reçu des fluoroquinolones) et groupe FQ- (patients qui n'ont pas reçu de fluoroquinolones) en utilisant le test de Student pour les variables quantitatives et le test du Chi<sup>2</sup> pour les variables qualitatives.

Pour analyser l'effet des fluoroquinolones sur le résultat (échec du traitement (rechute/récurrence ou nouvelle infection)) stratifié sur la stratégie chirurgicale (irrigation lavage, rescellement en 1 temps, rescellement en 2 temps, autres) un test du Chi<sup>2</sup> était utilisé.

Pour déterminer la probabilité cumulative de l'échec du traitement (rechute/récurrence de l'infection ou nouvelle infection), une analyse de survie avec courbes de Kaplan-Meier et intervalles de confiance à 95 % a été réalisée. Une rechute/récurrence ou superinfection de la prothèse quelle que

soit la raison était définie comme point final. Pour comparer le résultat du traitement chez les patients traités avec et sans fluoroquinolones, un test du log-rank a été réalisé. Pour comparer le résultat du traitement chez les patients avec comme stratégie chirurgicale une irrigation lavage, un rescellement en 1 temps, un rescellement en 2 temps ou autres, un test du log-rank était réalisé.

Pour déterminer la probabilité cumulative d'une rechute ou une récurrence, une analyse de survie avec courbes de Kaplan-Meier et intervalles de confiance à 95 % était réalisée. Une rechute ou une récurrence d'infection de prothèse quelle que soit la raison était définie comme point final. Pour comparer le résultat du traitement dans les deux groupes, un test du log-rank était réalisé. Pour comparer le résultat du traitement chez les patients avec comme stratégie chirurgicale une irrigation lavage, un rescellement en 1 temps, un rescellement en 2 temps ou autres, un test du log-rank était réalisé.

Le temps jusqu'à l'échec du traitement et le temps jusqu'à une rechute ou une récurrence étaient évalués en utilisant des modèles de Cox, avec des variables explicatives comprenant les fluoroquinolones ainsi que les paramètres démographiques et cliniques les plus importants. L'hypothèse des risques proportionnels était vérifiée en utilisant les résidus de Schoenfeld et l'hypothèse de log-linéarité était vérifiée en utilisant les résidus de Martingale.

Les patients qui étaient perdus de vue avant la date de point des 12 mois étaient considérés comme guéris devant l'absence d'événement jusqu'à la date de dernière nouvelle.

Toutes les analyses statistiques étaient réalisées sur le logiciel SAS version 9.4. Toute p-valeur inférieure à 0,05 était considérée comme étant statistiquement significative.

## Résultats

### Population étudiée

Au total, 758 patients ont eu au moins un prélèvement positif à *C. acnes* dans les 5 centres (Figure 1). Six cent cinquante-neuf patients ont été exclus : 139 n'avaient pas de matériel prothétique, 275 avaient une autre IOA (arthrite sans matériel, ostéite, pseudarthrose...), 174 ne répondaient pas à la définition d'une infection à *C. acnes* selon l'IDSA (< 2 prélèvements positifs), 36 patients avaient des prélèvements positifs au moment de la pose de la prothèse, 35 patients n'ont pas bénéficié de traitement antibiotique. Quarante-vingt-neuf patients ont donc été inclus et séparés en deux groupes : le groupe de patients ayant reçu des fluoroquinolones (FQ+, n= 40) et le groupe de patients n'ayant pas reçu de fluoroquinolones (FQ-, n = 59).

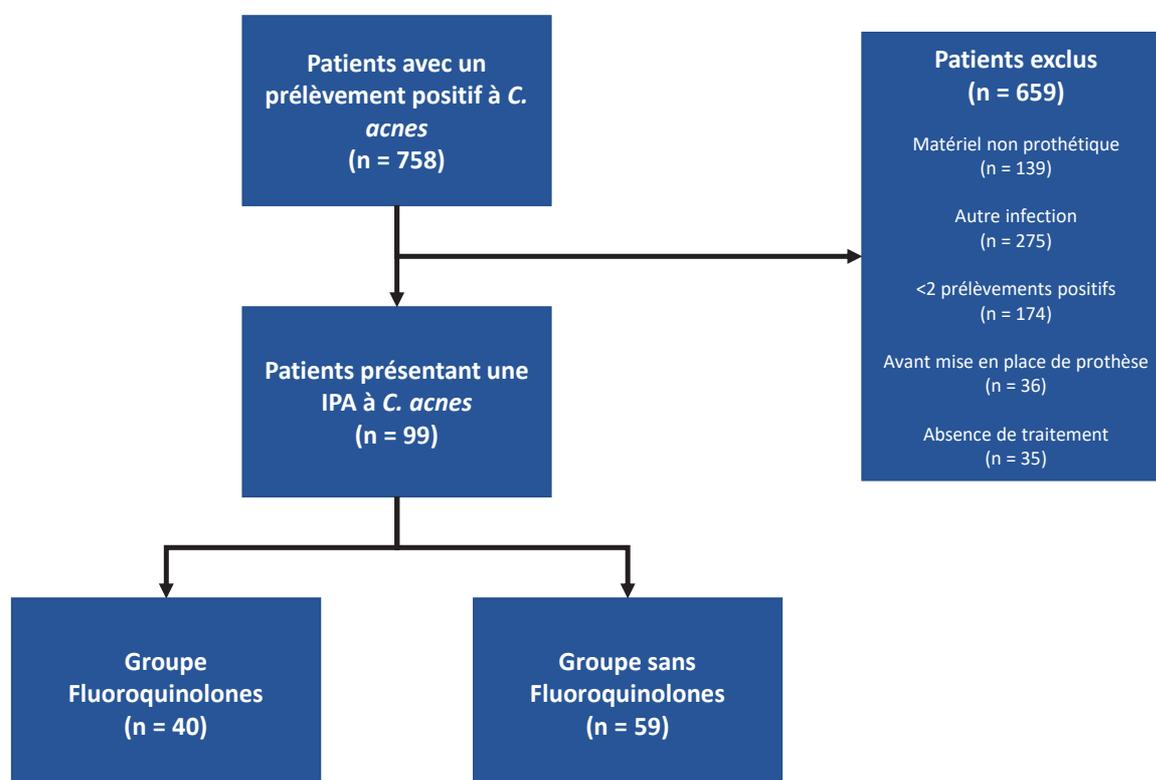


Figure 1. Diagramme de flux

Trente-sept patients suivis au CHU de Lille ont été inclus ainsi que 25 patients du CHU d'Amiens, 16 patients du CHU de Caen, 14 patients du CHU de Rouen et 7 patients du CH de Tourcoing.

Concernant les données démographiques de l'échantillon (Tableau 1), la médiane de temps de participation (ou temps de suivi) des patients était d'environ 22 mois (Médiane [Q1-Q3] : [374-1309]). Il existait une prédominance de patients de sexe masculin (sexe ratio H/F 2,66) et l'âge

médian était de 67 ans (médiane [Q1-Q3] : [57-74]). L'indice de masse corporel médian était de 28,9 (médiane [Q1-Q3] : [25-33]). Parmi les antécédents médicaux principaux, un diabète était présent chez 27,3% (n = 27) des patients et une cardiopathie chez 26,3% (n = 26). Une allergie à un antibiotique était présente dans 8,1% des cas (n = 8). Il n'existait pas de différence significative dans les caractéristiques des deux populations.

**Tableau 1. Caractéristiques des 99 patients à l'inclusion traités par fluoroquinolones, FQ+ (n = 40) et sans fluoroquinolones, FQ- (n = 59).**

	Population totale	FQ -	FQ +	p-value
<b>Temps de participation</b> (en jours)	678,0 [374,0 ; 1309,0]	735,0 [382,0 ; 1256,0]	569,5 [227,0 ; 1392,0]	0,6286
Médiane [Q1 ; Q3]	(n = 97)	(n = 57)	(n = 40)	
<b>Sexe ratio (H/F)</b>	2,66	3,21	2,07	0,3363
<b>Age (en années)</b>	67,0	67,0	68,0	0,5450
Médiane [Q1 ; Q3]	[57,0 ; 74,0]	[57,0 ; 73,0]	[57,0 ; 74,0]	
<b>Indice de Masse Corporelle</b>	28,9	28,7	29,0	0,5212
Médiane [Q1 ; Q3]	[25,0 ; 33,0] (n = 78)	[24,5 ; 33,0] (n = 55)	[25,0 ; 35,2] (n = 23)	
<b>BPCO, N (%)</b>	7 (7,1)	6 (10,2)	1 (2,5)	0,2361
<b>Cirrhose, N (%)</b>	1 (1)	1 (1,7)	0 (0)	/
<b>Diabète, N (%)</b>	27 (27,3)	15 (25,4)	12 (30)	0,6159
<b>Insuffisance rénale, N (%)</b>	4 (4)	4 (6,8)	0 (0)	/
<b>Cancer, N (%)</b>	14 (14,1)	8 (13,6)	6 (15)	0,8400
<b>Polyarthrite rhumatoïde, N (%)</b>	2 (2)	2 (3,4)	0 (0)	/
<b>Cardiopathie, N (%)</b>	26 (26,3)	16 (27,1)	10 (25)	0,8142
<b>Immunosuppression, N (%)</b>	4 (4)	3 (5,1)	1 (2,5)	0,6455
<b>Allergie, N (%)</b>	8 (8,1)	5 (8,5)	3 (7,5)	1

Parmi les caractéristiques des IPA à *C. acnes* (Tableau 2), elles survenaient dans 53,5% (n = 53) des cas chez des patients porteurs de prothèse totale d'épaule (PTE), dans 30,3% (n = 30) des cas chez des patients porteurs de prothèse totale de hanche (PTH) et dans 15,2% (n = 15) chez des patients porteurs d'une prothèse totale de genou (PTG). Cette IPA était précoce dans 9,2% des cas (n = 9), retardée dans 53,1% (n = 52) et tardive dans 37,8% (n = 37). Aucune infection hématogène n'a été retrouvée.

Cliniquement, 96,8% des patients présentaient une douleur au niveau de la prothèse (n = 92), 38,5% des signes inflammatoires (n = 37) et 34%, une fistule (n = 32).

Pour 32 patients, du pus était retrouvé au niveau du site opératoire (35,2%). Le taux médian de leucocytes était de 8005/mm<sup>3</sup> (médiane [Q1-Q3] : [6500-9500]) avec une CRP médiane à 17 mg/L (médiane [Q1-Q3] : [10-57]).

Sur le plan radiologique, les patients présentaient une radiographie normale dans 28,1% des cas (n = 27). Dans 72,9%, la radiographie était pathologique avec une ostéolyse ou des signes de descellement dans respectivement 32,3% des cas (n = 31), une luxation dans 7,3% (n = 7), une collection dans 6,25 % (n = 6) et une fracture dans 4,16 % des cas (n = 4).

Dans 74,7% des cas, l'IPA était monobactérienne (n = 74). Vingt-cinq patients ont présenté une infection pluri-bactérienne : 20 co-infections avec un *Staphylococcus sp* (dont 6 à *Staphylococcus aureus*), 3 avec un *Streptococcus/Enterococcus sp.*, 1 avec un Bacille Gram négatif (BGN) (*Klebsiella oxytoca*) et 1 avec un autre germe anaérobie (*Bacteroides fragilis*).

