

Actualités sur l'antibiothérapie et ses alternatives dans le traitement des IOA

Pr. Tristan Ferry

tristan.ferry@univ-lyon1.fr

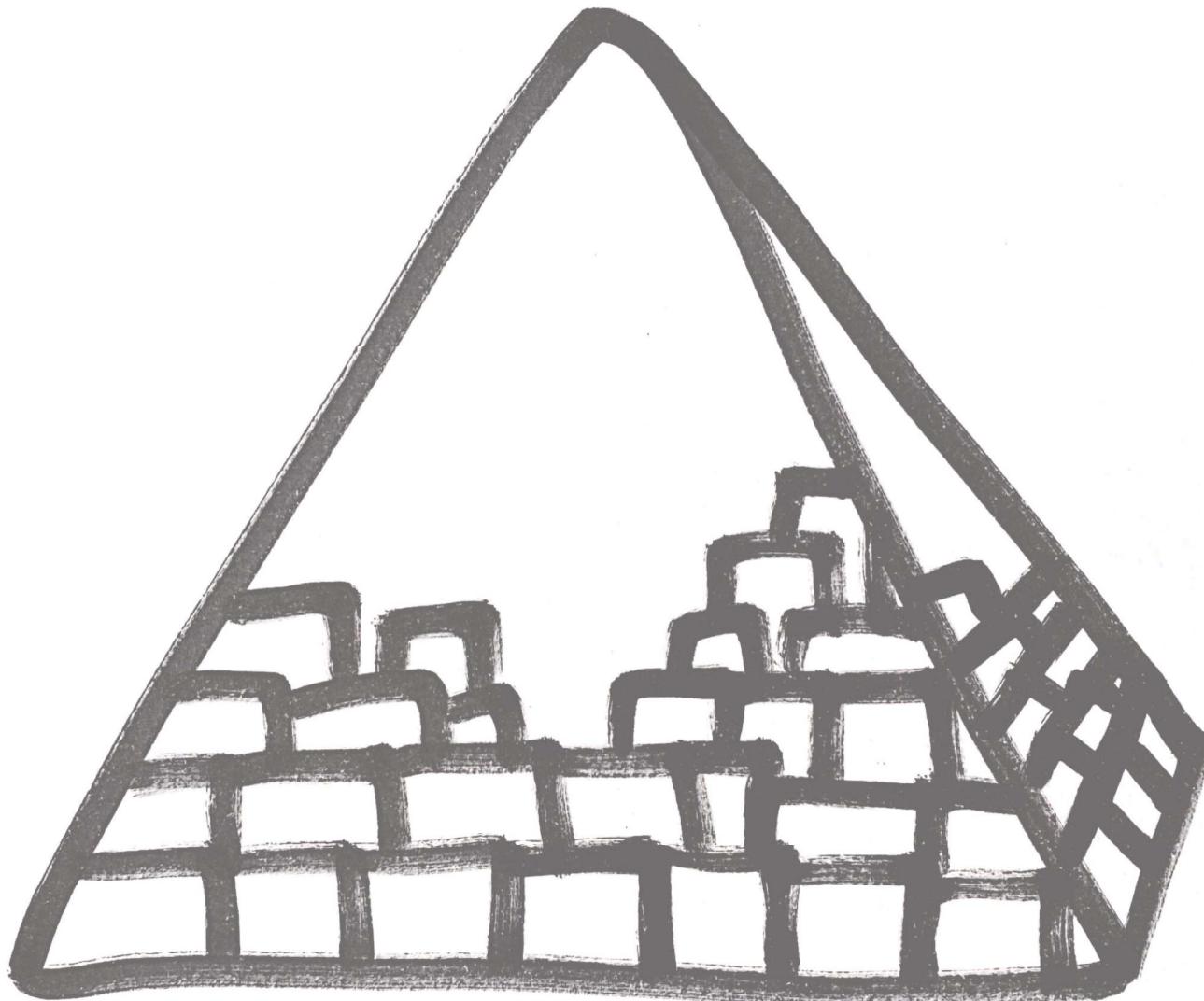
Infectious and Tropical Diseases Unit
Croix-Rousse Hospital , Hospices Civils de Lyon
Claude Bernard Lyon1 University, Lyon

Centre International de Recherche en Infectiologie, CIRI, Inserm U1111, CNRS
UMR5308, ENS de Lyon, UCBL1, Lyon, France

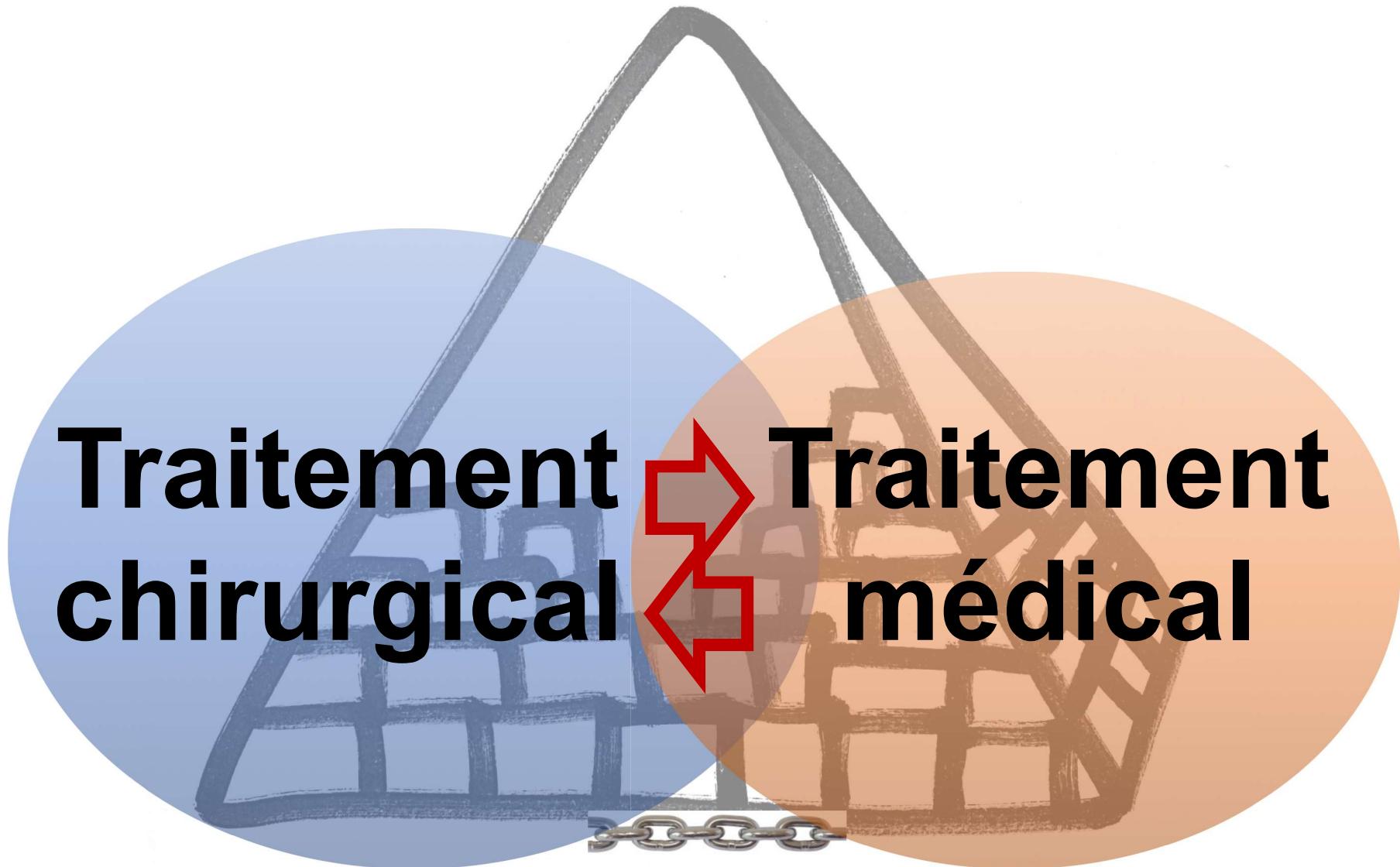
Centre de Référence des IOA complexes de Lyon (CRIOAc Lyon)



Médecine personnalisée pour les infections ostéoarticulaires



Médecine personnalisée pour les infections ostéoarticulaires



Médecine personnalisée pour les infections ostéoarticulaires

POUR

VS.

