Innovations et prise en charge des infections ostéo-articulaires

Que peuvent apporter les CRIOAc pour maintenir la fonction ?

Pr. Tristan Ferry
tristan.ferry@univ-lyon1.fr

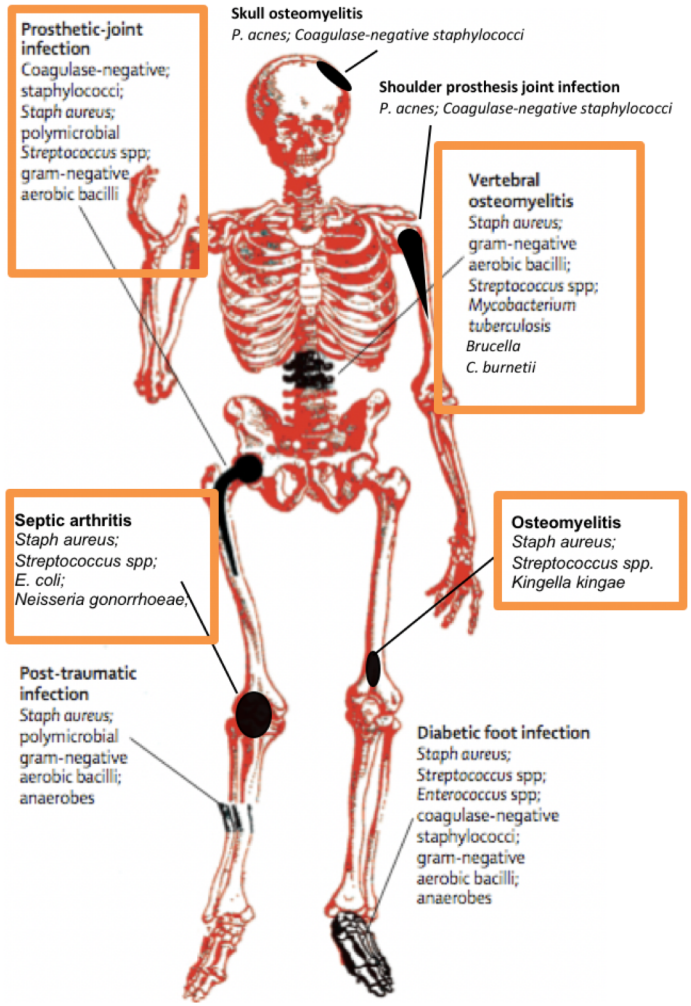
Infectious and Tropical Diseases Unit
Croix-Rousse Hospital , Hospices Civils de Lyon
Claude Bernard Lyon1 University, Lyon

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)