L'étude rétrospective des dossiers n'a pas permis de préciser la présence d'un avis infectiologique ou d'une RCP pour chaque patient.

**Tableau 2. Caractéristiques cliniques & paracliniques des 99 patients avec une infection de prothèse à *C. acnes* traités par fluoroquinolones, FQ+ (n = 40) et sans fluoroquinolones, FQ- (n = 59)**

		Population totale	FQ -	FQ +	p-value
<b>Prothèse, N (%)</b>	hanche	30 (30,3)	18 (30,5)	12 (30)	0,7974
	genou	15 (15,2)	9 (15,3)	6 (15)	
	épaule	53 (53,5)	32 (54,2)	21 (52,5)	
	cheville	1 (1,0)	0 (0)	1 (2,5)	
<b>Infection monobactérienne, N (%)</b>		74 (74,7)	51 (86,4)	23 (57,5)	<b>0,0011*</b>
<b>Classification de l'infection</b>	précoce	9 (9,2)	6 (10,3)	3 (7,5)	0,8791
	retardée	52 (53,1)	30 (51,7)	22 (55)	
	tardive	37 (37,8)	22 (38)	15 (37,5)	
<b>Fièvre, N (%)</b>		9 (9,3)	6 (10,3)	3 (7,7)	0,7363
<b>Douleur, N (%)</b>		92 (96,8)	54 (96,4)	38 (97,4)	1
<b>Signe inflammatoire, N (%)</b>		37 (38,5)	19 (33,9)	18 (45)	0,2718
<b>Fistule, N (%)</b>		32 (34)	16 (29,1)	16 (41)	0,2289
<b>Pus intra opératoire, N (%)</b>		32 (35,2)	17 (32,1)	15 (39,5)	0,4661
<b>Leucocytes (/mm<sup>3</sup>)</b>		8005	8000	8150	
Médiane [Q1 ; Q3]		[6500 ; 9500]	[6500 ; 9440]	[6730 ; 9995]	0,3804
		(n = 90)	(n = 54)	(n = 36)	
<b>CRP (mg/L)</b>		17,0	17,0	17,0	
Médiane [Q1 ; Q3]		[10,0 ; 57,0]	[8,0 ; 50,0]	[10,0 ; 64,0]	0,7080
		(n = 71)	(n = 42)	(n = 29)	
<b>Radiographie normale, N (%)</b>		27 (28,1)	18 (32,1)	9 (22,5)	0,3002
<b>Anomalies radiologiques</b>	ostéolyse	31 (32,3)	17 (30,4)	14 (35)	0,6315
	descellement	31 (32,3)	18 (32,1)	13 (32,5)	0,9706
	luxation	7 (7,3)	4 (7,1)	3 (7,5)	1
	autre	13 (13,4)	7 (12,3)	6 (15)	0,6988
	collection	6 (6,25)	4 (7,1)	2 (5)	1
	fracture	4 (4,16)	2 (3,6)	2 (5)	0,7962

\* p-value < 0,05 avec le test du Chi<sup>2</sup> ou le test exact de Fisher pour les variables qualitatives et le test de Student ou le test de Mann-Whitney pour les variables quantitatives

### Antibiogramme des *C. acnes*

Parmi les différentes souches de *C. acnes*, il a été retrouvé 21 souches intermédiaires ou résistantes aux fluoroquinolones (21,2%). Aucune souche intermédiaire ou résistante n'était retrouvée dans le groupe FQ+. Une résistance à la Clindamycine a été retrouvée chez 4 souches de *C. acnes* (4,1%), 2 dans le groupe FQ+ et 2 dans le groupe FQ-, sans différence significative ( $p = 0,95$ ). Aucune souche résistante à la Rifampicine n'était retrouvée.

### Traitement chirurgical

Sur le plan chirurgical, le score ASA était de 2 chez la majorité des patients (62%). Chez 53 patients, un geste chirurgical de rescellement en 1 temps (R1T) a été réalisé (53,5%), 28 ont bénéficié d'une irrigation-lavage articulaire (ILA) (28,3%), 11 d'une chirurgie de rescellement en 2 temps (R2T) (11,1%) et 6 d'un geste de résection tête-col (RTC) (6,1%) (Tableau 3). Parmi les patients ayant bénéficié d'une ILA, 21 patients (75%) avaient une infection retardée ou tardive dont 10 patients FQ+ et 11 patients FQ- ( $p = 0,66$ ).

Les différentes stratégies chirurgicales selon les centres sont présentées dans le tableau 9 (Annexe 2).

**Tableau 3. Caractéristiques du traitement chirurgical des patients du groupe avec fluoroquinolones, FQ+ (n = 40) et du groupe sans fluoroquinolones, FQ- (n = 59).**

	Population totale	FQ-	FQ+	p-value
<b>Traitement chirurgical, N (%)</b>				
Irrigation lavage articulaire	28 (28,3)	16 (27,1)	12 (30)	/
Rescellement en 1 temps	53 (53,5)	35 (59,3)	18 (45)	
Rescellement en 2 temps	11 (11,1)	3 (5,1)	8 (20)	
Résection tête et col	6 (6,1)	5 (8,5)	1 (2,5)	
Arthrodèse	1 (1)	0 (0)	1 (2,5)	
<b>ILA hors indications, N (%)</b>	21 (21,2)	11 (18,6)	10 (25)	0,6684

ILA = Irrigation lavage articulaire

### Traitement médical

L'étude rétrospective des dossiers n'a pas pu préciser les différentes lignes d'antibiothérapie prophylactique.

L'antibiothérapie large spectre intraveineuse était débutée après réalisation des prélèvements et comprenait pour la majeure partie des patients (57,4%, n = 50) une association d'une  $\beta$ -lactamine et

d'une molécule anti-*Staphylococcus aureus* résistant à la Méricilline (SARM) (Vancomycine ou Daptomycine) (Tableau 4). Il n'existait pas de différence significative entre les différents régimes dans les deux groupes. La durée médiane de cette antibiothérapie probabiliste intraveineuse (IV) était de 7 jours (médiane [Q1-Q3] : [5-12,5]).

La durée totale de l'antibiothérapie était de 75,5 jours (médiane [Q1-Q3] : [48-92]) sans différence significative entre le groupe FQ- et le groupe FQ+ ( $p = 0,15$ ).

**Tableau 4. Caractéristiques du traitement antibiotique des patients du groupe traités par fluoroquinolones, FQ+ (n = 40) et traités sans fluoroquinolones, FQ- (n = 59).**

		Population totale	FQ-	FQ+	p-value
		(n = 87)	(n = 50/59)	(n = 37/40)	
<b>ATB IV probabiliste, N (%)</b>	$\beta$ -lactamine + anti-SARM	50 (57,4)	21 (42)	29 (78,3)	0,32
	Céphalosporine + Glycopeptide + Aminoside	12 (13,7)	8 (16)	4 (10,8)	0,67
	Céphalosporine + Céphalosporine anti-SARM	6 (7)	5 (10)	1 (2,7)	0,4
	Autres schémas	19 (21,9)	16 (32)	3 (8,2)	/
<b>Durée de l'ATB IV (en jours)</b>	7,0	7,0	9,0		
Médiane [Q1 ; Q3]	[5,0 ; 12,5]	[5,0 ; 12,0]	[7,0 ; 13,0]		0,1113
<b>Durée de l'ATB PO (en jours)</b>	69,0	69,0	67,5		
Médiane [Q1 ; Q3]	[42,0 ; 84,0]	[37,0 ; 83,0]	[48,5 ; 84,0]		0,3812
<b>Durée totale de l'ATB (en jours)</b>	75,5	70	76		
Médiane [Q1 ; Q3]	[48 ; 92]	[42 ; 92]	[57,5 ; 90,5]		0,1550
<b>Durée globale &gt; 6 semaines, N (%)</b>	78 (79,6)	42 (72,2)	35 (89,7)		<b>0,0284*</b>
<b>ATB suspensive, N (%)</b>	7 (7)	4 (0,6)	3 (7,5)		0,9329

ATB = Antibiothérapie ; IV = intraveineux ; SARM = *Staphylococcus aureus* résistant à la Méricilline ; PO = per os

\* p-value < 0,05 avec le test du Chi<sup>2</sup> ou le test exact de Fisher pour les variables qualitatives et le test de Student ou le test de Mann-Whitney pour les variables quantitatives

Concernant l'antibiothérapie per os (PO), la durée médiane de l'antibiothérapie orale était de 69 jours (médiane [Q1-Q3] : [42-84]). Au total, 19 régimes d'associations antibiotiques ont été prescrites avec 110 régimes antibiotiques au total dont : l'association Fluoroquinolone + Rifampicine (30%, n = 33) ; Pénicilline A + Clindamycine (12,7%, n = 14) ; Clindamycine seule (12,7%, n = 14) (Tableau 5).

Les régimes antibiotiques les plus souvent prescrits dans chaque centre étaient : l'association Rifampicine-Fluoroquinolone pour les CHUs de Lille, de Rouen et le CH de Tourcoing (respectivement 50%, 37,5%, 30%), l'association Pénicilline A et Clindamycine pour le CHU d'Amiens (50%), la Clindamycine seule pour le CHU de Caen (25%) (Tableau 10 – Annexe 3).

La durée des fluoroquinolones était de 58 jours en médiane (médiane [Q1-Q3] : [33-81]) avec une durée supérieure à 6 semaines pour 72,2% du groupe (n = 26).

Chez 7 patients, une antibiothérapie suspensive a été prescrite : 3 dans le groupe FQ+ et 4 dans le groupe FQ-, sans différence significative (p = 0,93). Dans les 7 cas, l'antibiotique utilisé en suspensif était une cycline, chez 5 patients dans le cadre d'une infection monobactérienne et chez 2 patients dans le cadre d'une infection pluri-bactérienne.

**Tableau 5. Différents régimes antibiotiques per os (n = 110) chez les 99 patients.**

Régime antibiotique per os	Total (n = 110)
<b>Fluoroquinolone + Rifampicine, N (%)</b>	33 (30)
<b>Pénicilline A + Clindamycine, N (%)</b>	14 (12,7)
<b>Clindamycine seule, N (%)</b>	14 (12,7)
<b>Pénicilline A + Rifampicine, N (%)</b>	8 (7,3)
<b>Rifampicine + Cycline, N (%)</b>	8 (7,3)
<b>Fluoroquinolone + Clindamycine, N (%)</b>	8 (7,3)
<b>Clindamycine + Cycline, N (%)</b>	6 (5,4)
<b>Autre, N (%)</b>	19 (17,3)

#### Groupe Fluoroquinolones (FQ+)

Sur les 40 patients, 85% des patients étaient traités par Lévofoxacine (n = 34), 10% par Ofloxacine (n = 4) et 5% par Ciprofloxacine (n = 2).

Il n'existait pas de différence significative par rapport au groupe FQ- au niveau du sexe, de l'âge, de l'IMC, des antécédents médicaux, de prothèse infectée, de signes cliniques ou radiologiques et de la biologie.