CONTRE

PRISE EN CHARGE LA PLUS OPTIMALE

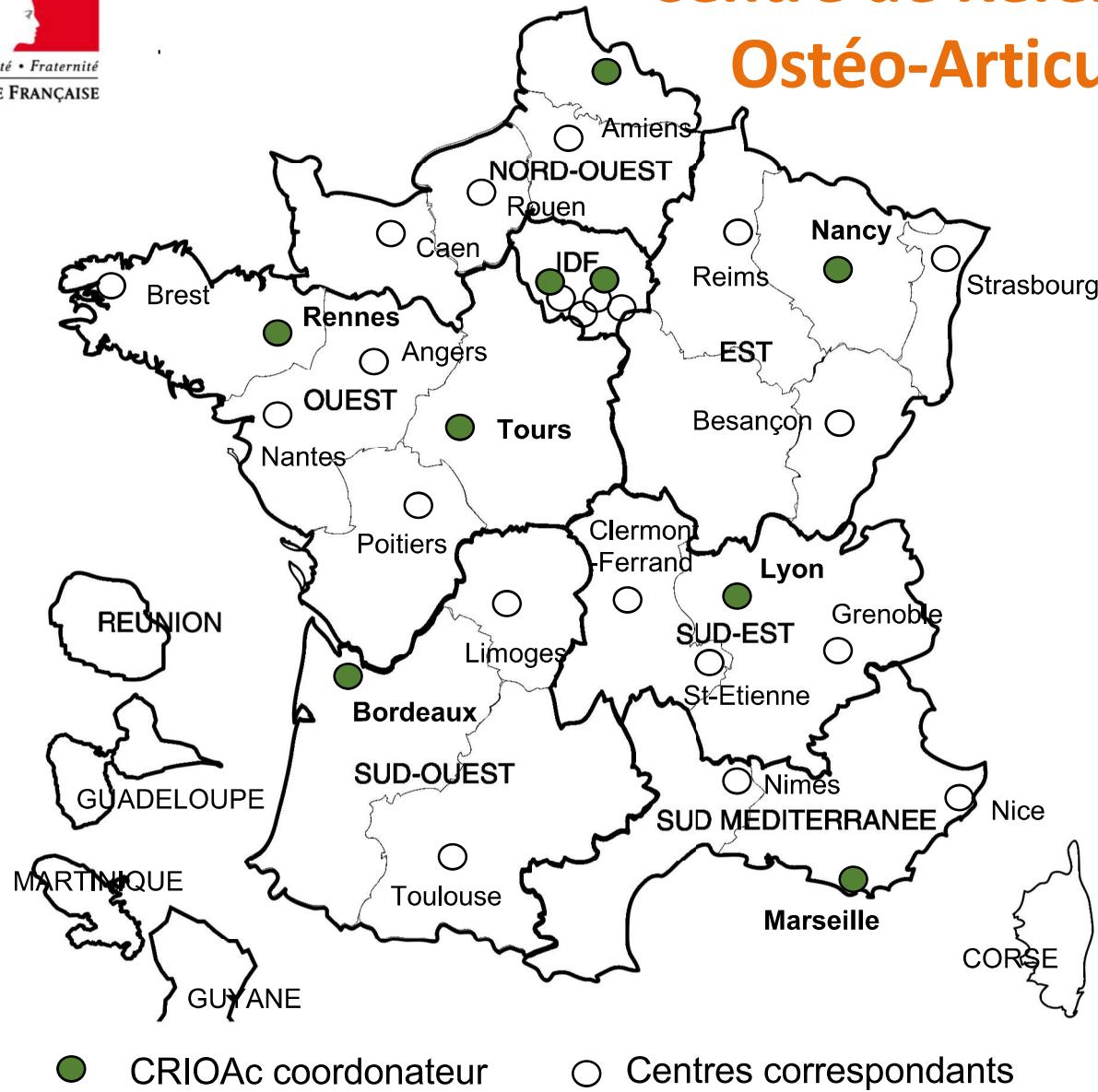
REUNION DE CONCERTATION

Traitemen^t chirurgical → Traitemen^t médical

MULTIDISCIPLINAIRES



Centre de Référence des Infections Ostéo-Articulaires complexes



G4 HOPITAUX
UNIVERSITAIRES
AMIENS CAEN
LILLE ROUEN

CRIOAC
Grand Est

CENTRES DE RÉFÉRENCE DES INFECTIONS
OSTÉO-ARTICULAIRES COMPLEXES
CRIOAC
ÎLE DE FRANCE

CENTRES DE RÉFÉRENCE
POUR LES INFECTIONS OSTÉO-ARTICULAIRES COMPLEXES
CRIOGO

CRIOAc
LYON

Crioac
GSO

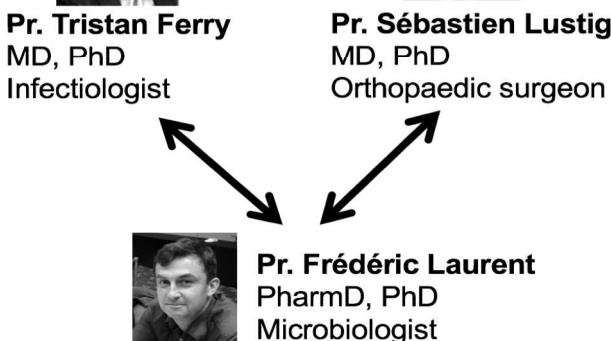


Centre de Référence des Infections Ostéo-Articulaires complexes

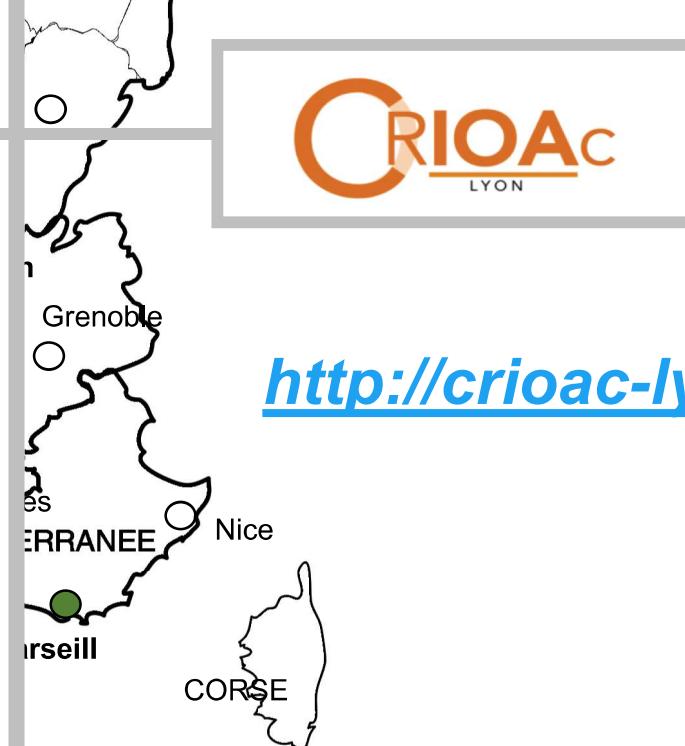
CRIOAc Lyon



[@CrioacLyon](https://twitter.com/CrioacLyon)



Strasbourg



<http://crioac-lyon.fr>

respondants

Adapted from Ferry T, et al. Orthop Traumatol Surg Res. 2019;105(1):185-190



Centre de Référence des Infections Ostéo-Articulaires complexes



MULTIDISCIPLINAIRES

Antibiothérapie au cours des IOA

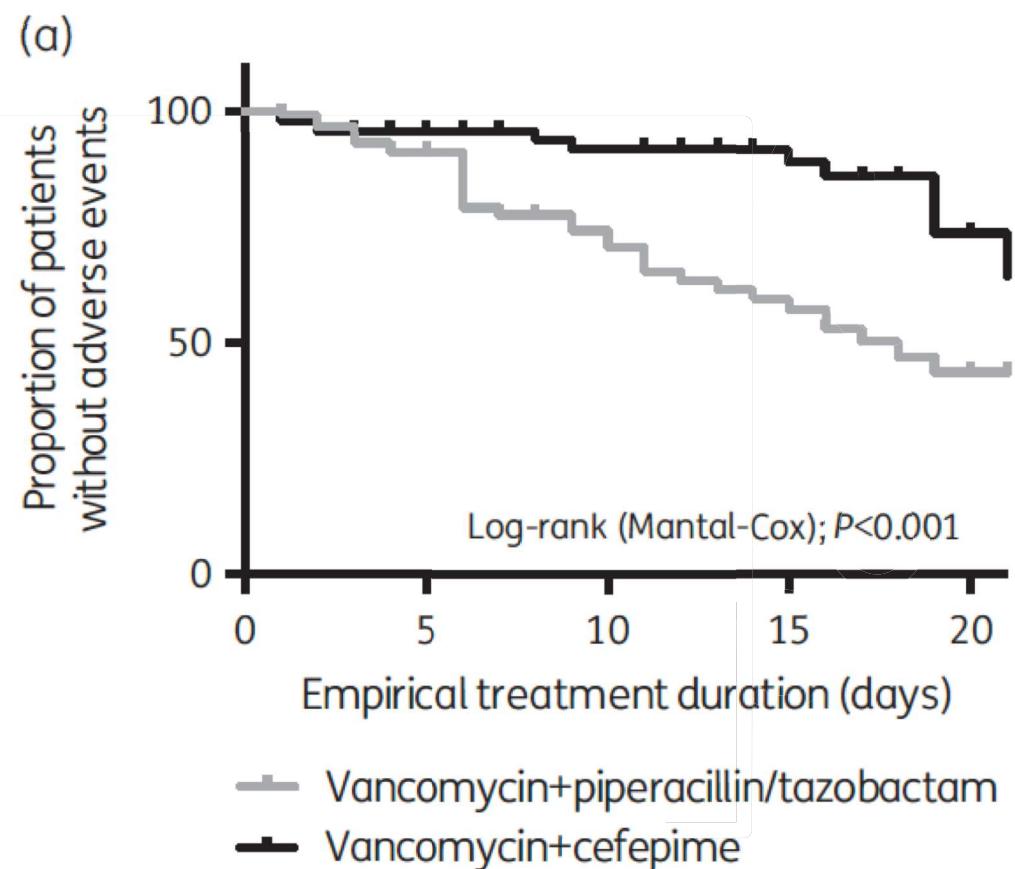
- Rôle crucial des antibiotiques
- Traitement initial souvent



J Antimicrob Chemother 2020; **75**: 2299–2306
doi:10.1093/jac/dkaa166 Advance Access publication 14 May 2020

Tolerance and microbiological efficacy of vancomycin+piperacillin/tazobactam in combination with cefepime compared with vancomycin+piperacillin/tazobactam as empirical antimicrobial therapy of probable sepsis in a propensity-matched cohort

C. Triffault-Fillit^{1,2*}, E. Mabrut², K. Corbin^{1,2}, E. Braun^{1,2}, A. Fessy^{2,5,6}, C. Dupieux^{2,7,8}, F. Laurent^{2,7,8}, S. Gunst^{2,9}, S. Lustig^{2,9} on behalf of the Lyon BJA



Antibiothérapie au cours des IOA

- Rôle crucial des antibiotiques
- Traitement initial souvent par voie IV

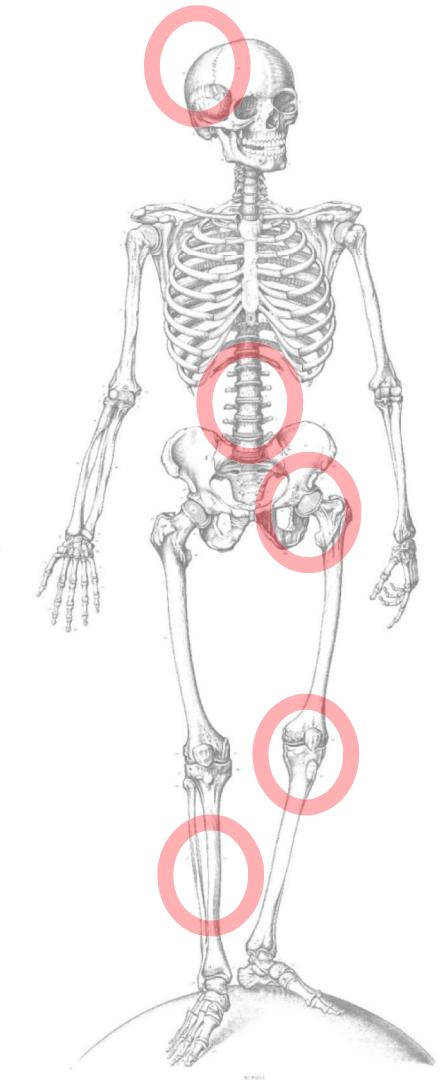


TABLE 3 Description of the SAE observed for the main antimicrobials used^a

| Antimicrobial(s) (n) | Type of SAE ^a (n) |
|---|--|
| β-Lactams (17): ASP ^c (13), others (4) | Hematologic disorders (7), acute kidney injuries (4), allergic reactions (3), hepatobiliary disorders (2), cognitive disturbance (1) |
| Fluoroquinolones (10) | Allergic reactions (6), acute kidney injuries (2), hematologic disorders (1), hepatobiliary disorders (1) |
| Glycopeptides (9) | Allergic reactions (5), acute kidney injuries (3), hematologic disorders (1) |
| Rifampin (7) | Allergic reactions (4), vomiting (2), blood bilirubin increase (1) |

- Fréquence des évènements indésirables graves (15%)

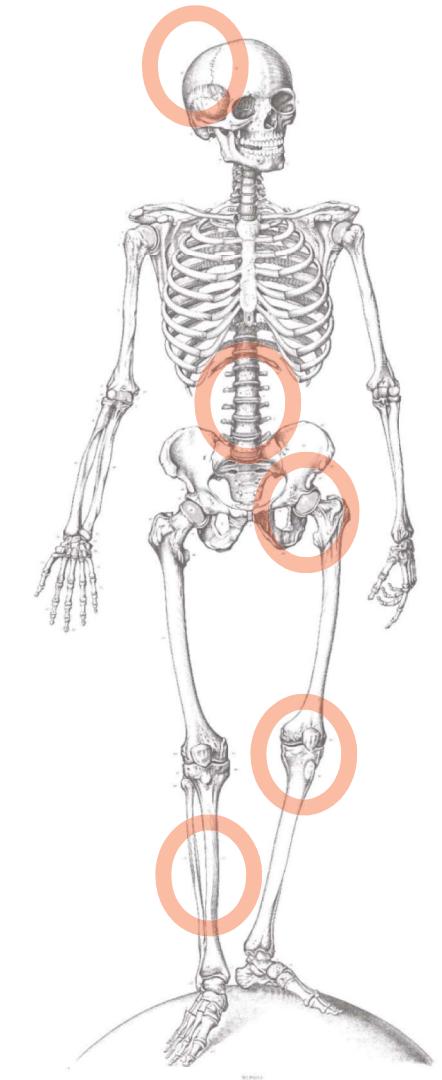
Antimicrobial-Related Severe Adverse Events during Treatment of Bone and Joint Infection Due to Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus*

Florent Valour,^{a,b} Judith Karsenty,^a Anissa Bouaziz,^a Florence Ader,^{a,b} Michel Tod,^c Sébastien Lustig,^d Frédéric Laurent,^{b,e,f} René Ecochard,^g Christian Chidiac,^{a,b} Tristan Ferry,^{a,b} on behalf of the Lyon BJI Study Group

Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France^a; Université Claude Bernard Lyon 1, INSERM U1111, International Center for Research in Infectious Diseases, Lyon, France^b; Pharmacie Hospitalière et Pharmacovigilance, Groupement Hospitalier Nord, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France^c; Chirurgie Orthopédique, Groupement Hospitalier Nord, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France^d; Laboratoire de Bactériologie, Groupement Hospitalier Nord, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France^e; Centre National de Référence des Staphylocoques, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France^f; Service de Biostatistiques, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France^g

Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2014

Antibiothérapie au cours des IOA



Antibiothérapie au cours des IOA

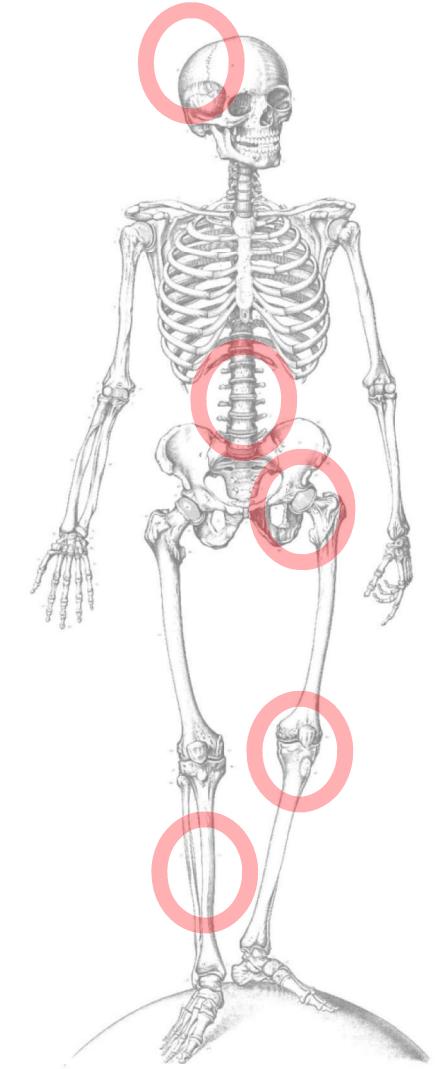
- Peu d'essais thérapeutiques

NIH U.S. National Library of Medicine

ClinicalTrials.gov

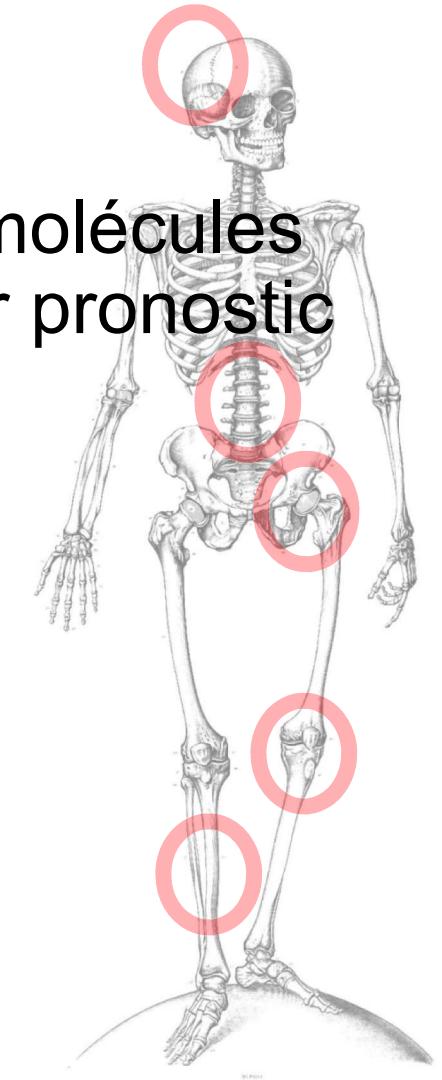
- Osteomyelitis: 68
- Prosthetic-joint infection: 47
- Meningitis: 348
- Urinary tract infection: 492
- Tuberculosis: 915
- Influenza: 2'152