Lyon BJI Study group

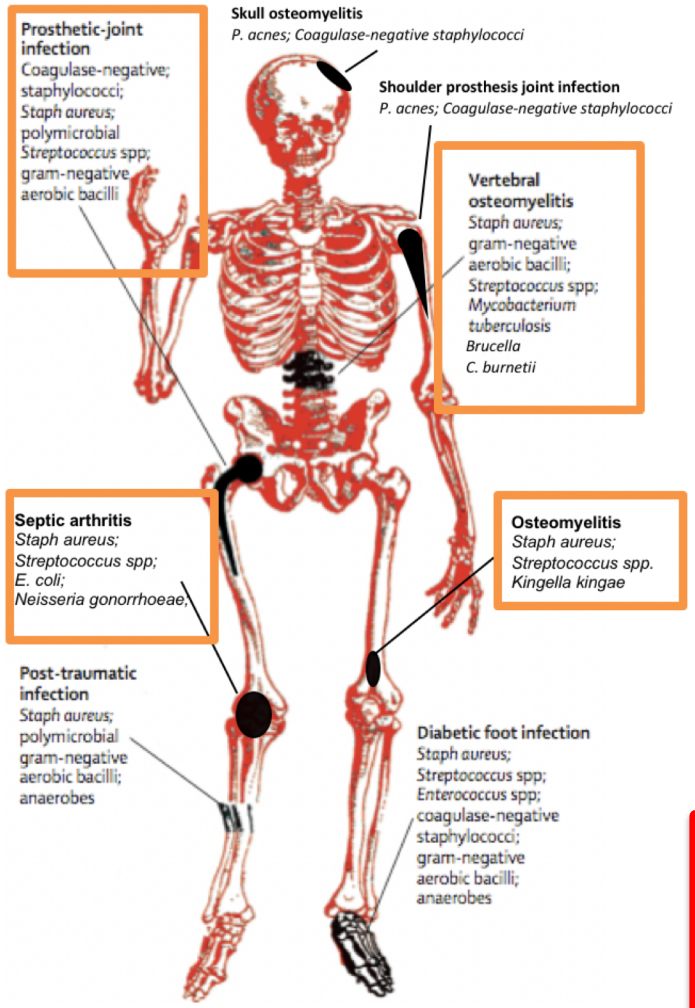
Les infections ostéoarticulaires



Lew et al. NEJM 1997

- Infections **hétérogènes**
- Epidémiologie bactérienne **variable**
- Incidence '**faible**'
- Différentes **stratégies**
- **La stratégie** et **les comorbidités** influencent le **pronostic**
- **Pourcentage de succès faible** dans certaines situations cliniques
- **Coût considérable** (individuel et collectif)

Les infections ostéoarticulaires

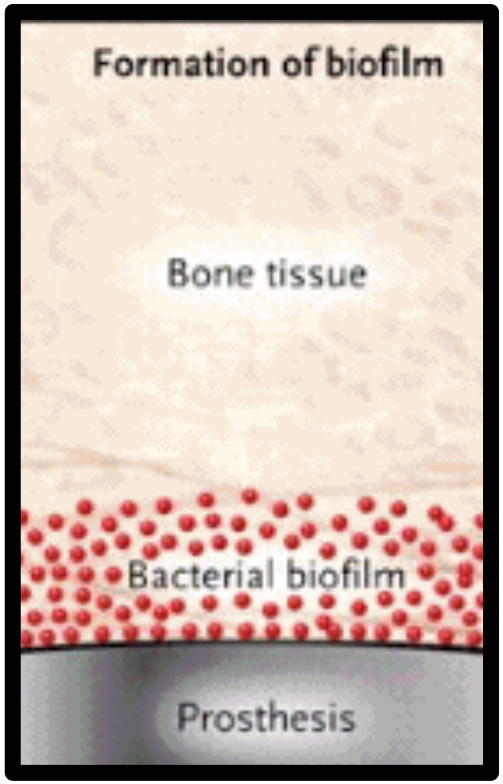


Lew et al. *NEJM 1997*

- Infections **hétérogènes**
- Epidémiologie bactérienne **variable**
- Incidence '**faible**'
- Différentes **stratégies**
- **La stratégie** et **les comorbidités** influencent le **pronostic**
- **Pourcentage de succès faible** dans certaines situations cliniques
- **Coût considérable** (individuel et collectif)
- **Peu d'essai clinique**
- **Peu de molécules anti-infectieuses approuvée**

IOA chronique

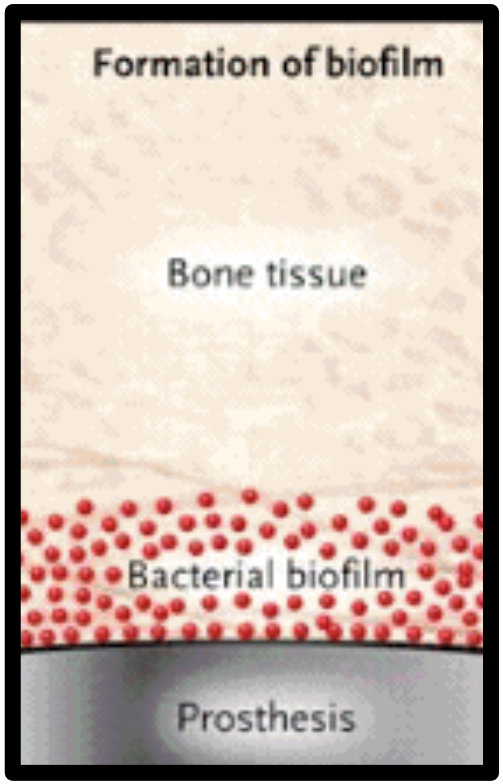
- Une des maladies infectieuses **<u>les plus difficiles à traiter</u>**
- Mise en jeu des mécanismes bactériens de **<u>persistence</u>**
- **<u>Séquestre</u>** dans l'ostéomyélite chronique
- **<u>Biofilm à la surface d'un implant</u>**



Infectiologue PRO **VS.** CON **Orthopédiste**

IOA chronique

- Une des maladies infectieuses **les plus difficiles à traiter**
- Mise en jeu des mécanismes bactériens de **persistence**
- **Séquestre** dans l'ostéomyélite chronique
- **Biofilm à la surface d'un implant**