Cependant, il y avait significativement plus d'infections pluri-bactériennes dans le groupe FQ+ que dans le groupe FQ- (p = 0,001). De plus, la durée du traitement antibiotique était plus souvent

supérieure à 6 semaines dans le groupe FQ+ (89,7%) que chez les patients du groupe FQ- (72,2%) ( $p = 0,02$ ). Le temps de suivi était indifférent dans les deux groupes (735 jours vs 569,5 jours ;  $p = 0,62$ ).

#### Critère de jugement principal

Quatre patients ont été perdus de vue avant les 12 mois (dont 3 à Amiens).

Un échec de traitement s'est produit chez 20 patients (20,2%) : 6 superinfections (6,3%), 4 récurrences (4,2%) et 10 rechutes (10,5%) (Tableau 6). Il n'y a eu qu'une seule récurrence chez les patients ayant bénéficié d'un traitement suspensif ( $n = 7$ ). Par ailleurs, parmi les 20 patients en échec, 7 avaient initialement une infection pluri-bactérienne (7%). A noter qu'il y a eu 3 décès, aucun n'ayant de lien direct avec l'infection et sont survenus durant le suivi.

Il n'existait pas de différence significative du taux d'échec global dans les deux groupes ( $p = 0,13$ ). Il n'était pas non plus mis en évidence de différence du taux d'échec par surinfection ( $p = 1$ ). Néanmoins, il existait une augmentation significative du risque de rechute/récurrence dans le groupe FQ+ ( $p = 0,049$ ).

Concernant les succès par centre, 62,2% ( $n = 23$ ) des patients suivis au CHU de Lille étaient guéris à 12 mois ; 100% ( $n = 25$ ) au CHU d'Amiens ; 93,7% ( $n = 15$ ) au CHU de Caen ; 78,5% ( $n = 11$ ) au CHU de Rouen et 71,4% ( $n = 5$ ) au CH de Tourcoing.

**Tableau 6. Résultats du critère de jugement principal en comparant les patients traités par fluoroquinolones, FQ+ ( $n = 40$ ) et ceux non traités par fluoroquinolones, FQ- ( $n = 59$ ).**

	Population totale	FQ -	FQ +	p-value
<b>Echec, N (%)</b>	20 (20,2)	9 (15,2)	11 (27,5)	0,1365
<b>Superinfection, N (%)</b>	6 (6,3)	4 (7,3)	2 (5)	1
<b>Laps de temps entre la fin du traitement et l'échec par superinfection</b> Médiane [min ; max]	16,5 [0,0 ; 148,0]	5,5 [0,0 ; 148,0]	27,5 [22,0 ; 33,0]	/
<b>Rechute ou récurrence, N (%)</b>	14 (14,7)	5 (9,1)	9 (22,5)	<b>0,0494*</b>
<b>Laps de temps entre la fin du traitement et l'échec par récurrence ou rechute</b> Médiane [min ; max]	72,0 [0,0 ; 1316,0]	228,0 [55,0 ; 1316,0]	61,0 [0,0 ; 509,0]	0,0669

\* p-value < 0,05 avec le test du Chi<sup>2</sup> ou le test exact de Fisher pour les variables qualitatives et le test de Student ou le test de Mann-Whitney pour les variables quantitatives

### Critères de jugement secondaires

En stratifiant par technique chirurgicale (Figure 2), on retrouvait un taux plus élevé d'échec chez les patients ayant bénéficié d'une ILA (39%, n= 11) et d'un R2T (36%, n= 4) comparé à un R1T (9%, n= 5). Il n'y avait aucune différence significative dans les groupes ILA, R1T et R2T entre les deux groupes FQ+ et FQ- (respectivement  $p = 0,12$  ; 1 ;  $0,49$ ).

Concernant les rechutes/récidives en stratifiant par technique chirurgicale (Figure 3), on retrouvait un taux plus haut d'échec chez les patients ayant bénéficié d'une ILA (32%, n = 9) et d'un R2T (27%, n = 3) comparé au R1T (3%, n = 2). Il existait une différence significative avec risque plus élevé de rechute/récidive dans le groupe ILA chez les patients FQ+ que les FQ- ( $p = 0,01$ ). Cette différence n'était pas retrouvée dans les groupes R1T et R2T (respectivement  $p = 1$  ;  $0,15$ ).

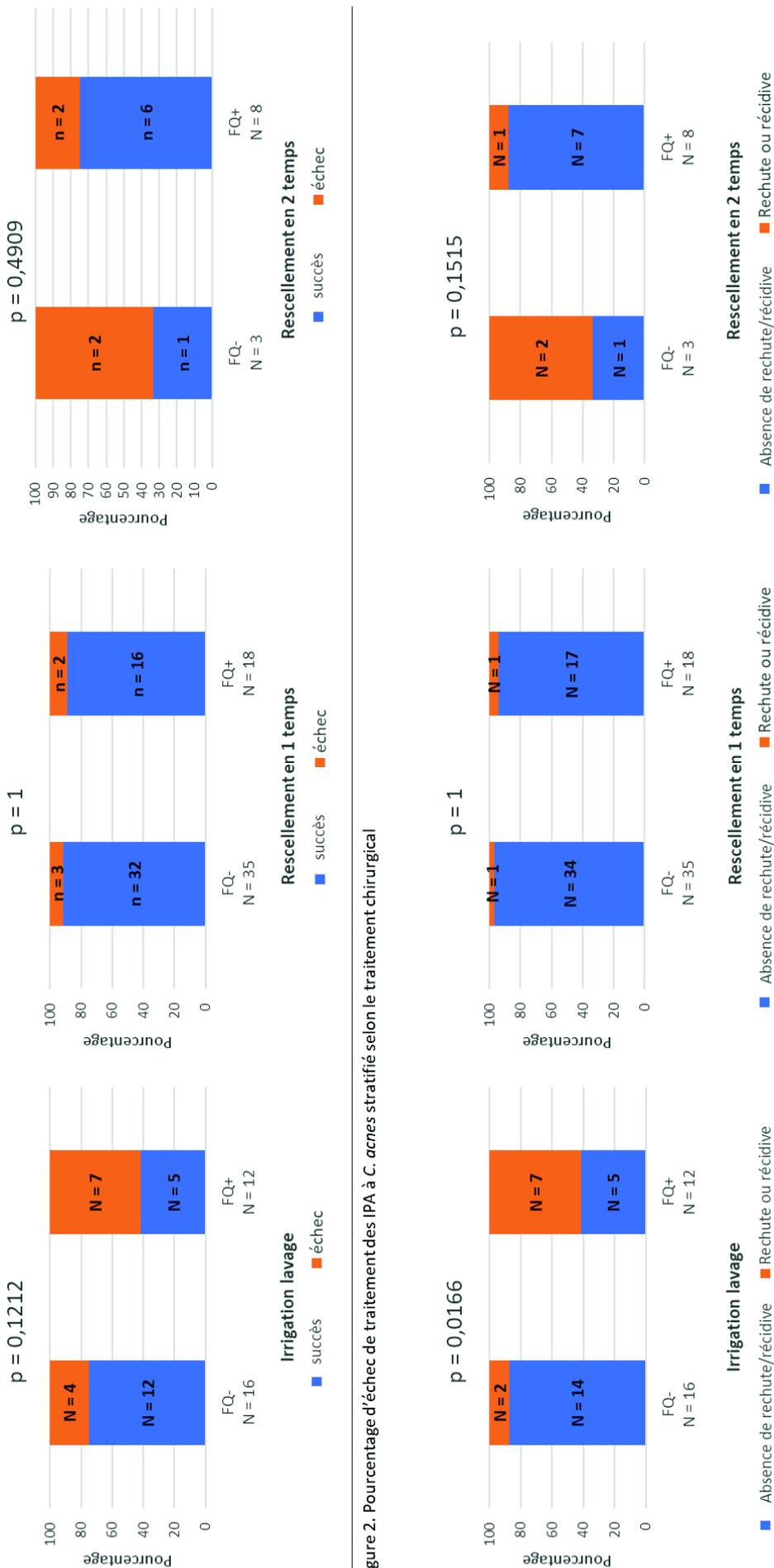


Figure 2. Pourcentage d'échec de traitement des IPA à C. acnes stratifié selon le traitement chirurgical

Figure 3. Pourcentage de récurrence/rechute de traitement des IPA à C. acnes stratifié selon le traitement chirurgical

Le délai médian d'échec pour la population totale était de 111 jours [43 ; 220] (Figure 4A). Il était retrouvé une augmentation non significative du risque d'échec dans le groupe FQ+ par rapport au groupe FQ- (HR non ajusté = 1,85 [0,76 ; 4,46],  $p = 0,17$ ) (Figure 4B). Cependant, en stratifiant sur la technique chirurgicale, il était mis en évidence une augmentation du risque d'échec de l'ILA comparativement au R1T (HR non ajusté = 4,82 [1,67 ; 13,90],  $p = 0,003$ ) et du R2T comparé au R1T (HR non ajusté = 3,99 [1,07 ; 14,93],  $p = 0,03$ ) (Figure 4C). De plus, nous avons observé une diminution du risque d'échec du traitement chez les patients ayant bénéficié d'un R2T par rapport aux patients ayant subi une ILA, sans que cette différence ne soit significative (HR non ajusté : 0,84 [0,27 ; 2,64],  $p = 0,76$ ).

Le délai médian de rechute/récidive pour la population totale était de 143 jours [84,0 – 311] (Figure 4D). Il était retrouvé une augmentation non significative du risque de rechute/récidive dans le groupe FQ+ comparé au groupe FQ- (HR non ajusté = 2,73 [0,92 ; 8,17],  $p = 0,07$ ) (Figure 4D). Néanmoins, en stratifiant sur la technique chirurgicale, il était mis en évidence une augmentation du risque de rechute/récidive lors de l'ILA comparativement au R1T (HR non ajusté = 10,21 [2,20 ; 47,37],  $p = 0,003$ ) et du R2T comparé au R1T (HR non ajustée = 7,75 [1,29 ; 46,52],  $p = 0,02$ ) (Figure 4E). Par ailleurs, il existait une diminution du risque de rechute/récidive chez les patients ayant bénéficié d'un R2T par rapport aux patients ayant subi une ILA, sans que cette différence ne soit significative (HR non ajusté = 0,78 [0,21 ; 2,87],  $p = 0,7$ ).

Un événement indésirable lié aux soins est survenu chez 25,3% des patients ( $n = 24$ ) sans différence entre les deux groupes. Concernant les EIS, il y en a eu chez 11 patients (45,8% des événements indésirables liés aux soins) sans différence significative entre les deux groupes ( $p = 0,21$ ). L'événement indésirable était lié au traitement médicamenteux chez 83,3% patients ( $n = 20$ ) présentant un événement indésirable, sans différence entre les deux groupes ( $p = 0,59$ ). Au total 20 antibiotiques ont été arrêtés à la suite d'un événement indésirable. La chirurgie était incriminée chez 5 patients (20,8%). Dans le groupe FQ+, l'événement indésirable était potentiellement en lien avec les fluoroquinolones chez 41,7% des patients ( $n = 5$ ) ayant présenté un événement indésirable dans le groupe. Parmi les 5 patients, il y a eu 4 troubles gastro-intestinaux et 1 insuffisance rénale aiguë, les fluoroquinolones ont été arrêtés pour tous ces patients. Aucune tendinopathie n'a été rapportée.