**Les infections ostéoarticulaires :
Maladies infectieuses jusque là
« négligées » des pays industrialisés**



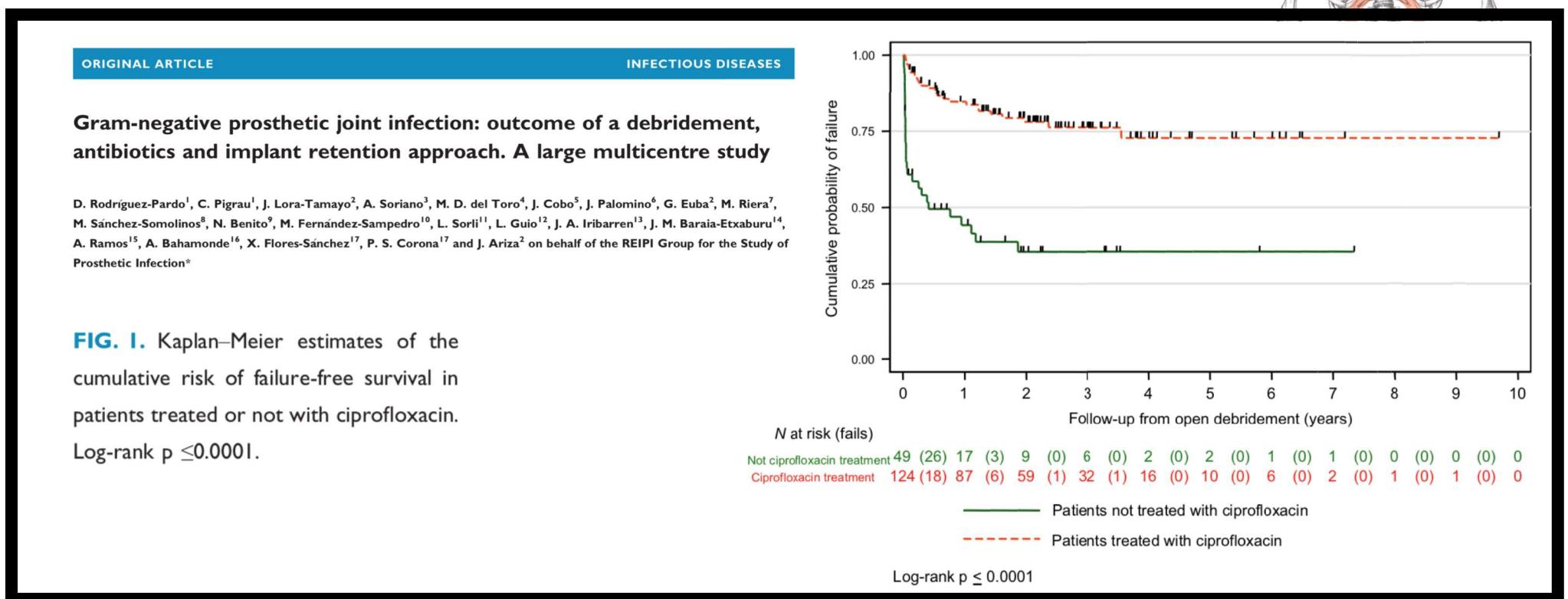
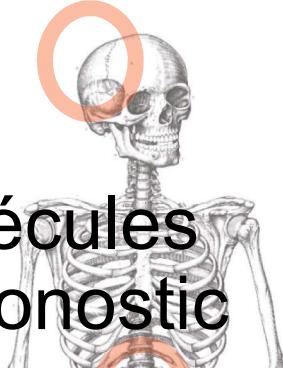
Antibiothérapie au cours des IOA

- Peu d'essais thérapeutiques
- Etudes de cohortes avec identification de molécules ou de combinaisons associés à un meilleur pronostic



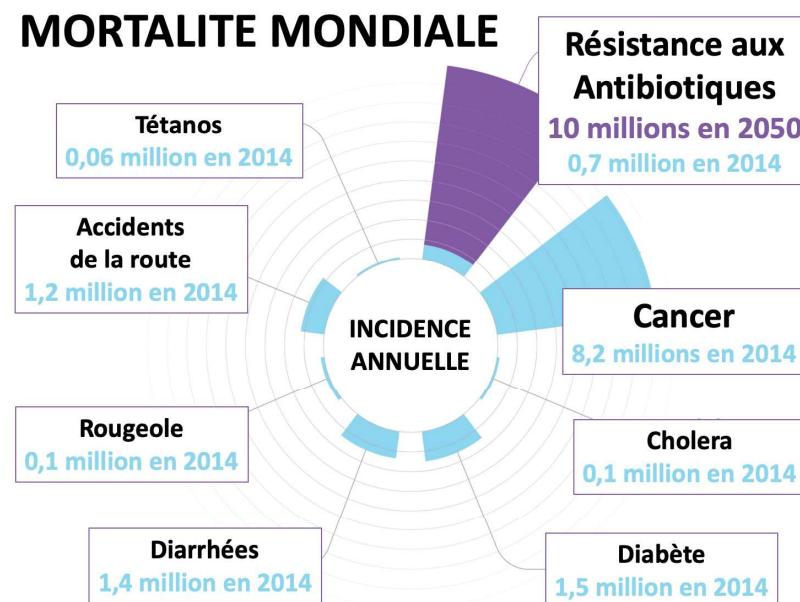
Antibiothérapie au cours des IOA

- Peu d'essais thérapeutiques
- Etudes de cohortes avec identification de molécules ou de combinaisons associés à un meilleur pronostic

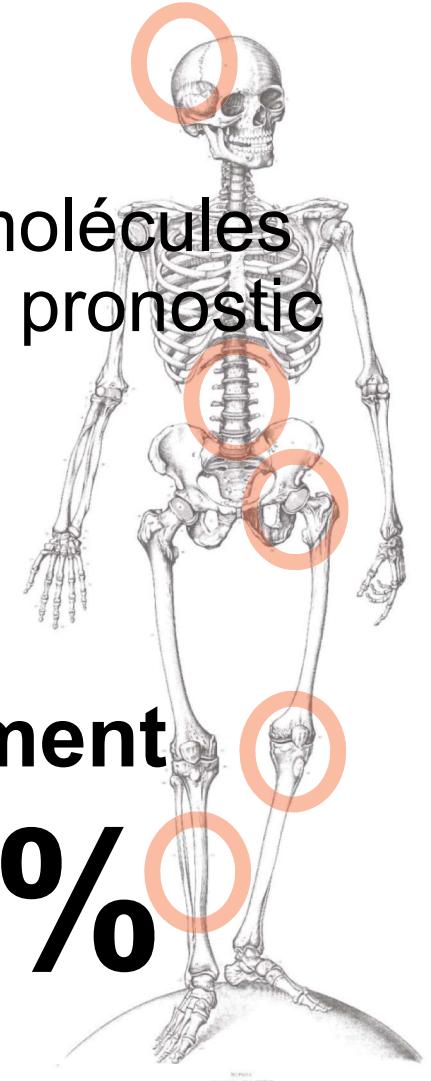


Antibiothérapie au cours des IOA

- Peu d'essais thérapeutiques
- Etudes de cohortes avec identification de molécules ou de combinaisons associés à un meilleur pronostic
- Problème de l'antibiorésistance



Actuellement
 $\simeq 30\%$



« Nouveaux antibiotiques »

HORS
AMM

10 ANS

Gram positif

Daptomycine
Linézolide



2-5 ANS

Ceftaroline
Ceftobiprolé
Dalbavancine
Tédizolide

Oritavancine
Délafloxacine

Thérapies
ADJUVANTES

Gram négatif

Ertapénème

Ceftolozane/tazobactam
Ceftazidime/Avibactam
Céfidérocyl

Méropénème/vaborbactam

...

Cas clinique #1

Pati^ente de 85 ans

Infection de PTH à *K. pneumoniae* uniquement
sensible aux carbapénèmes

Arthrotomie-lavage



Traitem^{ent}
de r^eférence
Imipénème
3 injections/j
Non stable
Cathéter

POUR
vs.
CONTRE

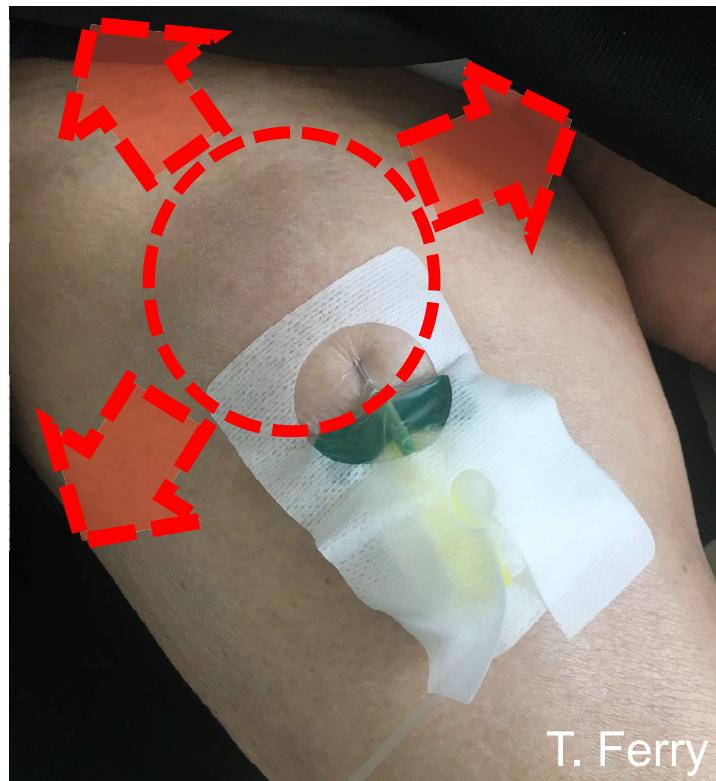
Ertapénème
Injections
sous-cutanées

Cas clinique #1

Pati^ente de 85 ans

Infection de PTH à *K. pneumoniae* uniquement sensible aux carbapénèmes

Arthrotomie-lavage et antibiothérapie sous-cutanée par ertapénème



T. Ferry



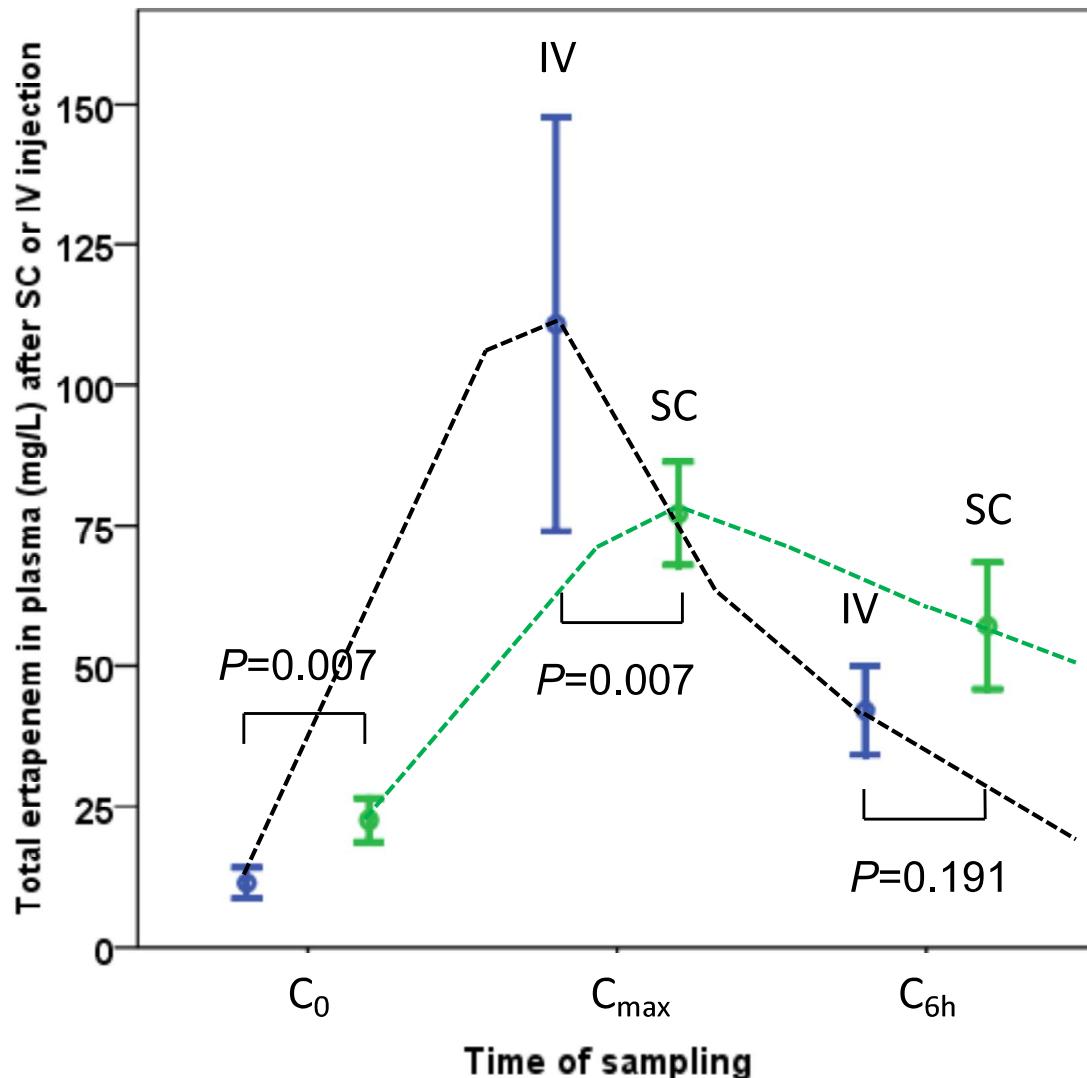
Ertapenem
1g

50 mL
NaCl 9%

30 min
gravity
infusion

Prolonged subcutaneous high dose (1 g bid) of Ertapenem as salvage therapy in patients with difficult-to-treat bone and joint infection.