Challenge
Eradiquer la bactérie

Challenge
Limiter la perte osseuse

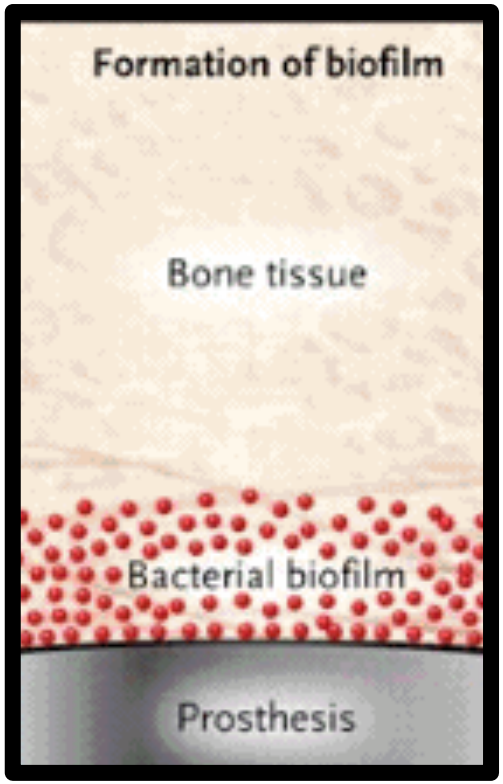
Infectiologue PRO

VS.

Orthopédiste CON

IOA chronique

- Une des maladies infectieuses **les plus difficiles à traiter**
- Mise en jeu des mécanismes bactériens de **persistence**
- **Séquestre** dans l'ostéomyélite chronique
- **Biofilm à la surface d'un implant**