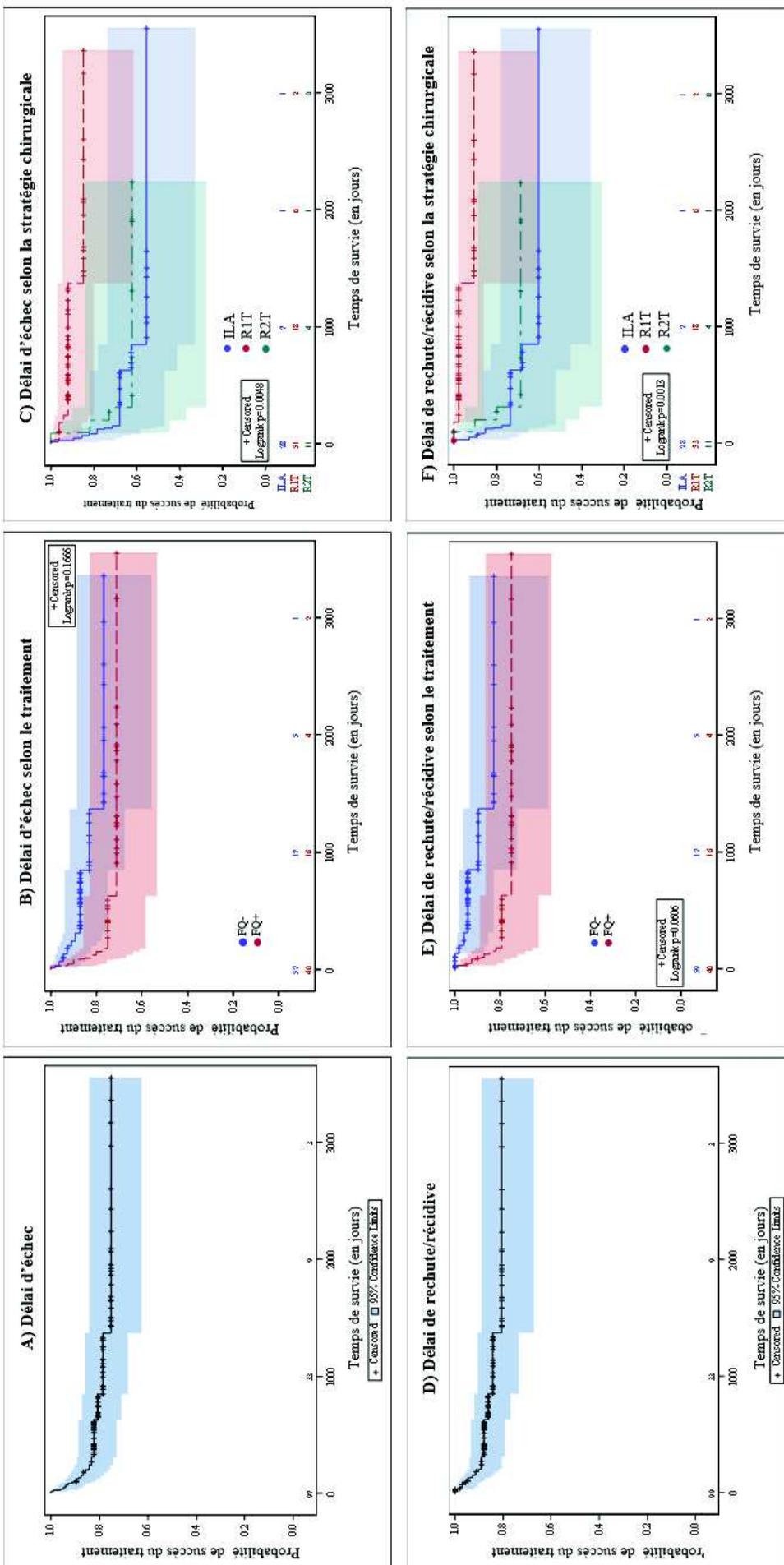


Figure 4. Courbes de Kaplan Meier : A) Délai d'échec de la population totale. B) Délai d'échec stratifié sur le régime antibiotique. C) Délai d'échec stratifié sur la prise en charge chirurgicale. D) Délai de rechute/récidive de la population totale. E) Délai de rechute/récidive stratifié sur le régime antibiotique. F) Délai de rechute/récidive stratifié sur la prise chirurgicale

### Analyse univariée

En analyse univariée, les facteurs diminuant significativement le risque d'échec étaient : le R1T (HR non ajusté : 0,27 [0,10 ; 0,74],  $p = 0,01$ ) et une prise en charge dans le CHU de Caen (HR non ajusté : 0,12 [0,02 ; 0,91],  $p = 0,04$ ) (Tableau 7). Concernant les facteurs augmentant significativement l'échec, il n'a été retrouvé que le geste chirurgical d'ILA (HR non ajusté : 3,64 [1,51 ; 8,81],  $p = 0,004$ ). Il n'a pas été retrouvé de différence significative pour l'utilisation d'un traitement à base de fluoroquinolones ni pour une durée totale d'antibiothérapie supérieure à 6 semaines. Il était cependant retrouvé une tendance à la diminution du risque d'échec quand le patient recevait une antibiothérapie IV pendant moins de 7 jours (HR non ajusté : 0,39 [0,13 ; 1,13],  $p = 0,08$ ).

Parmi les facteurs influençant le risque de rechute/récidive, le R1T, de nouveau, était retrouvé comme réduisant significativement ce risque (HR non ajusté : 0,13 [0,03 ; 0,59],  $p = 0,002$ ) (Tableau 8). De même, l'ILA augmentait significativement le risque de rechute/récidive (HR non ajusté : 5,53 [1,85 ; 16,56],  $p = 0,008$ ). Il n'a pas été retrouvé de différence significative pour la prise en charge dans le CHU de Caen, l'utilisation d'un traitement à base de fluoroquinolones ni pour une durée totale d'antibiothérapie supérieure à 6 semaines. Il était aussi retrouvé une tendance à la diminution du risque de rechute/récidive quand le patient recevait une antibiothérapie IV pendant moins de 7 jours (HR non ajusté : 0,28 [0,08 ; 1,07],  $p = 0,06$ ).

### Analyse multivariée

Parmi les facteurs testés en analyse univariée, 6 facteurs étaient potentiellement candidat à l'analyse multivariée, sur la base d'une  $p$ -value  $< 0,2$ .

Deux facteurs n'ont pas été inclus dans l'analyse multivariée pour les raisons suivantes :

- Un nombre d'évènement trop faible ( $< 2$ ) par modalité : aucun évènement pour la modalité « échec » de la variable Centre (pour le centre d'Amiens).
- Colinéarité entre deux variables candidates : la variable « durée totale de l'antibiothérapie » se trouve être liée avec la variable « durée de l'antibiothérapie IV ». C'est la variable « durée totale de l'antibiothérapie » qui est conservée.

Afin de réaliser cette analyse multivariée, les patients provenant du CHU d'Amiens ont donc été soustraits devant l'absence d'échec dans le centre.

Par conséquent, les variables suivantes ont été incluses dans une analyse multivariée : durée totale de l'antibiothérapie, fluoroquinolones, R1T, ILA, centre (analyses de sensibilité).

Une antibiothérapie comprenant une fluoroquinolone n'augmentait significativement pas le risque d'échec même après ajustement sur la stratégie chirurgicale et le centre (HR ajusté : 0,95 [0,30 ;

3,05],  $p = 0,92$ ) (Tableau 7). Cependant, un traitement chirurgical par ILA était associé à un risque majoré d'échec et ceci même après ajustement sur la durée totale de l'antibiothérapie et le centre (HR ajusté : 3,56 [1,29 ; 9,81],  $p = 0,01$ ). Chez les patients ayant bénéficié d'un R1T, il était retrouvé une diminution significative du risque d'échec, confirmée après ajustement sur la durée totale de l'antibiothérapie et le centre (HR ajusté : 0,21 [0,07 ; 0,60],  $p = 0,003$ ). Cette réduction n'était pas retrouvée pour une durée totale d'antibiothérapie supérieure à 6 semaines après ajustement sur la stratégie chirurgicale et le centre (HR ajusté : 0,65 [0,17 ; 2,44],  $p = 0,52$ ).

Une antibiothérapie comprenant une fluoroquinolone n'augmentait significativement pas le risque de rechute/récidive même après ajustement sur la stratégie chirurgicale et le centre (HR ajusté : 1,51 [0,36 ; 6,37],  $p = 0,57$ ) (Tableau 8). Cependant, un traitement chirurgical par ILA était associé à un risque majoré de rechute/récidive et ceci même après ajustement sur la durée totale de l'antibiothérapie et le centre (HR ajusté : 13,64 [3,19 ; 58,39],  $p = 0,0004$ ). Concernant le geste de R1T, il était retrouvé une diminution significative du risque de rechute/récidive, confirmée après ajustement sur la durée totale de l'antibiothérapie et le centre (HR ajusté : 0,10 [0,02 ; 0,46],  $p = 0,003$ ).

Tableau 7. Facteurs influençant l'échec du traitement (superinfection, rechute ou récidive) chez les patients ayant une IPA à *Cutibacterium acnes*

	Analyse univariée			Analyse multivariée		
	n	Hazard ratio	p-value	n	Hazard ratio	p-value
<b>Sexe féminin</b>	27	0,84 [0,30 ; 2,30]	0,7268			
<b>Age (référence = &lt; 65ans)</b>						
65 - 75 ans	37	0,74 [0,29 ; 1,91]	0,5366			
> 75 ans	19	0,37 [0,08 ; 1,67]	0,1963			
<b>Infection monobactérienne</b>	74	0,62 [0,25 ; 1,56]	0,3075			
<b>Prothèse (référence = épaule)</b>						
Hanche	30	0,79 [0,28 ; 2,23]	0,6506			
Genou	15	0,87 [0,25 ; 3,10]	0,8344			
<b>IMC (référence = normal)</b>						
Surpoids	28	1,47 [0,28 ; 7,62]	0,6453			
Obèse	32	1,37 [0,26 ; 7,07]	0,7101			
<b>Durée totale de l'ATB &gt; 6 semaines</b>	77	0,50 [0,18 ; 1,41]	<b>0,1904*</b>	55	0,65 [0,17 ; 2,44]	0,5226
<b>Durée de l'ATB IV ≤ 7 jours</b>	47	0,39 [0,13 ; 1,13]	<b>0,0824*</b>			
<b>Fluoroquinolones</b>	40	1,85 [0,77 ; 4,46]	<b>0,1726*</b>	34	0,95 [0,30 ; 3,05]	0,9289
<b>R1T</b>	53	0,27 [0,10 ; 0,74]	<b>0,0108*</b>	38	0,21 [0,07 ; 0,60]	<b>0,0036°</b>
<b>ILA</b>	28	3,64 [1,51 ; 8,81]	<b>0,0041*</b>	20	3,56 [1,29 ; 9,81]	<b>0,0139°</b>
<b>Centre (référence = Lille)</b>						
Amiens	25	0	0,9914			
Caen	16	0,12 [0,02 ; 0,91]	<b>0,0401*</b>			
Rouen	14	0,47 [0,14 ; 1,66]	0,2425			
Tourcoing	7	0,71 [0,16 ; 3,14]	0,6504			