Ferry T, Sénéchal A, Gagnieu MC, Boibieux A, Laurent F, Perpoint T, Tod M, Chidiac C.



17 patients

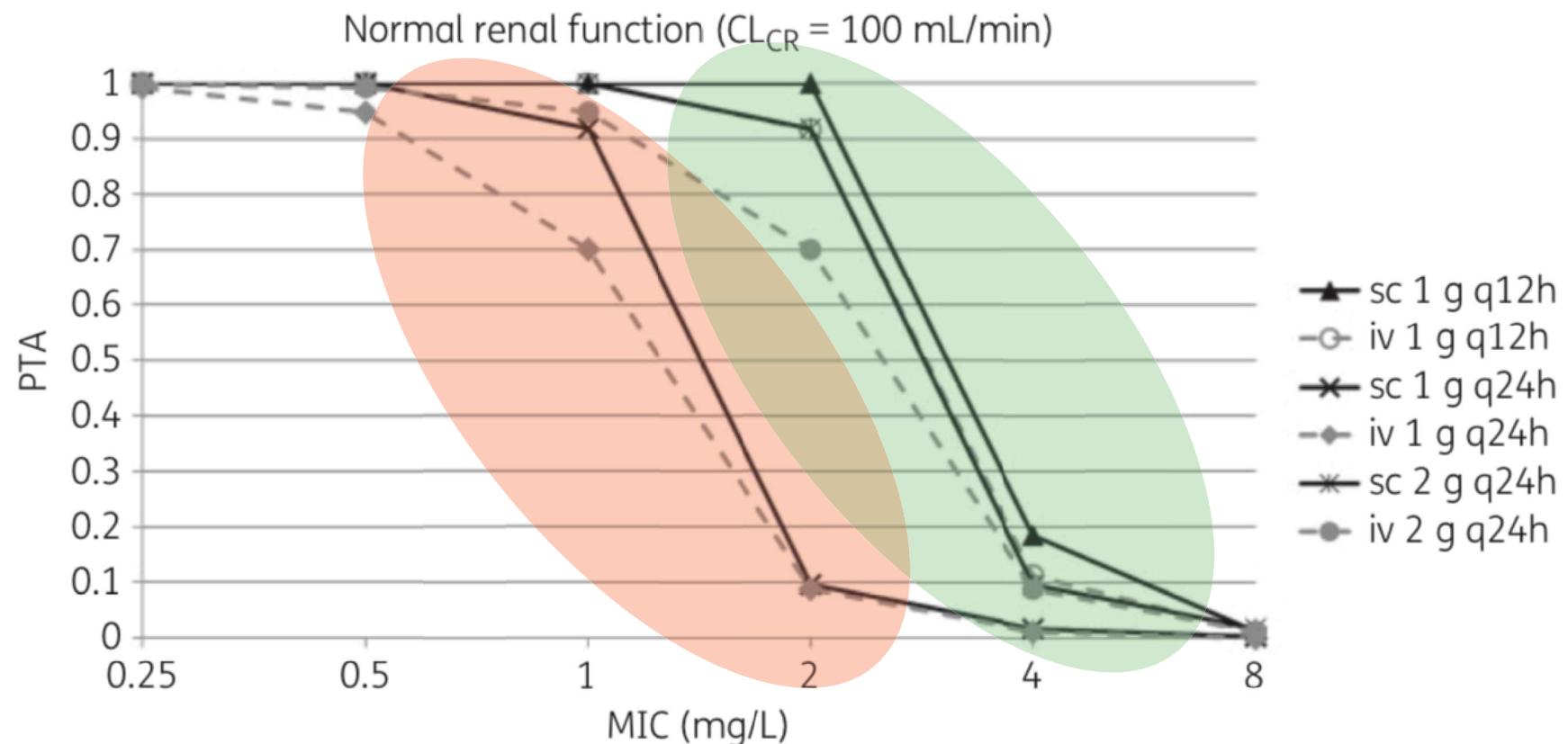
Durée moyenne de 3 mois

Plus de 1000 injections SC

$t_{1/2}$ estimée à 5,9h (IQR 5,1-7,6)
3,8 h pour 1g IV 1x/j

Population pharmacokinetics and probability of target attainment of ertapenem administered by subcutaneous or intravenous route in patients with bone and joint infection

Sylvain Goutelle^{1-3*}, Florent Valour^{2,4,5}, Marie-Claude Gagnieu⁶, Frédéric Laurent^{2,5}, Christian Chidiac^{2,4,5} and Tristan Ferry^{2,4,5} on behalf of the Lyon Bone and Joint Infection Study Group



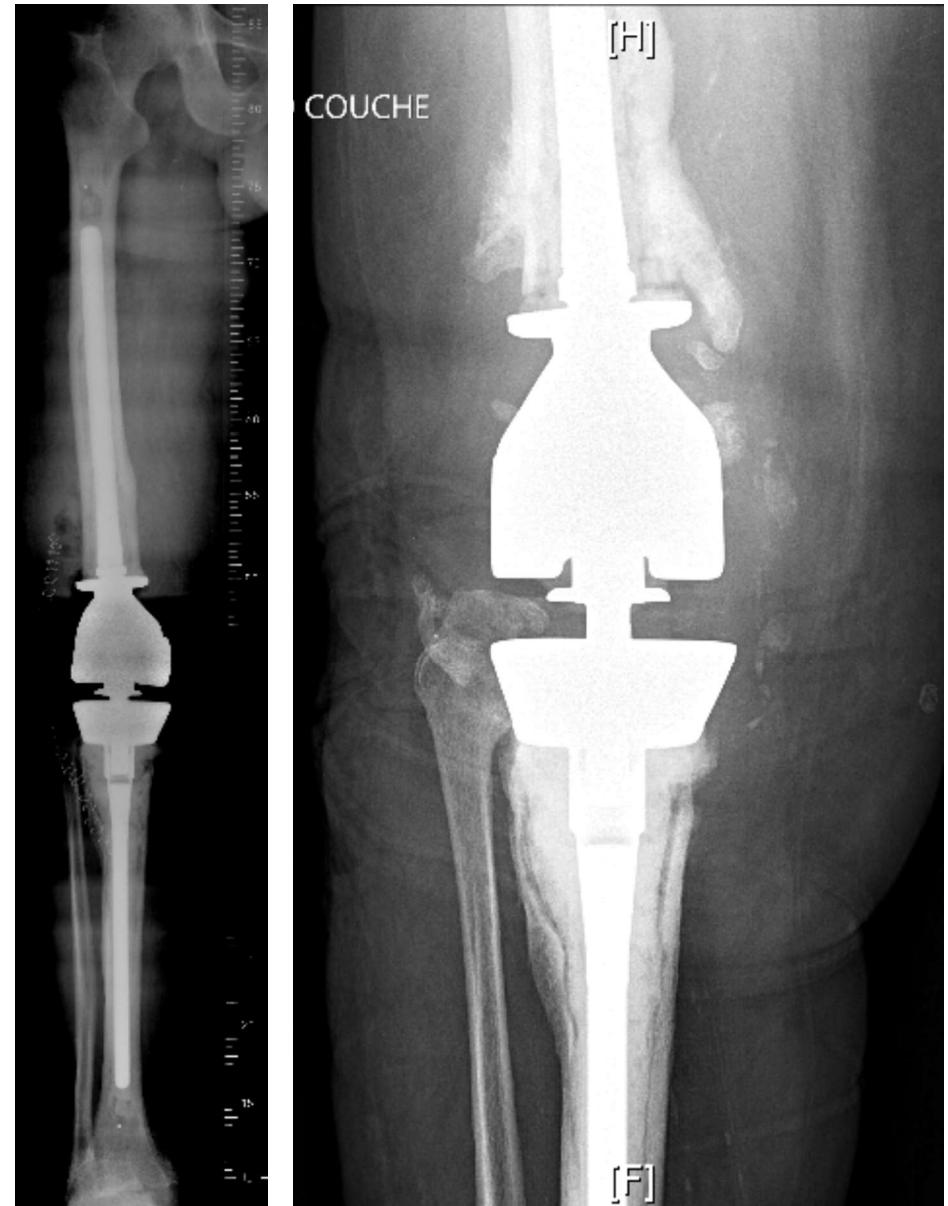
Cas clinique #2

Homme de 71 ans
Vitiligo, coronarien

Infection chronique à.
S. epidermidis multirésistant
(uniquement sensible vancomycine,
daptomycine, linézolide)

Fistule, fonction conservée

Arthrotomie-lavage 'DAIR'
Antibiothérapie suppressive



Ferry T. et al.

Open Forum Infectious Diseases 2018

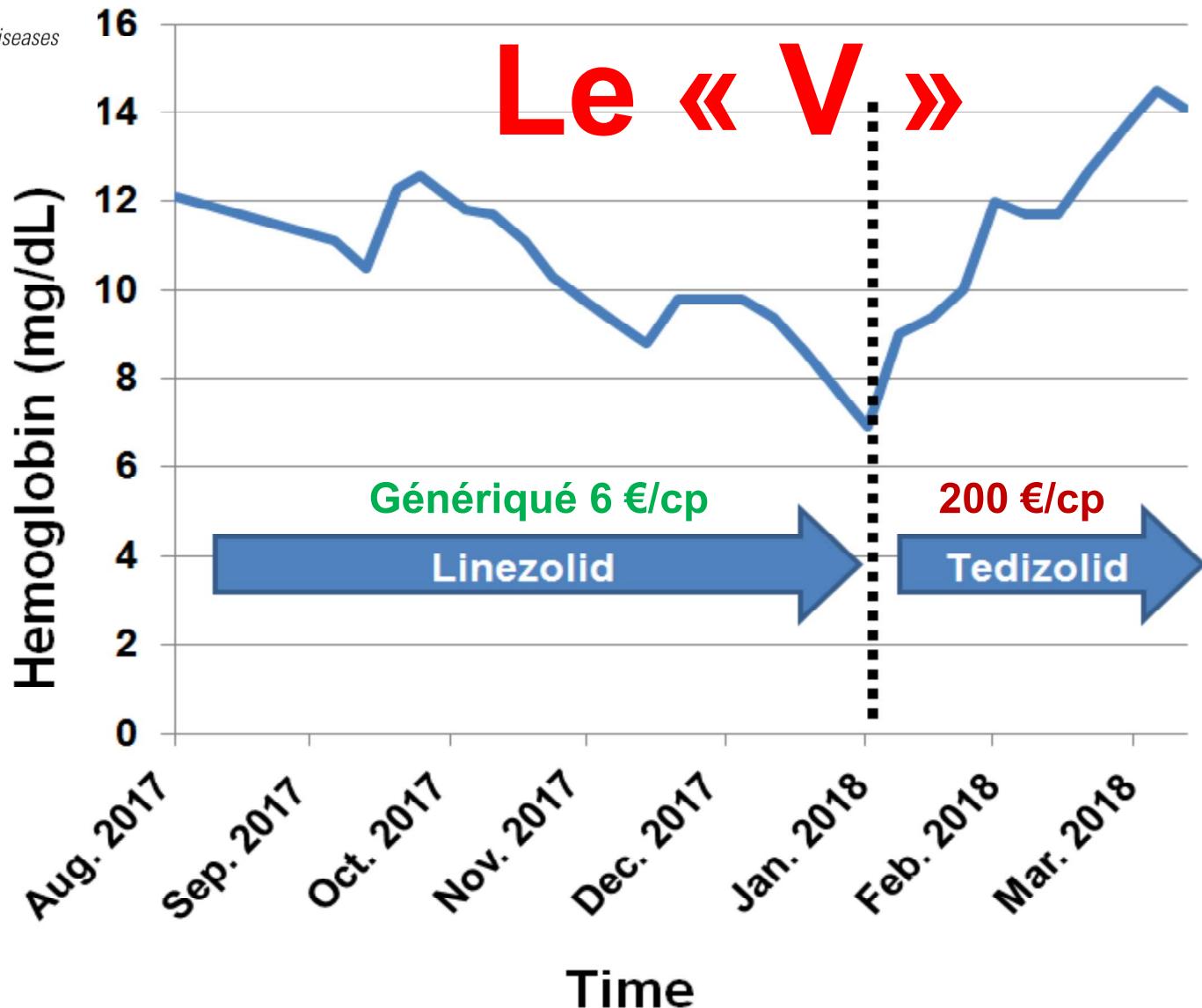


Figure 1. Hemoglobin during time, with continuous decrease under linezolid therapy, followed by a continuous increase after the switch to tedizolid.