IPA = infection de prothèse articulaire ; ATB = antibiothérapie ; IV = intraveineuse ; R1T = ressemblant en 1 temps ; ILA = irrigation lavage articulaire

\* p-value ≤ 0,20 avec un modèle de Cox pour l'analyse univariée

° p-value ≤ 0,05 avec un modèle de Cox ajusté sur le centre et la durée totale de l'antibiothérapie pour l'analyse multivariée

Tableau 8. Facteurs influençant la rechute ou la récurrence chez les patients ayant une IPA à *Cutibacterium acnes*

	Analyse univariée			Analyse multivariée		
	n	Hazard ratio	p-value	n	Hazard ratio	p-value
<b>Sexe féminin</b>	27	0,98 [0,31 ; 3,15]	0,9780			
<b>Age</b> (référence = < 65ans)						
65 - 75 ans	37	0,83 [0,26 ; 2,62]	0,7534			
> 75 ans	19	0,57 [0,12 ; 2,73]	0,4781			
<b>Infection monobactérienne</b>	74	0,61 [0,20 ; 1,83]	0,3761			
<b>Prothèse</b> (référence = épaule)						
Hanche	30	0,77 [0,24 ; 2,45]	0,6544			
Genou	15	0 [0 ; 0]	0,9938			
<b>IMC</b> (référence = normal)						
Surpoids	28	2,86 [0,33 ; 24,64]	0,3385			
Obèse	32	1,62 [0,17 ; 15,66]	0,6761			
<b>Durée totale de l'ATB &gt; 6 semaines</b>	77	2,02 [0,26 ; 15,64]	0,5013			
<b>Durée de l'ATB IV ≤ 7 jours</b>	47	0,28 [0,08 ; 1,07]	<b>0,0627*</b>			
<b>Fluoroquinolones</b>	40	2,73 [0,92 ; 8,17]	<b>0,0718*</b>	34	1,51 [0,36 ; 6,37]	0,5746
<b>R1T</b>	53	0,13 [0,03 ; 0,59]	<b>0,0080*</b>	38	0,10 [0,02 ; 0,46]	<b>0,0035°</b>
<b>ILA</b>	28	5,53 [1,85 ; 16,56]	<b>0,0022*</b>	20	13,64 [3,19 ; 58,39]	<b>0,0004°</b>
<b>Centre</b> (référence = Lille)						
Amiens	25	0 [0 ; 0]	0,9927			
Caen	16	0,17 [0,02 ; 1,36]	<b>0,0943*</b>			
Rouen	14	0,46 [0,10 ; 2,15]	0,3253			
Tourcoing	7	1,13 [0,24 ; 5,29]	0,8747			

IPA = infection de prothèse articulaire ; ATB = antibiothérapie ; IV = intraveineuse ; R1T = rescellement en 1 temps ; ILA = irrigation lavage articulaire

\* p-value ≤ 0,20 avec un modèle de Cox pour l'analyse univariée

° p-value ≤ 0,05 avec un modèle de Cox ajusté sur le centre et la durée totale de l'antibiothérapie pour l'analyse multivariée

## Discussion

Cette étude rétrospective multicentrique incluant 99 patients présentant une IPA avérée à *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*) voulait évaluer l'impact d'une antibiothérapie comprenant des fluoroquinolones. Il avait été émis l'hypothèse selon laquelle les fluoroquinolones constituaient un facteur de risque d'échec.

La population étudiée correspondait à celles présentes dans la littérature avec une prédominance de patients de sexe masculin, d'infections de prothèse d'épaule et d'infection retardée/tardive (2–6,26–28). De plus, la population semblait similaire à plusieurs études récentes sur les caractéristiques de la population, la présentation clinique et les résultats biologiques (50,59). Par ailleurs, les taux d'échec (20,2%), de rechute/récidive (14,7%) et de superinfection (6,3%) étaient similaires à ceux obtenus dans une étude récente sur les IPA à *C. acnes* d'Achermann et son équipe (59). Cependant, quelques différences sont notables entre ces deux études, avec dans ce travail : une surreprésentation d'infection de prothèse d'épaule (53% vs 37%), une prévalence plus élevée d'une fistule (34% vs 10%), une durée médiane d'antibiothérapie IV plus courte (7 jours vs 14 jours) et une proportion plus importante de R1T (53,5% vs 27,3%).

Une donnée intéressante était la présence d'une CRP basse avec une médiane à 17 mg/L dans la présente étude et l'absence d'infection hématogène. Ceci est corroboré par d'autres études (6,30,50) et est très probablement lié à la physiopathologie de la bactérie avec un tableau plutôt torpide, peu ou pas de signe inflammatoire et une absence d'hyperleucocytose. Les infections à *C. acnes* doivent donc être suspectées devant un tableau clinico-biologique évocateur, sur un faisceau d'arguments clinique(s) et biologique(s).

Dans ce travail, il était retrouvé un délai médian d'échec et de rechute/récidive plutôt court, respectivement 111 jours et 143 jours, tandis que l'antibiothérapie était prescrite pour une durée médiane de 75,5 jours pour l'ensemble de l'échantillon. L'échec survenait donc à un peu plus de 3 mois de la fin du traitement antibiotique. Ceci n'était pas retrouvé dans le travail d'Achermann et son équipe qui avaient des délais médians d'échec et de récurrence de respectivement 19 mois et 23 mois. Il est difficile de trancher sur l'attribution de l'échec à l'antibiothérapie ou la chirurgie au vu du mécanisme physiopathologique lent du bacille.

Ce travail n'a pas mis en évidence de différence en termes d'échec entre les patients traités ou non par fluoroquinolones. Cependant, il était retrouvé une augmentation significative du risque de rechute/récidive dans le groupe FQ+. Cela semble en corrélation avec les données *in vitro* et sur modèles expérimentaux obtenus par Furustrand *et al.* (48) qui retrouvaient une absence d'activité de la Lévofoxacine sur la forme planctonique et le biofilm, ce qui entraînerait une monothérapie au

niveau du site infecté, avec un risque de persistance sur matériel favorisant ainsi la rechute ou la récurrence. Une des explications concernant l'absence de différence retrouvée, en termes d'échec global, a pu être un nombre significativement plus important de patients ayant reçu une antibiothérapie pendant moins de 6 semaines dans le groupe FQ-, ceci allant à l'encontre des recommandations de l'IDSA qui préconisent une antibiothérapie d'au moins 6 semaines (48). En outre, Bernard *et al.* (61) ont retrouvé une supériorité d'un traitement antibiotique pendant 12 semaines lors d'une IPA, où la majorité des IPA étaient documentées à *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) et staphylocoques à coagulase négative (SCN). De plus, dans leur travail, le taux d'échec le plus important était retrouvé chez les patients traités par ILA dans le groupe 6 semaines.

Concernant le traitement par fluoroquinolones, ces résultats peuvent s'extrapoler pour la Lévofoxacine, au vu de sa très forte représentation dans les prescriptions de fluoroquinolones (85%). Une potentielle alternative pourrait se trouver avec la Moxifloxacine dont la sensibilité *in vitro* sur forme planctonique a été prouvée (55). De plus, elle possède des Concentrations Minimales Inhibitrices (CMI) plus basses même lorsqu'une mutation de GyrA est présente (60). Elle a fait la preuve de son efficacité en comparaison à un traitement par Lévofoxacine-Rifampicine dans le traitement des IPA précoces à *Staphylococcus aureus* Métiline-sensible (62). Cependant, des études sont nécessaires pour statuer sur son efficacité dans le cadre des IPA à *C. acnes*. D'autre part, la Moxifloxacine présente comme principal effet indésirable l'allongement de l'intervalle QT avec risque de torsades de pointe, ceci pouvant entraîner la contre-indication de cette molécule du fait de la présence d'une cardiopathie (26,3% dans ce travail) ou de co-médication (par exemple, médicaments antiarythmiques). De plus, l'administration concomitante de Rifampicine engendrerait une diminution des concentrations plasmatiques en Moxifloxacine (63). Un autre espoir réside dans la Délafoxacine qui présente plusieurs bénéfices par rapport aux autres fluoroquinolones : cible simultanément la topo-isomérase II et IV, absence d'allongement de l'intervalle QT, diminution du risque de phototoxicité (64). Cependant, ces données nouvelles de sécurité nécessitent d'être confirmées par d'autres études et la Délafoxacine doit faire la preuve de son efficacité dans les IOA et en particulier sur matériel.

Dans cette présente étude, il a été retrouvé une courte durée d'antibiothérapie IV (7j en médiane) avec un effet « protecteur » d'une durée inférieure ou égale à 7 jours en analyse univariée. Selon le travail de Li *et al.*, la durée du traitement IV n'influe pas sur l'efficacité du traitement (65).

Par ailleurs, dans cette étude, il était retrouvé un taux d'échec significativement inférieur lors d'un traitement chirurgical de R1T comparé à l'ILA et au R2T, et du R2T comparé à l'ILA sans différence significative. Cependant, il est à noter que 75% des patients ayant bénéficié d'un geste d'ILA

présentaient une infection retardée ou tardive ce qui ne correspondait donc pas à la bonne indication du geste, le geste d'ILA étant réservé aux infections dites « précoces » en lien avec l'immaturation du biofilm (66). La principale hypothèse expliquant la différence du taux d'échec entre l'ILA et le R1T pourrait être la réalisation d'une ILA en dehors des recommandations. Une autre éventualité pouvant expliquer l'augmentation de risque d'échec global et de rechute/récidive dans l'ILA comparé au R1T pourrait être lié aux propriétés du biofilm de *C. acnes* qui est plus robuste et durable, en condition d'anaérobiose, que le biofilm de *S. aureus* (67) et qui pourrait donc être potentiellement plus résistant à un geste d'ILA. Néanmoins, ils présentaient une proportion beaucoup moins élevée d'ILA dans des infections chroniques vis à vis de la présente étude (18,2% vs 75%).

*A contrario* de l'étude d'Achermann *et al.*, les infections pluri-bactériennes ont été incluses. De même, les patients ayant reçu une antibiothérapie suspensive ont également été inclus car ces situations correspondaient plus à la réalité du terrain. Il est difficile de conclure sur un effet protecteur ou néfaste de l'antibiothérapie suspensive sur l'issue de traitement : d'une part ces patients bénéficient de cette antibiothérapie car la prise en charge initiale n'était jugée pas optimale, ceci pouvant augmenter le risque d'échec, et d'autre part ils sont traités le plus souvent pendant plus de 12 mois, ce qui peut réduire le risque d'échec. Dans ce travail, un seul des 7 patients ayant bénéficié d'une antibiothérapie suppressive s'est retrouvé en échec. Un nombre significativement accru d'infections pluri-bactériennes était retrouvé dans le groupe FQ+ avec un nombre important d'échecs chez les patients ayant une infection pluri-bactérienne (7 parmi les 20 échecs). Il a été choisi d'inclure les infections pluri-bactériennes afin d'obtenir une population plus représentative de la réalité, tout en sachant que ces infections peuvent potentiellement entraîner un nombre plus important d'échecs comme ce qui a été retrouvé dans le travail de Wimmer *et al.* (68) pour les IPA pluri-bactériennes de hanche et de genou. Cependant, ces résultats sont grevés d'un faible niveau de preuve et nécessitent confirmation par d'autres études. Une autre donnée intéressante réside dans le nombre de co-infections à *Staphylococcus sp.* avec 20 des 25 infections pluri-bactériennes, ce qui fait poser la question d'une relation symbiotique comme l'évoque Tyner *et al.* (67).

Un élément notable dans ce travail semble être une diminution du risque d'échec lorsque le patient est pris en charge dans les CHU d'Amiens et de Caen (respectivement 0 et 1 échec mais 3 patients perdus de vue). Pour le CHU de Caen, la différence pourrait être expliquée par un nombre plus faible d'ILA parmi leurs patients (12,5% versus plus de 25% pour les autres centres) et éventuellement par une moindre utilisation des fluoroquinolones (3 patients sur 16). Pour le CHU d'Amiens, la principale différence avec les autres centres (Lille, Rouen et Tourcoing) réside dans l'antibiothérapie, qui comporte dans la majorité des cas de la Clindamycine (69,2%). Ces données sont à analyser avec

prudence du fait des faibles effectifs et de la présence de 3 patients perdus de vue dans le centre d'Amiens.

Une fréquence élevée d'événements indésirables liés aux soins était retrouvée chez 25% de patients dont 11% présentaient un événement qualifié de sévère ayant entraîné l'arrêt de 20 molécules antibiotiques au total. La fréquence des EIS était faible comparée aux 34,7% (exclusion des évolutions d'infection, considérées comme un échec dans la présente étude) du travail de Perez *et al.* (69). Cette différence étant explicable par le faible nombre de R2T, dans le présent travail, qui était retrouvé comme un facteur de risque d'EIS pour Perez et son équipe. D'autre part, près de la moitié des événements indésirables du groupe FQ+ étaient liés à cette famille d'antibiotique. Un travail récent retrouvait une augmentation significative des effets indésirables non graves des patients atteints d'une IPA traités par fluoroquinolones comparés à ceux qui ne l'étaient pas (47). Cependant, cette étude n'apportait pas de précisions sur les différences d'efficacité des régimes thérapeutiques. Ceci amène donc à considérer la prescription avec plus d'attention et à suspecter rapidement les fluoroquinolones lorsqu'apparaît un événement indésirable.

Ce travail comporte des forces et des limites. Une des forces de ce travail est qu'un grand nombre de patients était inclus au sein de différents centres hospitaliers avec l'analyse de nombreuses données cliniques, radiologiques et thérapeutiques. Néanmoins, ces données émanant de différents centres ont pu introduire un biais par effet centre. Une autre limite à ce travail résidait dans son caractère rétrospectif avec la perte d'informations et une fiabilité des données qui n'est probablement pas optimale, ce d'autant que les durées de collection des données microbiologiques étaient différentes pour chaque centre du fait de changements itératifs de logiciels informatiques. Le choix d'inclure uniquement des patients qui comportaient au moins 2 prélèvements positifs à la même souche de *C. acnes* constituait à la fois une force et une limite car la pathogénicité de *C. acnes* était certaine mais de réelles IPA à *C. acnes* ont ainsi pu être exclues. De plus, toutes les infections vérifiaient les critères MSIS de 2018 (70) et ceux d'Asseray *et al.* (71). Une autre force concerne la définition de l'échec qui reposait sur une preuve clinique, biologique et/ou microbiologique. Enfin, la décision de considérer les patients perdus de vue comme guéris a pu augmenter le risque de première espèce.

Au vu de ce travail et de la littérature, il pourrait être proposé dans les IPA documentées à *C. acnes* une prise en charge médico-chirurgicale respectant les recommandations (contre-indication à une ILA au-delà d'un délai de prise en charge supérieur à 28 jours) en favorisant le R1T devant des infections majoritairement chroniques. Le type de prise en charge chirurgicale dans cette étude constituait le principal facteur pronostique à 1 an. Néanmoins, les données de cette étude indiquaient une tendance à l'échec lorsque le patient était traité par un régime antibiotique à base

de fluoroquinolones. Les effectifs étaient faibles et il était impossible de comparer les différentes lignes thérapeutiques mais les associations à base de Clindamycine semblaient être plus convaincantes et pourraient constituer une molécule de référence dans cette indication. D'autant plus que Bonnaire *et al.* (72) retrouvaient une efficacité de 84,7% d'une association antibiotique comprenant de la Clindamycine (avec en majorité de la Rifampicine) dans le traitement d'IOA à *Staphylococcus aureus* résistant à l'Erythromycine. Il serait donc intéressant d'étudier l'efficacité d'une association comprenant de la Clindamycine dans le traitement des IOA à *C. acnes*.

Une donnée pouvant contraster le nombre d'échec dans le groupe FQ+ réside dans l'utilisation de fluoroquinolones comme l'Ofloxacin et la Ciprofloxacine (6 sur 40 patients) qui ne sont pas des molécules ayant une bonne activité sur les bactéries anaérobies (73). Néanmoins, la Lévofloxacine pourrait toujours présenter un intérêt dans la prise en charge des IOA pluri-bactériennes notamment à BGN, *Enterococcus faecalis* et *Staphylococcus aureus* dont le traitement de référence reste une association avec la Rifampicine.

Enfin, une autre approche, de prévention, serait de pouvoir limiter le nombre d'IPA à *C. acnes* car le bacille persiste dans 7 à 29% des cas malgré une préparation chirurgicale optimale au niveau de l'épaule (74). Ceci pourrait être expliqué par la localisation du bacille dans les glandes pilo-sébacées qui peuvent être hors d'atteinte de l'antiseptie cutanée et de l'antibioprophylaxie per-opératoire, lié à leur position dermique (32). Cette absence d'efficacité de l'antiseptie cutanée a été prouvée pour la Chlorhexidine qui permet de réduire la quantité de SCN mais pas de *C. acnes* (75). L'incision cutanée pourrait donc permettre la dissémination. Cette contamination a été mise en évidence par Falconer et son équipe (5) qui retrouvent la présence de *C. acnes* sur les gants et les écarteurs du chirurgien lors de chirurgie de l'épaule. C'est pourquoi l'équipe de Lee *et al.* (76) ont essayé un traitement pré-emptif par Peroxyde de Benzoyl et ont retrouvé une diminution significative de *C. acnes* au niveau du site chirurgical. Les résultats de ce travail sont corroborés par ceux de van Diek *et al.* (77) qui retrouvaient également une réduction de 51% de la présence de *C. acnes* au niveau du site chirurgical mais une persistance dans 20% des cas. Cependant, certains travaux nuanciaient l'intérêt d'une décolonisation cutanée car *C. acnes*, étant un commensal de la peau, pourrait limiter la présence d'autres bactéries telles que les *Staphylococcus aureus* ou les SCN (32).

### Conclusion

Alors que le type de chirurgie réalisé constituait le facteur pronostique majeur, une antibiothérapie par fluoroquinolones n'apparaissait pas être un facteur d'échec majeur dans le traitement des infections ostéo-articulaires sur prothèses à *Cutibacterium acnes*.

Cependant, au vu des résultats divergents dans la littérature, son utilisation en première intention ne semble pas indiquée en la réservant à des situations particulières d'infections pluri-bactériennes par exemple.

Pour confirmer ces données, il serait intéressant de proposer cette étude en rétrospectif au sein des centres de référence IOAC en France puis dans un second temps, un travail prospectif pourrait être proposé.

## Références

1. Scholz CFP, Kilian M. The natural history of cutaneous propionibacteria, and reclassification of selected species within the genus *Propionibacterium* to the proposed novel genera *Acidipropionibacterium* gen. nov., *Cutibacterium* gen. nov. and *Pseudopropionibacterium* gen. nov. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*. 1 nov 2016;66(11):4422-32.
2. Grice EA, Kong HH, Conlan S, Deming CB, Davis J, Young AC, et al. Topographical and Temporal Diversity of the Human Skin Microbiome. *Science*. 29 mai 2009;324(5931):1190-2.
3. Hudek R, Sommer F, Kerwat M, Abdelkawi AF, Loos F, Gohlke F. *Propionibacterium acnes* in shoulder surgery: true infection, contamination, or commensal of the deep tissue? *Journal of Shoulder and Elbow Surgery*. déc 2014;23(12):1763-71.
4. Matsen FA, Butler-Wu S, Carofino BC, Jette JL, Bertelsen A, Bumgarner R. Origin of *Propionibacterium* in Surgical Wounds and Evidence-Based Approach for Culturing *Propionibacterium* from Surgical Sites: *The Journal of Bone & Joint Surgery*. déc 2013;95(23):e181.
5. Falconer TM, Baba M, Kruse LM, Dorrestijn O, Donaldson MJ, Smith MM, et al. Contamination of the Surgical Field with *Propionibacterium acnes* in Primary Shoulder Arthroplasty. *The Journal of Bone and Joint Surgery*. 19 oct 2016;98(20):1722-8.
6. Boisrenoult P. *Cutibacterium acnes* prosthetic joint infection: Diagnosis and treatment. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research*. févr 2018;104(1):S19-24.
7. Rieger UM, Pierer G, Lüscher NJ, Trampuz A. Sonication of Removed Breast Implants for Improved Detection of Subclinical Infection. *Aesth Plast Surg*. mai 2009;33(3):404-8.
8. Deramo VA, Ting TD. Treatment of *Propionibacterium acnes* endophthalmitis: Current Opinion in Ophthalmology. *Journal of Ophthalmology*. juin 2001;12(3):225-9.
9. Ichikawa H, Kataoka M, Hiramatsu J, Ohmori M, Tanimoto Y, Kanehiro A, et al. Quantitative analysis of propionibacterial DNA in bronchoalveolar lavage cells from patients with sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2008 Sep;25(1):15-20. :6.
10. Conen A, Walti LN, Merlo A, Fluckiger U, Battegay M, Trampuz A. Characteristics and Treatment Outcome of Cerebrospinal Fluid Shunt–Associated Infections in Adults: A Retrospective Analysis over an 11-Year Period. *Clinical Infectious Diseases*. juill 2008;47(1):73-82.
11. Cohen RJ, Shannon BA, McNEAL JE, Shannon T, Garrett KL. *Propionibacterium acnes* associated with inflammation in radical prostatectomy specimens : A possible link to cancer evolution ? *Journal of Urology*. juin 2005;173(6):1969-74.
12. Brook I. Infective endocarditis caused by anaerobic bacteria. *Archives of Cardiovascular Diseases*. oct 2008;101(10):665-76.
13. Piper KE, Jacobson MJ, Cofield RH, Sperling JW, Sanchez-Sotelo J, Osmon DR, et al. Microbiologic Diagnosis of Prosthetic Shoulder Infection by Use of Implant Sonication. *Journal of Clinical Microbiology*. 1 juin 2009;47(6):1878-84.