Cas clinique #2

Homme de 71 ans
Vitiligo, coronarien

Infection chronique à.
S. epidermidis multirésistant
(uniquement sensible vancomycine,
daptomycine, linézolide)

Fistule, fonction conservée

Arthrotomie-lavage 'DAIR'
Antibiothérapie suppressive



Ferry T. et al.
Open Forum Infectious Diseases 2018

Cas clinique #2

Homme de 71 ans
Vitiligo, coronarien

Infection chronique à.
S. epidermidis multirésistant
(uniquement sensible vancomycine,
daptomycine, linézolide)

Fistule, fonction conservée

Arthrotomie-lavage 'DAIR'
Antibiothérapie suppressive



Ferry T. et al.
Open Forum Infectious Diseases 2018

Médecine personnalisée pour les infections ostéoarticulaires

AntibioticS-loaded
PMMA cements

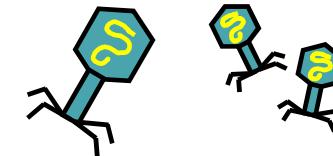
Antibiotic-loaded
bone substitutes

THERAPIES ANTI-INFECTIEUSES ADJUVANTES

REUNION DE CONCERTATION

Traitements chirurgicaux Traitements médicaux
MULTIDISCIPLINAIRES

Bacteriophages

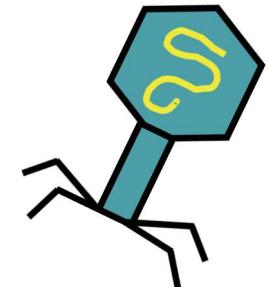


Bacteriophage-derived lysins

New antibiotics targeting the biofilm

Qu'est-ce qu'un « bactériophage » ?

- Suffix –phage, *phagos* φαγεῖν (*phagein*), "manger", "dévorer"
- **Viruses qui n'infectent QUE les bactéries**
- Un phage est spécifique que d'**UN TYPE** de bactérie
- **Largement abondant dans la biosphère:
10³¹ bactériophages sur terre, plus que tous les autres organismes**
- Surtout dans les milieux aqueux naturels, oceans, lacs, eaux d'égouts, tubes digestifs, etc.



**L'ENNEMI DE MON ENNEMI...
EST MON MEILLEUR AMI !**

10 à 100 fois plus petit qu'une bactérie

Eau du robinet translucide



X millions of ≠
BactériophageS !!!
(ciblant des bactéries
de l'environnement)



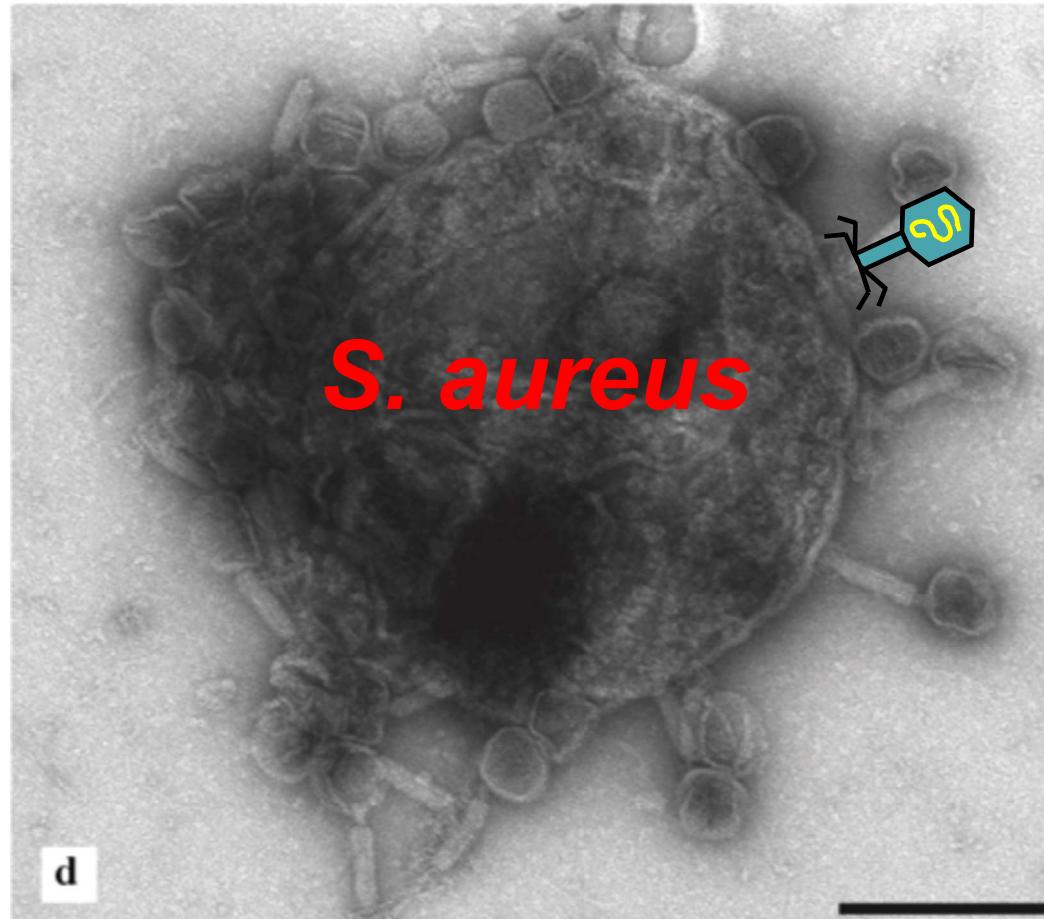
Préparation
pharmaceutique

10⁸ de TROIS
bactériophages/mL
(ciblant *S. aureus*)

HCL
HOSPISES CIVILS
DE LYON

10 à 100 fois plus petit qu'une bactérie

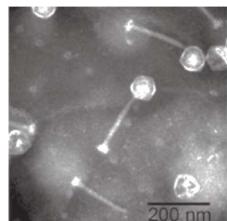
Bacteriophage ISP (*Myoviridae*)



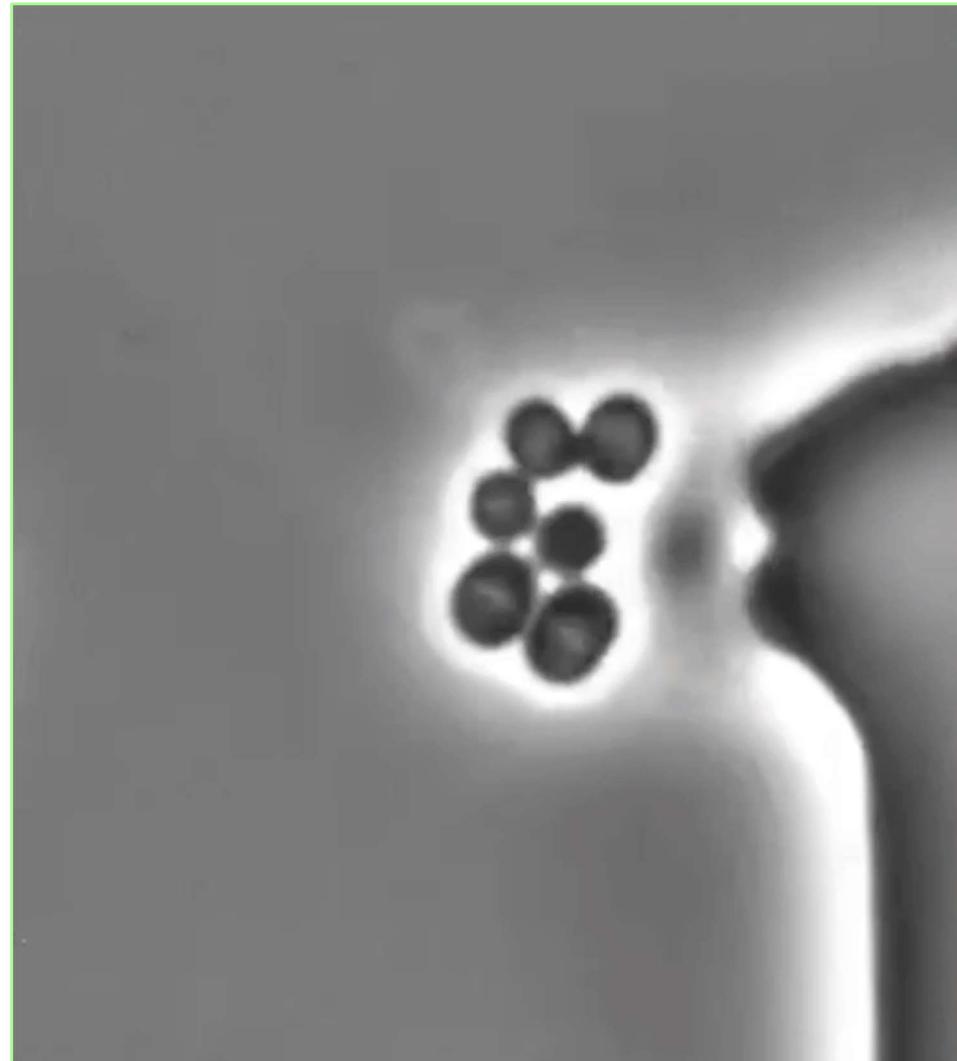
Merabishvili et al. *PLoS ONE* 2009

Un claire activité anti-bactérienne !!!

S. aureus being lysed by the Sa2 phage

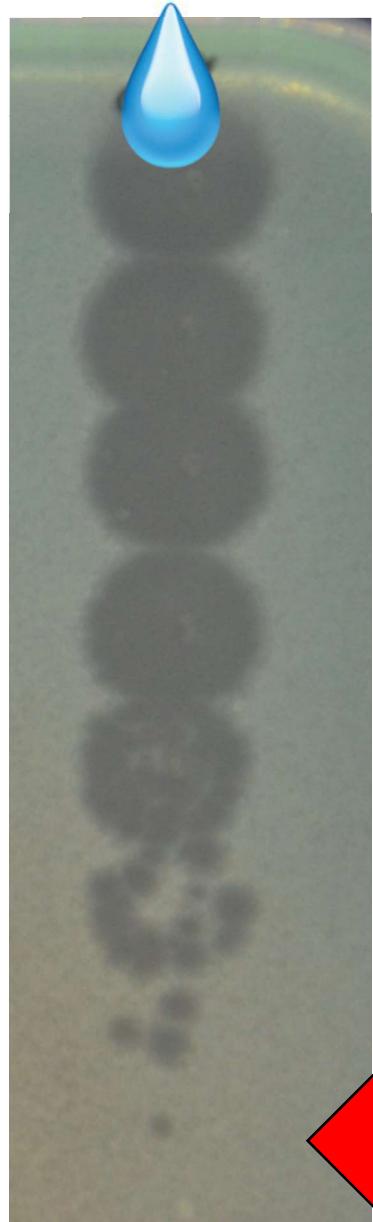


Bacterial DNA appeared in green



Courtesy Pascal Maguin
Luciano Marraffini Lab
THE ROCKEFELLER UNIVERSITY

Un claire activité anti-bactérienne !!!