14. Nguyen MT, Borchers A, Selmi C, Naguwa SM, Cheema G, Gershwin ME. The SAPHO Syndrome. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. déc 2012;42(3):254-65.
15. Aghazadeh J, Salehpour F, Ziaei E, Javanshir N, Samadi A, sadeghi J, et al. Modic changes in the adjacent vertebrae due to disc material infection with *Propionibacterium acnes* in patients with lumbar disc herniation. *Eur Spine J*. déc 2017;26(12):3129-34.
16. Kurtz SM, Ong KL, Lau E, Bozic KJ, Berry D, Parvizi J. Prosthetic Joint Infection Risk after TKA in the Medicare Population. *Clin Orthop Relat Res*. janv 2010;468(1):52-6.
17. Ong KL, Kurtz SM, Lau E, Bozic KJ, Berry DJ, Parvizi J. Prosthetic Joint Infection Risk After Total Hip Arthroplasty in the Medicare Population. *The Journal of Arthroplasty*. sept 2009;24(6):105-9.
18. Singh JA, Sperling JW, Schleck C, Harmsen WS, Cofield RH. Periprosthetic infections after total shoulder arthroplasty: a 33-year perspective. *Journal of Shoulder and Elbow Surgery*. nov 2012;21(11):1534-41.
19. Kurtz SM, Lau E, Watson H, Schmier JK, Parvizi J. Economic Burden of Periprosthetic Joint Infection in the United States. *The Journal of Arthroplasty*. sept 2012;27(8):61-65.e1.
20. Helwig P, Morlock J, Oberst M, Hauschild O, Hübner J, Borde J, et al. Periprosthetic joint infection—effect on quality of life. *International Orthopaedics (SICOT)*. mai 2014;38(5):1077-81.
21. Zmistowski B, Karam JA, Durinka JB, Casper DS, Parvizi J. Periprosthetic Joint Infection Increases the Risk of One-Year Mortality. 2013;95(24):9.
22. Butler-Wu SM, Burns EM, Pottinger PS, Magaret AS, Rakeman JL, Matsen FA, et al. Optimization of Periprosthetic Culture for Diagnosis of *Propionibacterium acnes* Prosthetic Joint Infection. *J Clin Microbiol*. juill 2011;49(7):2490-5.
23. 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.
24. Triffault-Fillit C, Ferry T, Laurent F, Pradat P, Dupieux C, Conrad A, et al. Microbiologic epidemiology depending on time to occurrence of prosthetic joint infection: a prospective cohort study. *Clinical Microbiology and Infection*. mars 2019;25(3):353-8.
25. Hedlundh U, Zacharatos M, Magnusson J, Gottlander M, Karlsson J. Periprosthetic hip infections in a Swedish regional hospital between 2012 and 2018: is there a relationship between *Cutibacterium acnes* infections and uncemented prostheses? *J Bone Joint Infect*. 4 juin 2021;6(6):219-28.
26. Levy PY, Fenollar F, Stein A, Borrione F, Cohen E, Lebail B, et al. *Propionibacterium acnes* Postoperative Shoulder Arthritis: An Emerging Clinical Entity. *Clinical Infectious Diseases*. 15 juin 2008;46(12):1884-6.
27. Aubin GG, Portillo ME, Trampuz A, Corvec S. *Propionibacterium acnes*, an emerging pathogen: From acne to implant-infections, from phylotype to resistance. *Médecine et Maladies Infectieuses*. juin 2014;44(6):241-50.

28. 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. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. févr 2013;75(2):195-9.
29. Achermann Y, Goldstein EJC, Coenye T, Shirtliff ME. *Propionibacterium acnes*: from Commensal to Opportunistic Biofilm-Associated Implant Pathogen. *Clinical Microbiology Reviews*. 1 juill 2014;27(3):419-40.
30. Zeller V, Ghorbani A, Strady C, Leonard P, Mamoudy P, Desplaces N. *Propionibacterium acnes*: An agent of prosthetic joint infection and colonization. *Journal of Infection*. août 2007;55(2):119-24.
31. Haidar R, Najjar M, Boghossian AD, Tabbarah Z. *Propionibacterium acnes* causing delayed postoperative spine infection: Review. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. juill 2010;42(6-7):405-11.
32. Patel MS, Singh AM, Gregori P, Horneff JG, Namdari S, Lazarus MD. *Cutibacterium acnes*: a threat to shoulder surgery or an orthopedic red herring? *Journal of Shoulder and Elbow Surgery*. sept 2020;29(9):1920-7.
33. McDowell A, Barnard E, Nagy I, Gao A, Tomida S, Li H, et al. An Expanded Multilocus Sequence Typing Scheme for *Propionibacterium acnes*: Investigation of 'Pathogenic', 'Commensal' and Antibiotic Resistant Strains. Tse H, éditeur. *PLoS ONE*. 30 juill 2012;7(7):e41480.
34. Aubin GG, Lavigne J-P, Foucher Y, Dellièvre S, Lepelletier D, Gouin F, et al. Tropism and virulence of *Cutibacterium* (formerly *Propionibacterium*) *acnes* involved in implant-associated infection. *Anaerobe*. oct 2017;47:73-8.
35. Davidsson S, Carlsson J, Mölling P, Gashi N, Andrén O, Andersson S-O, et al. Prevalence of Flp Pili-Encoding Plasmids in *Cutibacterium acnes* Isolates Obtained from Prostatic Tissue. *Front Microbiol*. 16 nov 2017;8:2241.
36. Gharamti AA, Kanafani ZA. *Cutibacterium* (formerly *Propionibacterium*) *acnes* infections associated with implantable devices. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2 déc 2017;15(12):1083-94.
37. Holmberg A. Biofilm formation by *Propionibacterium acnes* is a characteristic of invasive isolates. *Clin Microbiol Infect* 2009 Aug;15(8):787-95. :9.
38. Webster GF, Leyden JJ, Musson RA, Douglas SD. Susceptibility of *Propionibacterium acnes* to killing and degradation by human neutrophils and monocytes in vitro. *Infection and Immunity*. 1985;49(1):116-21.
39. Fischer N, Mak TN, Shinohara DB, Sfanos KS, Meyer TF, Brüggemann H. Deciphering the Intracellular Fate of *Propionibacterium acnes* in Macrophages. *BioMed Research International*. 2013;2013:1-11.
40. Mongaret C, Varin-Simon J, Lamret F, El-Mahdy TS, Brasme L, Vernet-Garnier V, et al. *Cutibacterium acnes* Biofilm Study during Bone Cells Interaction. *Microorganisms*. 12 sept 2020;8(9):1409.

41. 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*. 1 juin 2007;81A(3):705-9.
42. 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.
43. Brüggemann H. Insights in the Pathogenic Potential of *Propionibacterium acnes* from Its Complete Genome. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*. juin 2005;24(2):67-72.
44. Ezelarab HAA, Abbas SH, Hassan HA, Abuo-Rahma GE-DA. Recent updates of fluoroquinolones as antibacterial agents. *Arch Pharm (Weinheim)* 2018 Sep;351(9):e1800141. :13.
45. Lew DP, Waldvogel FA. Osteomyelitis. *N Engl J Med*. 3 avr 1997;336(14):999-1007.
46. Senneville E, Poissy J, Legout L, Dehecq C, Loïz C, Valette M, et al. Safety of Prolonged High-Dose Levofloxacin Therapy for Bone Infections. *Journal of Chemotherapy*. déc 2007;19(6):688-93.
47. Vollmer NJ, Rivera CG, Stevens RW, Oravec CP, Mara KC, Suh GA, et al. Safety and Tolerability of Fluoroquinolones in Patients with Staphylococcal Periprosthetic Joint Infections. *Clin Infect Dis* 2021 Sep 7;73(5):850-856. :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. *Clinical Infectious Diseases*. 1 janv 2013;56(1):e1-25.
49. Thabit AK, Fatani DF, Bamakhrama MS, Barnawi OA, Basudan LO, Alhejaili SF. Antibiotic penetration into bone and joints: An updated review. *International Journal of Infectious Diseases*. avr 2019;81:128-36.
50. Vilchez H, Escudero-Sanchez R, Fernandez-Sampedro M, Murillo O, Auñón Á, Rodríguez-Pardo D, et al. Prosthetic Shoulder Joint Infection by *Cutibacterium acnes*: Does Rifampin Improve Prognosis? A Retrospective, Multicenter, Observational Study. *Antibiotics*. 21 avr 2021;10(5):475.
51. Corvec S, Aubin GG, Bayston R, Ashraf W. Which is the best treatment for prosthetic joint infections due to *Propionibacterium acnes* : need for further biofilm *in vitro* and experimental foreign-body *in vivo* studies? *Acta Orthopaedica*. 3 mai 2016;87(3):318-9.
52. Piggott DA, Higgins YM, Melia MT, Ellis B, Carroll KC, McFarland EG, et al. Characteristics and Treatment Outcomes of *Propionibacterium acnes* Prosthetic Shoulder Infections in Adults. *Open Forum Infectious Diseases*. 1 janv 2015;3(1):ofv191.
53. Bayston R, Nuradeen B, Ashraf W, Freeman BJC. Antibiotics for the eradication of *Propionibacterium acnes* biofilms in surgical infection. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 3 oct 2007;60(6):1298-301.
54. Furustrand Tabin 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.

55. Khasseba J, Hellmark B, Davidsson S, Unemo M, Nilsson-Augustinsson Å, Söderquist B. Antibiotic susceptibility of *Propionibacterium acnes* isolated from orthopaedic implant-associated infections. *Anaerobe*. avr 2015;32:57-62.
56. Furustrand T, Ulfberg S, Trampuz A, Corvec S. In vitro emergence of rifampicin resistance in *Propionibacterium acnes* and molecular characterization of mutations in the *rpoB* gene. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1 mars 2013;68(3):523-8.
57. Furustrand T, Ulfberg S, Aubin GG, Eich G, Trampuz A, Corvec S. Occurrence and new mutations involved in rifampicin-resistant *Propionibacterium acnes* strains isolated from biofilm or device-related infections. *Anaerobe*. août 2015;34:116-9.
58. Jacobs AME, Van Hooff ML, Meis JF, Vos F, Goosen JHM. Treatment of prosthetic joint infections due to *Propionibacterium*: Similar results in 60 patients treated with and without rifampicin. *Acta Orthopaedica*. 2 janv 2016;87(1):60-6.
59. Achermann Y, Kusejko K, Auñón Á, Clauss M, Corvec S, Esteban J, et al. The impact of surgical strategy and rifampin on treatment outcome in *Cutibacterium* periprosthetic joint infections. *Clinical Infectious Diseases*. 10 déc 2020;ciaa1839.
60. Takoudju E-M, Guillouzouic A, Kambarev S, Pecorari F, Corvec S. In vitro emergence of fluoroquinolone resistance in *Cutibacterium* (formerly *Propionibacterium*) *acnes* and molecular characterization of mutations in the *gyrA* gene. *Anaerobe*. oct 2017;47:194-200.
61. Bernard L, Arvieux C, Brunschweiler B, Touchais S, Ansart S, Bru J-P, et al. Antibiotic Therapy for 6 or 12 Weeks for Prosthetic Joint Infection. *N Engl J Med*. 2021;11.
62. Wouthuyzen-Bakker M, Tornero E, Morata L, Nannan Panday PV, Jutte PC, Bori G, et al. Moxifloxacin plus rifampin as an alternative for levofloxacin plus rifampin in the treatment of a prosthetic joint infection with *Staphylococcus aureus*. *International Journal of Antimicrobial Agents*. janv 2018;51(1):38-42.
63. Naidoo A, Naidoo K, McIlleron H, Essack S, Padayatchi N. A Review of Moxifloxacin for the Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis: *Journal of Clinical Pharmacology*. *The Journal of Clinical Pharmacology*. nov 2017;57(11):1369-86.
64. Jorgensen SCJ, Mercurio NJ, Davis SL, Rybak MJ. Delafloxacin: Place in Therapy and Review of Microbiologic, Clinical and Pharmacologic Properties. *Infect Dis Ther*. juin 2018;7(2):197-217.
65. Li H-K, Rombach I, Zambellas R, Walker AS, McNally MA, Atkins BL, et al. Oral versus Intravenous Antibiotics for Bone and Joint Infection. Vol. 380, *New England Journal of Medicine*. 2019. p. 425-36.
66. Haute Autorité de santé. Prothèse de hanche ou de genou : diagnostic et pris en charge de l'infection dans le mois suivant l'implantation. 2014;32.
67. Tyner H, Patel R. *Propionibacterium acnes* biofilm – A sanctuary for *Staphylococcus aureus*? *Anaerobe*. août 2016;40:63-7.
68. Wimmer MD, Friedrich MJ, Randau TM, Ploeger MM, Schmolders J, Strauss AA, et al. Polymicrobial infections reduce the cure rate in prosthetic joint infections: outcome analysis with two-stage exchange and follow-up  $\geq$ two years. *International Orthopaedics (SICOT)*. juill 2016;40(7):1367-73.