Phage

10^{10}

10^9

10^8

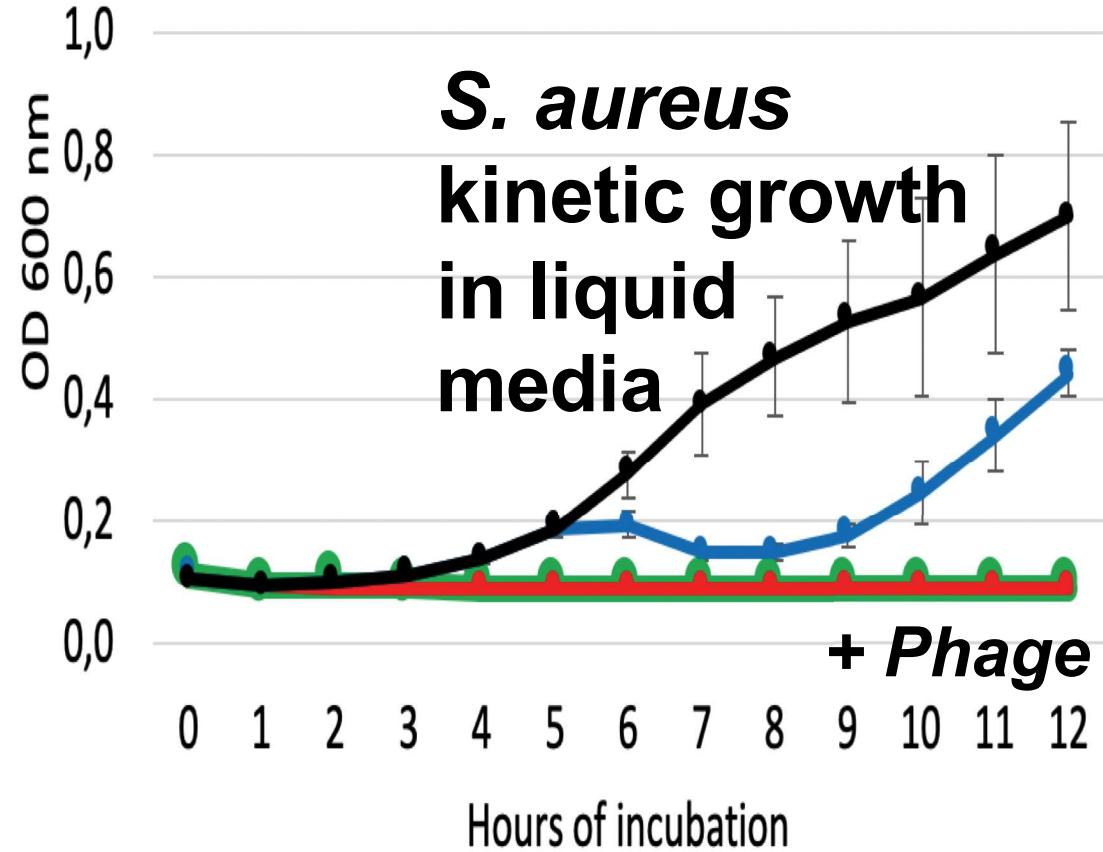
10^7

10^6

10^5

PFU/mL

Phagogramme



S. aureus culture on a gelosis

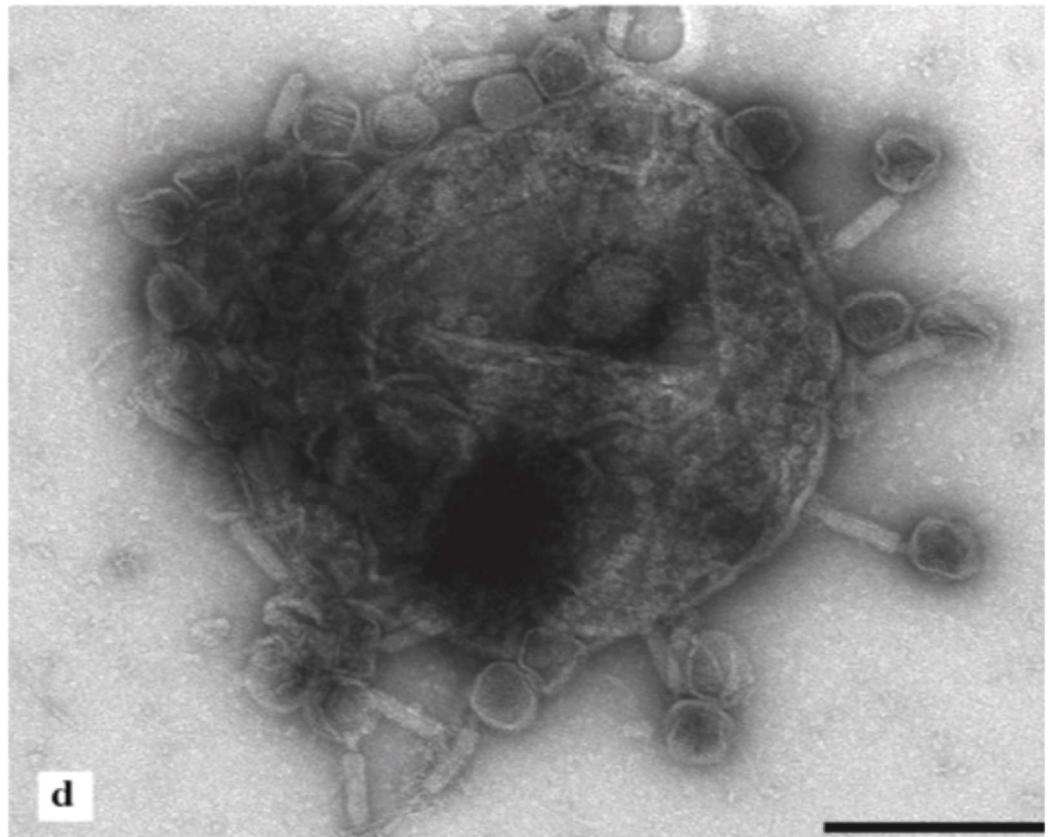
Cocktails produced in 2020 by the Eliava Institute

- PYO Bacteriophage
- FERSIS Bacteriophage
- STAPHYLOCOCCAL Bacteriophage
- SES Bacteriophage
- INTESTI Bacteriophage
- ENKO Bacteriophage



T. Ferry

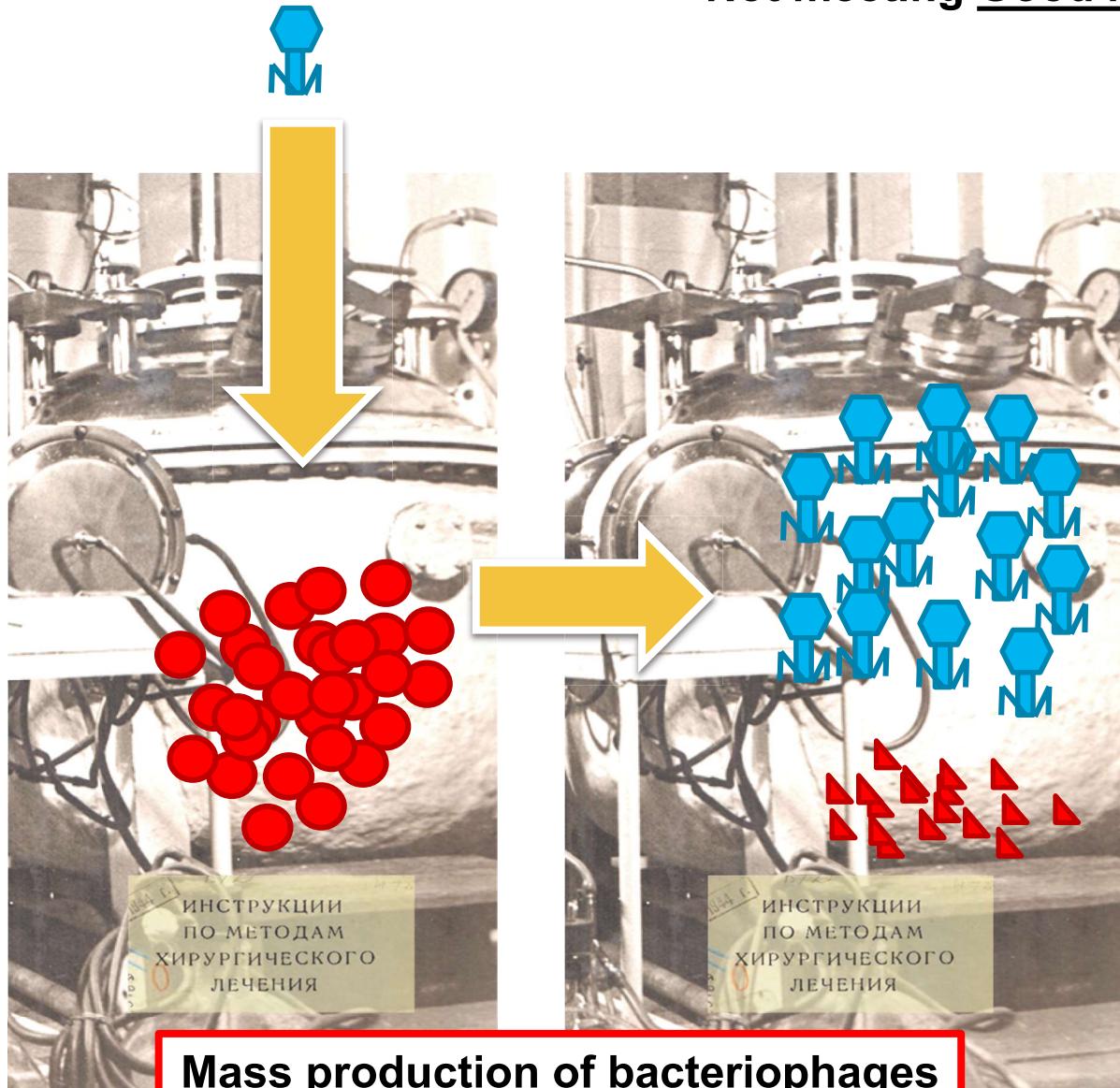
Bacteriophage ISP (*Myoviridae*)



Merabishvili et al. PLoS ONE 2009

T. Ferry. *The story of Phage therapy*

Not meeting Good Manufacturing Practices (GMP)



Mass production of bacteriophages
in Soviet Union during WWII

Pyrogenic
Bacterial
remnant?



10^6 phages/mL



GMP

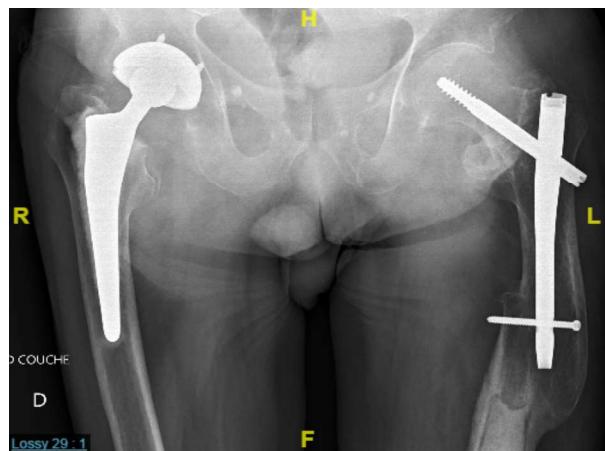
Purified and
produced as
a drug

10^{10} phages/mL

T. Ferry. *The story of Phage therapy*

Cas clinique #3

- Patient de 80 ans
- Infection récidivante sur prothèse de genou gauche (*S. aureus*)
- Mauvaise évolution sous antibiothérapie suppressive (pristinamycine)
- Candidat à l'amputation transfémorale





HAL



HAL



HLP



HLP



Cas clinique #3

Amputation
(non faisable !) ?



Ne rien faire mais risque de complication et de décès

Stratégie
“conservatrice”
et injection locale d'un
traitment anti-infectieux
“innovant” ?



Lyon Phage team



Dr. Gilles Leboucher
PharmD
Pharmacist





Arthrotomie-lavage
“Debridement Antibiotics Implant Retention”
(DAIR)



“PhagoDAIR”



Injection intra-articulaire d'un cocktail personnalisé de phages



Cas clinique #3

Antibiotiques intraveineux

Puis

Antibiotiques par voie orale





«Les bactériophages m'ont sauvé la vie, insiste-t-il. Jamais je n'aurais pensé un jour remarcher. Et dire que les médecins parlaient de me couper la jambe!» **A. Q.**

Cas clinique #4

Patient de 74 ans

Traité pour un mélanome

Douleur du rachis

Découverte d'un **abcès discal**

**Ponction retrouvant une bactérie
résistante à tous les antibiotiques**



Cas clinique #4

Patient de 74 ans

Traité pour un mélanome

Douleur du rachis

Découverte d'un **abcès discal**

Ponction retrouvant une bactérie résistante à tous les antibiotiques

| | Pseudomonas aeruginosa CMI (mg/l) |
|--------------------------------|--------------------------------------|
| Ticarcilline + Ac. Clav | R (> 64) |
| Pipéracilline | R (> 64) |
| Pipéracilline + Tazobactam | R (> 64) |
| Ceftazidime | R (> 32) |
| Céfèpime | R (> 32) |
| Aztréonam | R (> 32) |
| Imipénème | R (> 8) |
| Meropenème | R (> 8) |
| Gentamicine | R (> 8) |
| Tobramycine | R (> 8) |
| Amikacine | R (> 32) |
| Ciprofloxacine | R (> 2) |
| Lévofloxacine | R (> 4) |
| Cotrimoxazole | R |
| Colistine | S (8) → R |
| Colistine (Etest) | S E-test : 1 → R |
| Ceftolozane-tazobactam (Etest) | R E-test : > 256 |
| Ceftazidime-Aztreonam (Etest) | R E-test : 64 |



La bactérie était aussi
spontanément phagorésistante !!!

Cas clinique #4

Ne rien faire mais risque de complication et de décès

???????

??



VS.

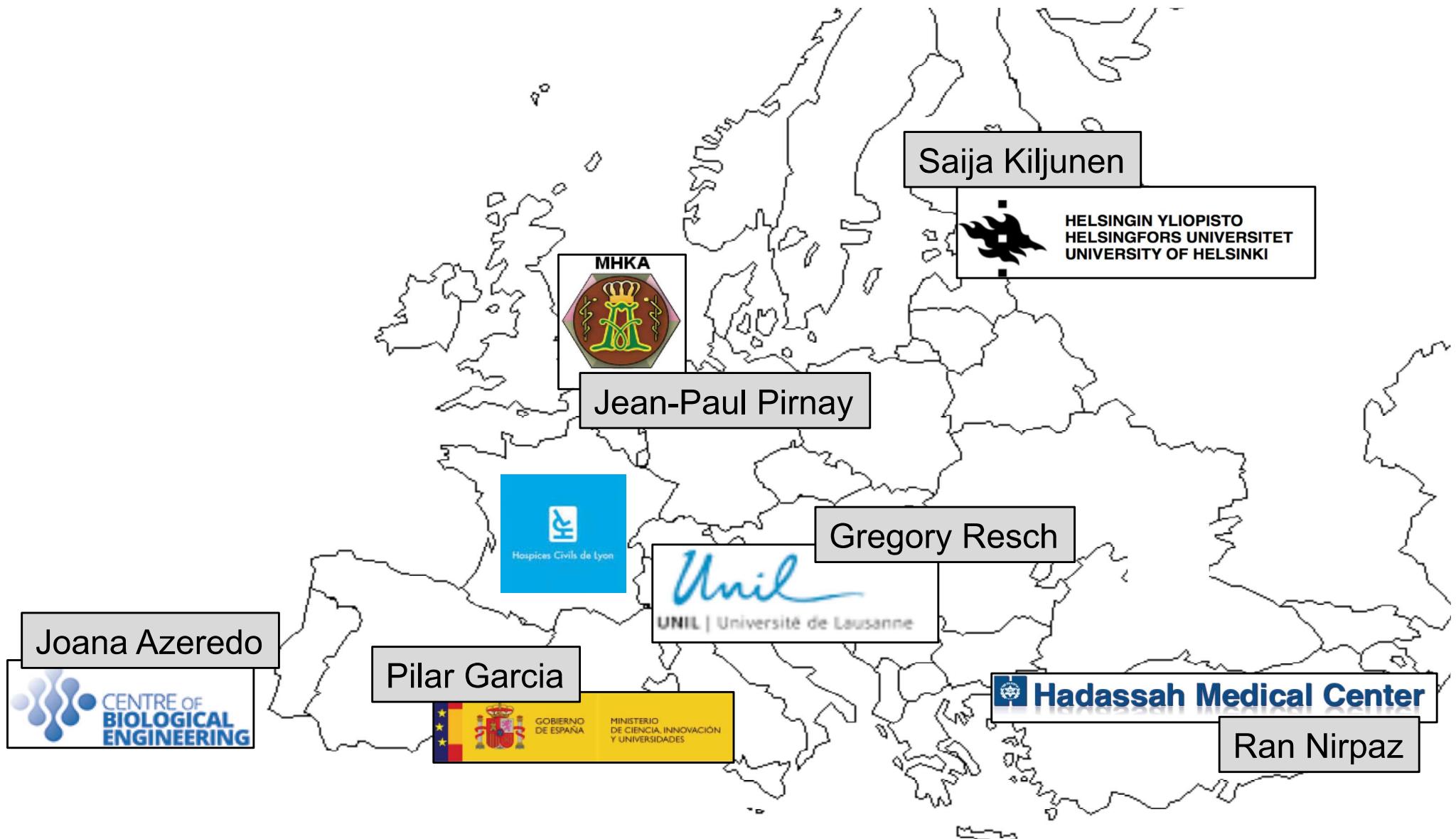


Trouver des phages...

quelque part.....

Mais il faudra les purifier....

Collaborations académiques potentielles



Collaborations académiques potentielles

Under the supervision of
ansm
Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé
French Health Authority

Lyon Phage team



Collaborations académiques potentielles

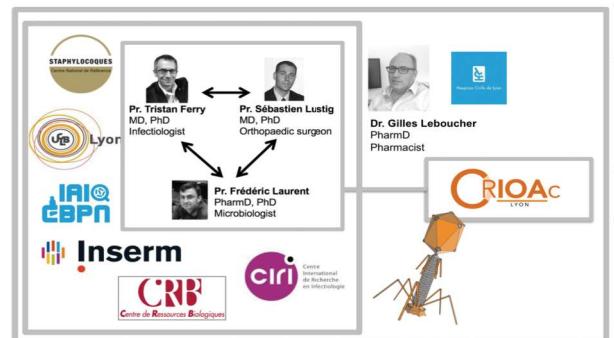
Under the supervision of



French Health Authority



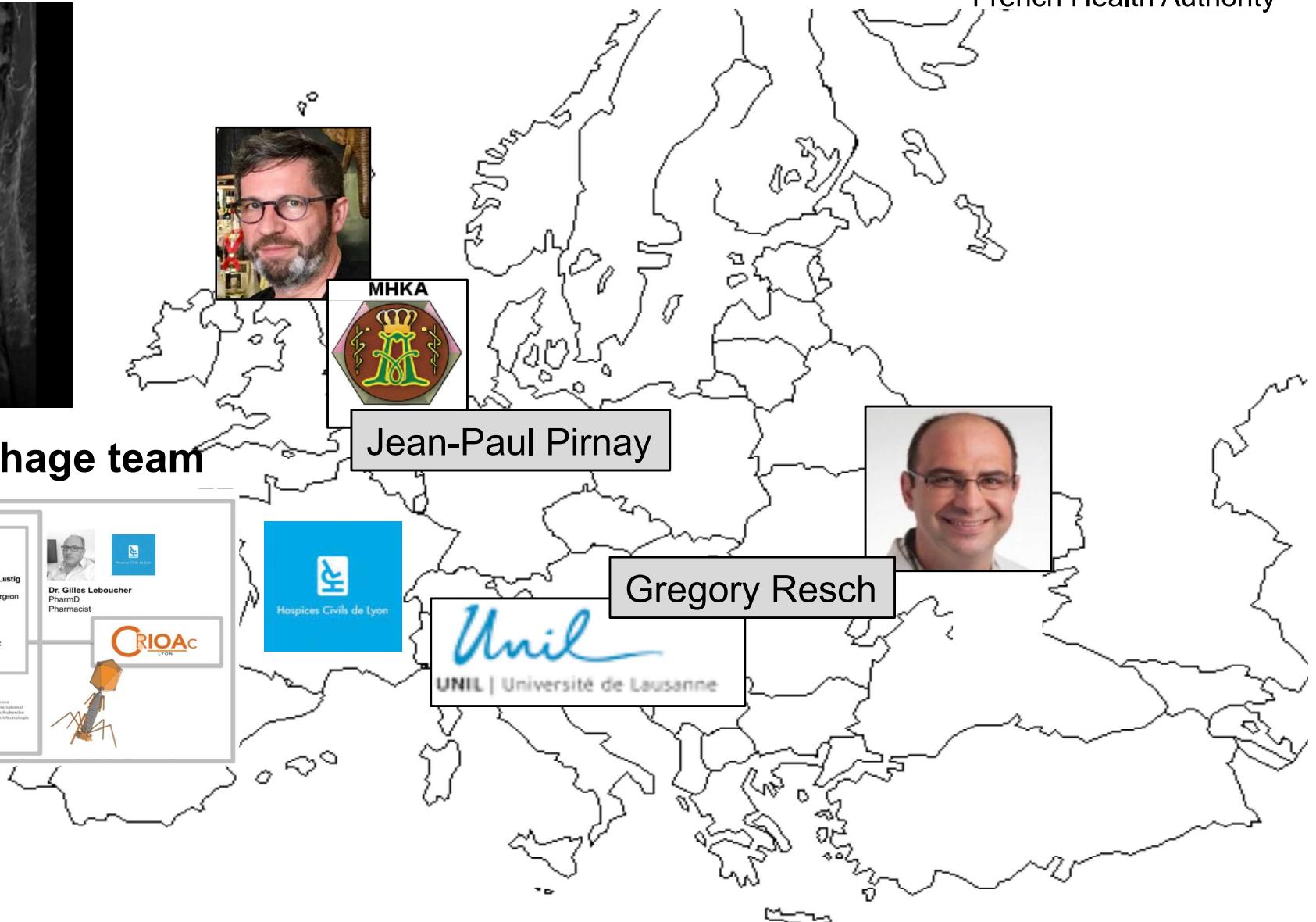
Lyon Phage team



Jean-Paul Pirnay



Gregory Resch

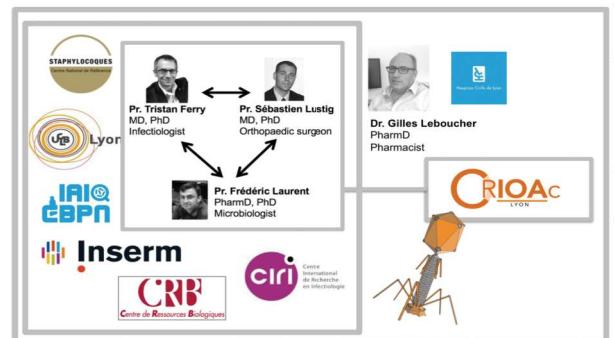


Collaborations académiques potentielles

Under the supervision of
ansm
Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé
French Health Authority



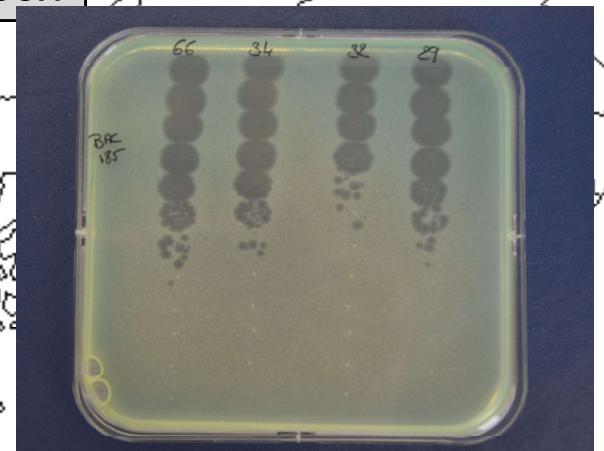
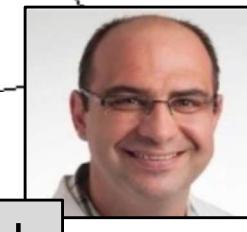
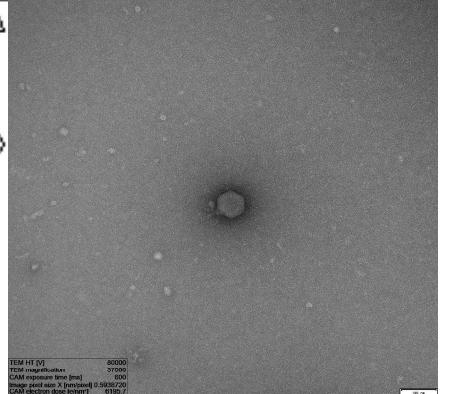
Lyon Phage team



Jean-Paul Pirnay



Gregory Resch

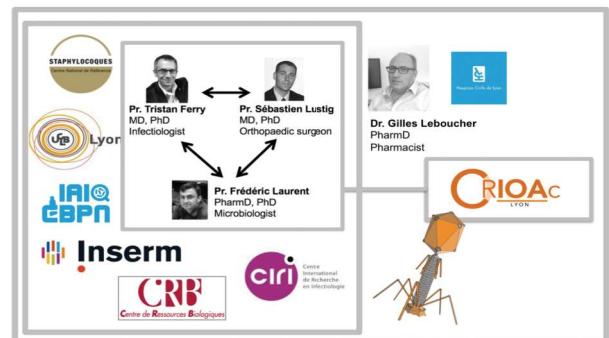


Collaborations académiques potentielles

Under the supervision of
ansm
Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé
French Health Authority



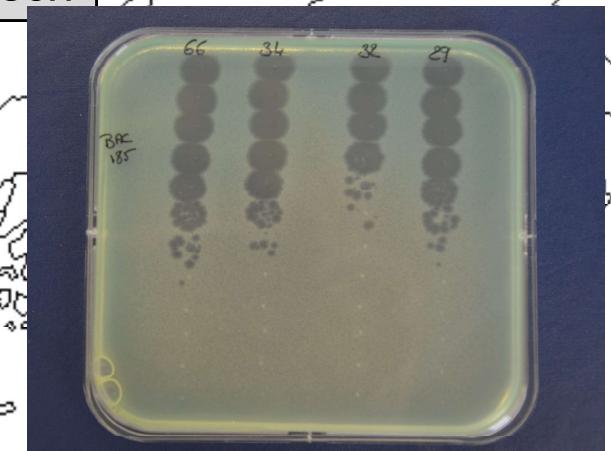
Lyon Phage team



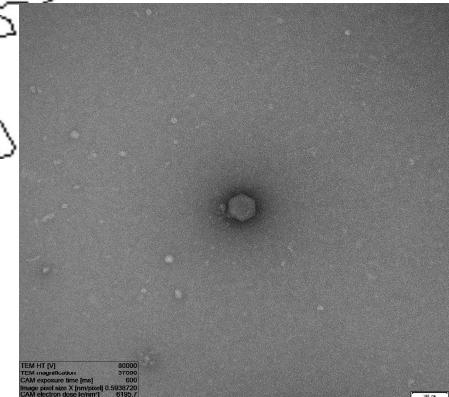
Jean-Paul Pirnay



Gregory Resch



French Health Authority

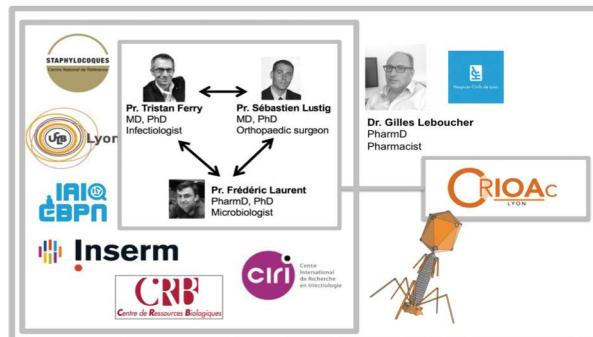


TEM 111 [1]
TEM magnification:
Class exposure time [ms]:
Class exposure X (overset): 0.5033520
GAM electron dose [e/Å²]: 6185.7