69. Perez S, Dauchy F-A, Salvo F, Quérroué M, Durox H, Delobel P, et al. Severe adverse events during medical and surgical treatment of hip and knee prosthetic joint infections. *Infectious Diseases Now*. juin 2021;51(4):346-50.
70. Parvizi J, Tan TL, Goswami K, Higuera C, Della Valle C, Chen AF, et al. The 2018 Definition of Periprosthetic Hip and Knee Infection: An Evidence-Based and Validated Criteria. *The Journal of Arthroplasty*. mai 2018;33(5):1309-1314.e2.
71. Asseray N, Papin C, Touchais S, Bemer P, Lambert C, Boutoille D, et al. Improving diagnostic criteria for *Propionibacterium acnes* osteomyelitis: A retrospective analysis. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. juill 2010;42(6-7):421-5.
72. Bonnaire A, Vernet-Garnier V, Lebrun D, Bajolet O, Bonnet M, Hentzien M, et al. Clindamycin combination treatment for the treatment of bone and joint infections caused by clindamycin-susceptible, erythromycin-resistant *Staphylococcus spp*. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. janv 2021;99(1):115225.
73. Stein GE, Goldstein EJC. Fluoroquinolones and Anaerobes. *Clinical Infectious Diseases*. 1 juin 2006;42(11):1598-607.
74. Belk JW, Kraeutler MJ, Smith JR, Littlefield CP, Bravman JT, Houck DA, et al. Prevention of *Cutibacterium acnes* infection in arthroscopic shoulder surgery: a systematic review. *Journal of Shoulder and Elbow Surgery*. mai 2020;29(5):867-73.
75. Matsen FA, Whitson AJ, Hsu JE. While home chlorhexidine washes prior to shoulder surgery lower skin loads of most bacteria, they are not effective against *Cutibacterium (Propionibacterium)*. *International Orthopaedics (SICOT)*. mars 2020;44(3):531-4.
76. Lee MJ, Pottinger PS, Butler-Wu S, Bumgarner RE, Russ SM, Matsen FA. *Propionibacterium* Persists in the Skin Despite Standard Surgical Preparation. *The Journal of Bone and Joint Surgery*. 3 sept 2014;96(17):1447-50.
77. van Diek FM, Pruijn N, Spijkers KM, Mulder B, Kosse NM, Dorrestijn O. The presence of *Cutibacterium acnes* on the skin of the shoulder after the use of benzoyl peroxide: a placebo-controlled, double-blinded, randomized trial. *Journal of Shoulder and Elbow Surgery*. avr 2020;29(4):768-74.

## Annexes

Annexe 1 : Classification de la Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE v5.0)

### **Grades**

Grade refers to the severity of the AE. The CTCAE displays Grades 1 through 5 with unique clinical descriptions of severity for each AE based on this general guideline:

**Grade 1** Mild; asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.

**Grade 2** Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental ADL\*.

**Grade 3** Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of hospitalization indicated; disabling; limiting self care ADL\*\*.

**Grade 4** Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.

**Grade 5** Death related to AE.

## Annexe 2 : Stratégie chirurgicale employée en fonction du centre

**Tableau 9. Différentes stratégies chirurgicales employées en fonction du centre (total = 99)**

	<b>Amiens</b> (n = 25)	<b>Caen</b> (n = 16)	<b>Lille</b> (n = 37)	<b>Rouen</b> (n = 14)	<b>Tourcoing</b> (n = 7)
<b>Irrigation lavage articulaire, N (%)</b>	7 (28)	2 (12,5)	10 (27)	7 (50)	2 (28,6)
<b>Rescellement en 1 temps, N (%)</b>	15 (60)	10 (62,5)	22 (59,5)	3 (21,4)	3 (42,8)
<b>Rescellement en 2 temps, N (%)</b>	2 (8)	2 (12,5)	4 (10,8)	1 (7,2)	2 (28,6)
<b>Autres, N (%)</b>	1 (4)	2 (12,5)	1 (2,7)	3 (21,4)	0 (0)

## Annexe 3 : Antibiothérapie orale/sous-cutanée en fonction du centre

Tableau 10. Différentes antibiothérapies orales/sous cutanées en fonction du centre (total = 110)

	Amiens (n = 26)	Caen (n = 16)	Lille (n = 42)	Rouen (n = 16)	Tourcoing (n = 10)
Fluoroquinolone + Rifampicine, N (%)	1 (3,8)	2 (12,5)	21 (50)	6 (37,5)	3 (30)
Fluoroquinolone + Cycline, N (%)	1 (3,8)	0	6 (14,2)	0	1 (10)
Fluoroquinolone + Pénicilline A, N (%)	1 (3,8)	0	1 (2,4)	0	0
Fluoroquinolone + Acide fusidique, N (%)	0	0	0	1 (6,25)	0
Clindamycine + Pénicilline A, N (%)	13 (50)	0	0	1 (6,25)	0
Clindamycine, N (%)	1 (3,8)	4 (25)	4 (9,5)	3 (18,75)	2 (20)
Clindamycine + Cycline, N (%)	0	0	3 (7,2)	2 (12,5)	1 (10)
Clindamycine + Linézolide, N (%)	1 (3,8)	2 (12,5)	0	0	0
Clindamycine + Teicoplanine, N (%)	1 (3,8)	0	0	0	0
Clindamycine + Céphalosporine, N (%)	0	0	0	1 (6,25)	0
Rifampicine + Pénicilline A, N (%)	5 (19,4)	3 (18,75)	0	0	0
Rifampicine + Cycline, N (%)	0	0	5 (11,9)	1 (6,25)	2 (20)
Rifampicine + Clindamycine, N (%)	2 (7,8)	2 (12,5)	0	0	0
Rifampicine + Linézolide, N (%)	0	2 (12,5)	1 (2,4)	0	1 (10)
Rifampicine + Sulfaméthoxazole, N (%)	0	0	0	1 (6,25)	0
Linézolide + Cycline, N (%)	0	0	1 (2,4)	0	0
Pénicilline A + Rifampicine + Fluoroquinolone, N (%)	0	1 (6,25)	0	0	0

## Résumé

**Introduction :** Les infections de prothèse articulaire (IPA) à *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*) représentent environ 10 % des IPA. Il n'existe à ce jour pas d'antibiothérapie (ATB) qui a fait la preuve de son efficacité. Les fluoroquinolones du fait de leur bonne diffusion osseuse et leur tolérance constituent un traitement de référence des IPA à staphylocoques et sont régulièrement utilisés pour les IPA à *C. acnes*. Malgré des données *in vitro* retrouvant une inefficacité sur le biofilm de *C. acnes*. Cette étude a donc voulu étudier l'impact des fluoroquinolones sur les infections de prothèses articulaires à *Cutibacterium acnes*.

**Matériel et Méthodes :** Etude rétrospective analytique multicentrique au sein du CRIOAC Nord-Ouest (CHU d'Amiens, de Caen, de Lille, de Rouen et CH de Tourcoing). Inclusion de tous les patients ayant présenté une IPA prouvée à *C. acnes*. Les patients étaient répartis en deux groupes : un groupe ayant reçu une association d'antibiotiques à base de fluoroquinolones (FQ+) et un groupe sans (FQ-). Les données démographiques, cliniques, paracliniques et thérapeutiques (médico-chirurgicales) étaient colligées. L'objectif principal de l'étude était de déterminer le succès thérapeutique en fonction du régime d'antibiotiques (FQ+ vs FQ-). Les objectifs secondaires étaient de déterminer le succès thérapeutique en fonction de la technique chirurgicale utilisée, déterminer le délai d'échec et le délai de rechute/récidive en fonction du traitement et en fonction de la technique chirurgicale employée et de déterminer l'apparition d'effets indésirables.

**Résultats :** Quarante-deux patients ont donc été inclus et séparés en deux groupes : le groupe de patients ayant reçu des fluoroquinolones (FQ+, n = 40) et le groupe de patients n'ayant pas reçu de fluoroquinolones (FQ-, n = 59). Les patients étaient en majorité des hommes, avec un âge médian de 67 ans et un IMC médian à 28,9. Les principaux antécédents retrouvés étaient un diabète (27,3%) et une cardiopathie (26,3%). La majorité des patients présentaient des douleurs (96,8%), une fistule était présente dans 24%. La radiologie était normale (28,1%) ou retrouvait une ostéolyse (32,3%) ou des signes de descellements (32,3%). La CRP médiane était à 17mg/L sans hyperleucocytose. Il n'y avait pas de différence significative sur les données démographiques, cliniques et paracliniques. Le taux d'échec global était de 20,2% à 12 mois (14,7% de rechute/récidive). Le délai médian d'échec était de 111 jours. Il n'y avait pas de différence significative en termes d'échec entre les deux groupes ( $p = 0,13$ ) mais une augmentation significative du risque de rechute/récidive dans le groupe FQ+ ( $p = 0,045$ ). En analyse multivariée, il était retrouvé une augmentation du risque d'échec global quand le patient était traité par irrigation lavage articulaire (HR 3,56 [1,29 ; 9,81]) et une réduction significative du risque lorsque le patient était traité par rescellement en 1 temps (HR 0,21 [0,07 ; 0,60]). Il n'existait pas d'influence du traitement par fluoroquinolones sur l'échec en analyse multivarié (HR 0,95 [0,30 ; 3,05]).

**Conclusion :** Les fluoroquinolones n'apparaissent pas comme un facteur de risque majeur d'échec dans le traitement des IPA à *C. acnes*. Par ailleurs, un traitement chirurgical par changement de prothèse en 1 temps était un facteur de bon pronostic. Une étude rétrospective sur l'ensemble des centres IOAC français pourrait permettre de valider ces résultats et de conclure sur la place des fluoroquinolones dans l'arsenal thérapeutique.

**Mots clés :** *Cutibacterium acnes*, infection de prothèse articulaire, fluoroquinolones