Collaborations académiques potentielles

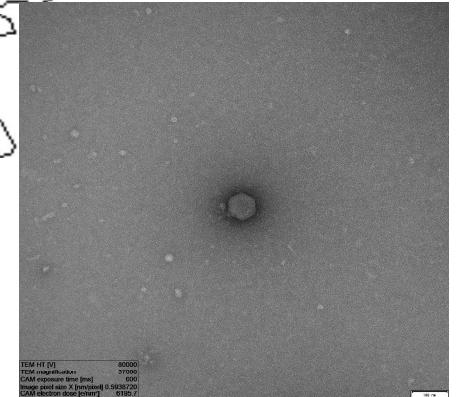


Lyon Phage team

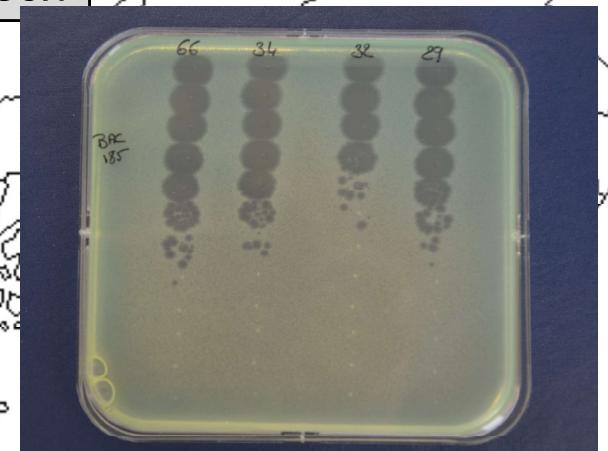


Jean-Paul Pirnay

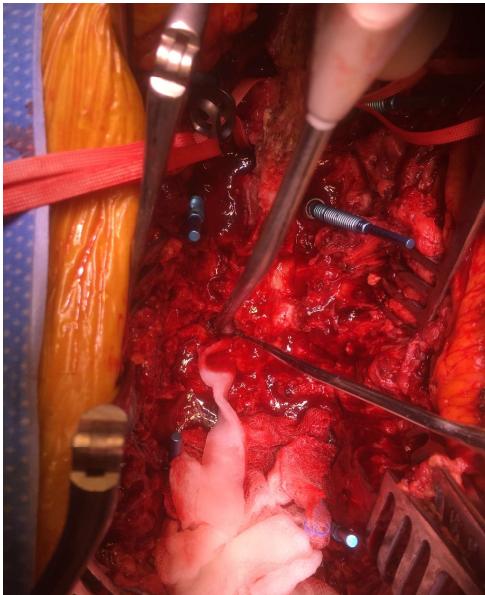
Under the supervision of
ansm
Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé
French Health Authority



Gregory Resch



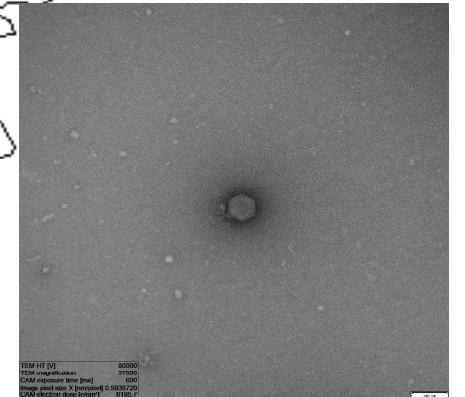
Collaborations académiques potentielles



Lyon Phage team

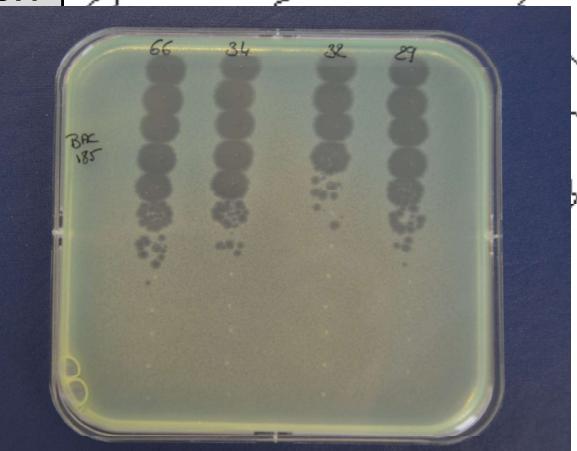


Under the supervision of
ansm
Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé
French Health Authority



Jean-Paul Pirnay

Gregory Resch

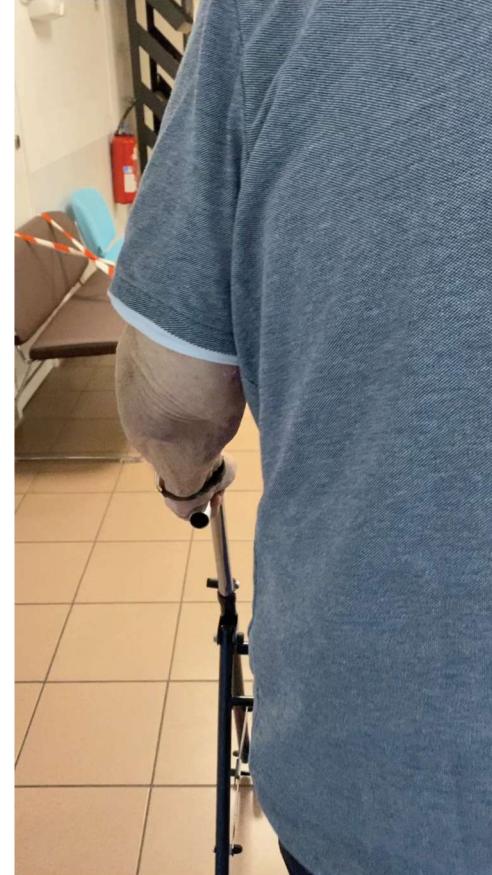


Personalized production and administration of bacteriophages: lessons learned from a unique European academic collaboration to treat a patient with pandrug-resistant spinal *P. aeruginosa* infection



Unil
UNIL | Université de Lausanne

Under the supervision of
anSM
Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé
French Health Authority



30th
ECCMID
Paris, France
18 – 21 April 2020

CRIoAc
LYON

Conclusions: Personalized phage therapy is a potential adjunct treatment for patients with complex BJI due to pandrug-resistant bacteria. **In addition to industrial phages under development, academic collaborative research is crucial to develop personalized phage therapy.**

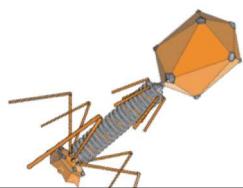
Innovations for the treatment of a complex bone and joint infection due to XDR *Pseudomonas aeruginosa* including local application of a selected cocktail of bacteriophages

Tristan Ferry , Fabien Boucher, Cindy Fevre, Thibault Lepage, Jérôme Josse, Christian Chidiac, Guillaume L'hostis, Anne-Sophie Batailler, Sébastien Lustig, Gilles Leboucher, Camille Kolenda, Frédéric Laurent, Sophie Brosset, Charlotte Petitjean, Emmanuel Forestier, Claude-Alexandre Gustave, Sébastien Lustig, Matthieu Malatray, Cindy Fevre, Jérôme Josse, Charlotte Petitjean, Christian Chidiac, Gilles Leboucher, Frédéric Laurent

Journal of Antimicrobial Chemotherapy, Volume 72, Number 7, July 2018, pp. 1111–1116

Open Forum Infectious Diseases

BRIEF REPORT



Salvage Debridement, Implant Retention (“Debridement Antibiotics and Implant Retention” (“DARI”)), Local Injection of a Selected Cocktail of Bacteriophages: Is This an Effective Treatment for an Elderly Patient With a Relapsing *Staphylococcus aureus* Prosthetic Knee Infection?

Ferry T. 2018

The Potential Innovative Use of Bacteriophages Within the DAC® Hydrogel to Treat Patients With Knee Megaprosthesis Infection Requiring “Debridement Antibiotics and Implant Retention” and Soft Tissue Coverage as Salvage Therapy

Tristan Ferry^{1,2,3,4*}, Cécile Batailler^{2,3,5}, Charlotte Petitjean⁶, Joseph Chateau⁷, Cindy Fevre⁶, Emmanuel Forestier⁸, Sophie Brosset⁷, Gilles Leboucher⁹, Camille Kolenda^{2,3,4,10}, Frédéric Laurent^{2,3,4,10} and Sébastien Lustig^{2,3,5} on behalf of the Lyon BJI Study Group



Phage therapy as adjuvant to conservative surgery and antibiotics to salvage patients with relapsing *S. aureus* prosthetic knee infection

Tristan Ferry^{1*}, Camille Kolenda¹, Cécile Batailler¹, Claude-Alexandre Gustave¹, Sébastien Lustig¹, Matthieu Malatray¹, Cindy Fevre², Jérôme JOSSE¹, Charlotte Petitjean¹, Christian Chidiac¹, Gilles Leboucher¹, Frédéric Laurent¹

PHAGE *in* LYON



- 1 – Exploiter la **capacité naturelle des virus bactériophages** à détruire des bactéries pour apporter une **solution innovante** pour traiter les patients en échec thérapeutique
- 2 – Initier la **production de phages thérapeutiques académiques** complémentaires de celles proposées par les industriels ciblant les bactéries les plus fréquemment impliquées dans les infections résistantes aux traitements antibiotiques
- 3 – Mener des **essais cliniques** visant à optimiser l'utilisation et l'efficacité des phages afin de contrôler, voire éradiquer ces infections, **et *in fine* améliorer la qualité de vie et la survie des patients**
- 4 – Participer à terme, à la création **d'Etablissement(s) Français du Phage** – sur le modèle des Etablissements Français du Sang – capable de fournir l'ensemble des hôpitaux Français en bactériophages pour traiter les patients en impasse thérapeutique

Conclusion



- Besoin absolu de **faire face à la résistance** aux antibiotiques (« nouveaux antibiotiques » hors AMM)
- Augmenter la probabilité de succès des infections graves avec des **thérapies adjuvantes**
- **Besoin de développer des phages thérapeutiques**



Conclusion



- Besoin absolu de **faire face à la résistance** aux antibiotiques (« nouveaux antibiotiques » hors AMM)
- Augmenter la probabilité de succès des infections graves avec des **thérapies adjuvantes**
- **Besoin de développer des phages thérapeutiques**
 - **Expérience Clinique, microbiologique, dans la production, la préparation et la délivrance aux HCI**
 - Expérience de la **phagothérapie 2.0**
 - **16 patients traités depuis 2017**
- **Besoin de centres académiques experts en phagothérapie**
- **Soutenez le projet PHAGEinLYON**



Lyon BJI Study group

Coordinator: Tristan Ferry

Infectious Diseases Specialists – Tristan Ferry, Florent Valour, Thomas Perpoint, Florence Ader, Sandrine Roux, Claire Triffault-Filit, Agathe Becker, Anne Conrad, Marielle Perry, Cécile Pouderoux, Nicolas Benech, Pierre Chauvelot, Johanna Lippman, Evelyne Braun, Christian Chidiac

Surgeons – Sébastien Lustig, Elvire Servien, Cécile Batailler, Stanislas Gunst, Axel Schimdt, Matthieu Malatray, Elliott Sappey-Marinier, Michel-Henry Fessy, Anthony Viste, Jean-Luc Besse, Philippe Chaudier, Lucie Louboutin, Quentin Ode, Adrien Van Haecke, Marcelle Mercier, Vincent Belgaid, Arnaud Walch, Sébastien Martres, Franck Trouillet, Cédric Barrey, Ali Mojallal, Sophie Brosset, Camille Hanriat, Hélène Person

Microbiologists – Frederic Laurent, Céline Dupieux, Laetitia Berraud, Camille Kolenda, Jérôme Josse, Tiphaine Roussel-Gaillard

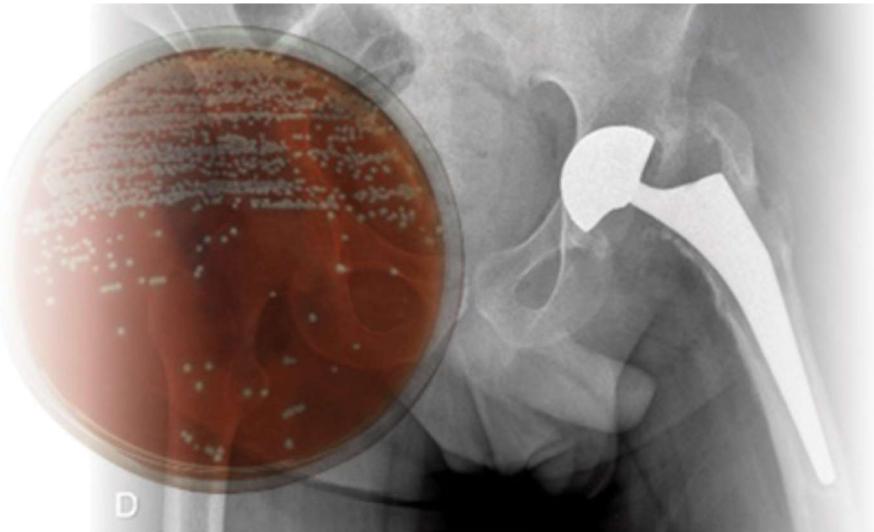
Nuclear Medicine – Isabelle Morelec, Marc Janier, Francesco Giamarile

PK/PD specialists – Michel Tod, Marie-Claude Gagnieu, Sylvain Goutelle

Clinical Research Assistant – Eugénie Mabrut



<http://www.crioac-lyon.fr>



[@CrioacLyon](#)



- Published cases
- Open acces studies in pdf
- All thesis in pdf
- All recommendations
- Newsletter