Challenge
Eradiquer la bactérie

Challenge
Limiter la perte osseuse

Infectiologue — **Orthopédiste**

PRO

Incompatible

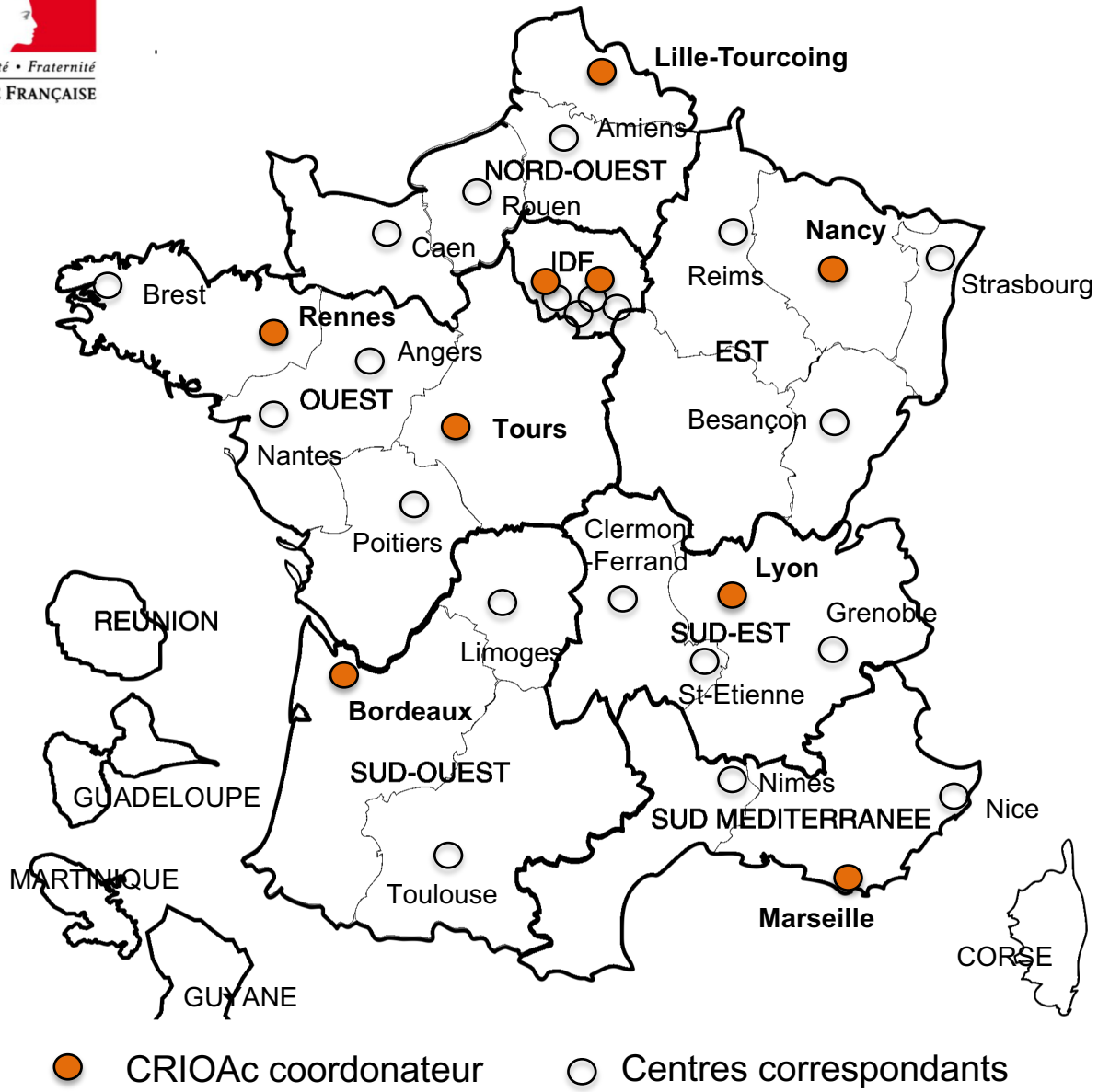
CON

Guérir de l'infection — **Maintenir la fonction**

REFERENCE CENTERS FOR THE MANAGEMENT OF BONE AND JOINT INFECTION

Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

"CRIOAc" Network



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

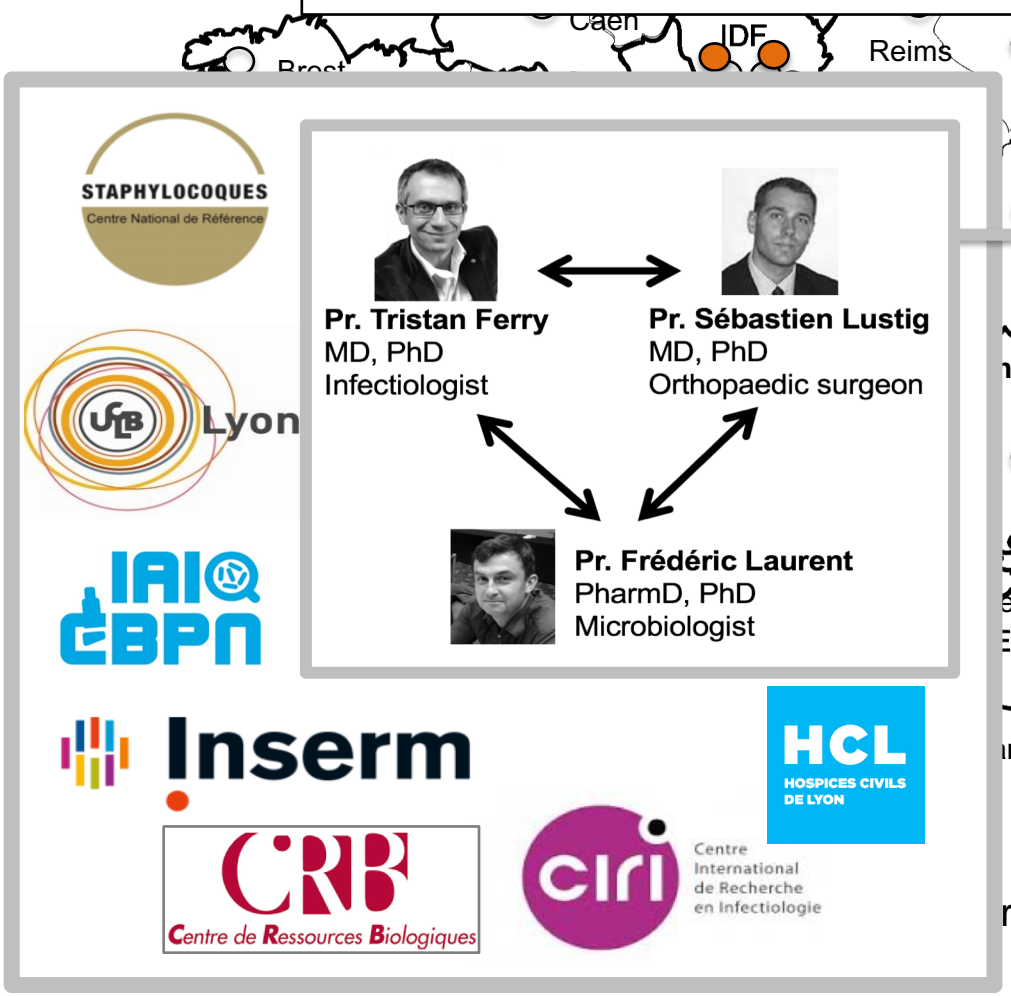
REFERENCE CENTERS FOR THE MANAGEMENT OF BONE AND JOINT INFECTION

Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

http://www.crioac-lyon.fr

@CrioacLyon

CRIOAc Lyon



CRIOAc LYON

- Multidisciplinar management of the patient
- Better understanding of the pathophysiology of BJI
- Promotion of innovative treatments

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

Comité scientifique des CRIOAc

Président : Pr. T. Ferry (Infectiologue, Lyon)
Pr. E. Senneville (Infectiologue, Lille-Tourcoing)
Pr. A. Stein (Infectiologue, Marseille)

Dr. S. Marmor (Orthopédiste, Paris)
Pr. E. Steindel (Orthopédiste, Brest)
Pr. D. Meynard (Orthopédiste, Strasbourg)

Dr. P. Bemer (Microbiologiste, Nantes)
Pr. V. Dubois (Microbiologiste, Bordeaux)

Centraliser les idées pour la réalisation de projets de recherche à l'échelle nationale

Expertise pluridisciplinaire

Utilisation du système d'information pour les études de faisabilité

Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ

DIRECTION GÉNÉRALE DE L'OFFRE DE SOINS

Promotion de la recherche et de l'innovation

PORTE OUVERTE A L'INNOVATION

RESEAU DES CENTRES DE REFERENCES DES IOA COMPLEXES

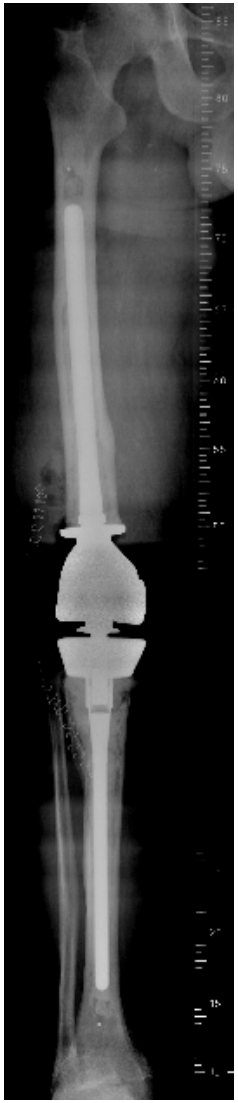
Cas clinique #1

Homme de 71 ans
Vitiligo, coronarien

Infection **chronique** à.
S. epidermidis multirésistant
sans relais oral possible

Fistule, **fonction conservée**

Arthrotomie-lavage **'DAIR'**
Antibiothérapie suppressive



Ferry T. *et al.*
Open Forum Infectious Diseases 2018

Cas clinique #1

Homme de 71 ans
Vitiligo, coronarien

Infection **chronique** à.
S. epidermidis multirésistant
sans relais oral possible

Fistule, **fonction conservée**

Arthrotomie-lavage **'DAIR'**
Antibiothérapie suppressive

	Staphylococcus epidermidis CMI (mg/l)
Pénicilline G	R
Oxacilline	R
Kanamycine	R
Gentamicine	R
Tobramycine	R
Erythromycine	R
Lincomycine	R
Pristinamycine	R
Tétracycline	R
Ofloxacine	R
Cotrimoxazole	R
Nitrofurantoine	S
Rifampicine	R
Fosfomycine	S
Acide Fusidique	R
Vancomycine	S
Linézolide	S

Ferry T. *et al.*
Open Forum Infectious Diseases 2018

Cas clinique #1

Homme de 71 ans
Vitiligo, coronarien

Infection **chronique** à.
S. epidermidis multirésistant
sans relais oral possible

Fistule, **fonction conservée**

Arthrotomie-lavage **'DAIR'**
Antibiothérapie suppressive

Ferry T. *et al.*
Open Forum Infectious Diseases 2018

Tédizolide

HORS AMM

200 €/j

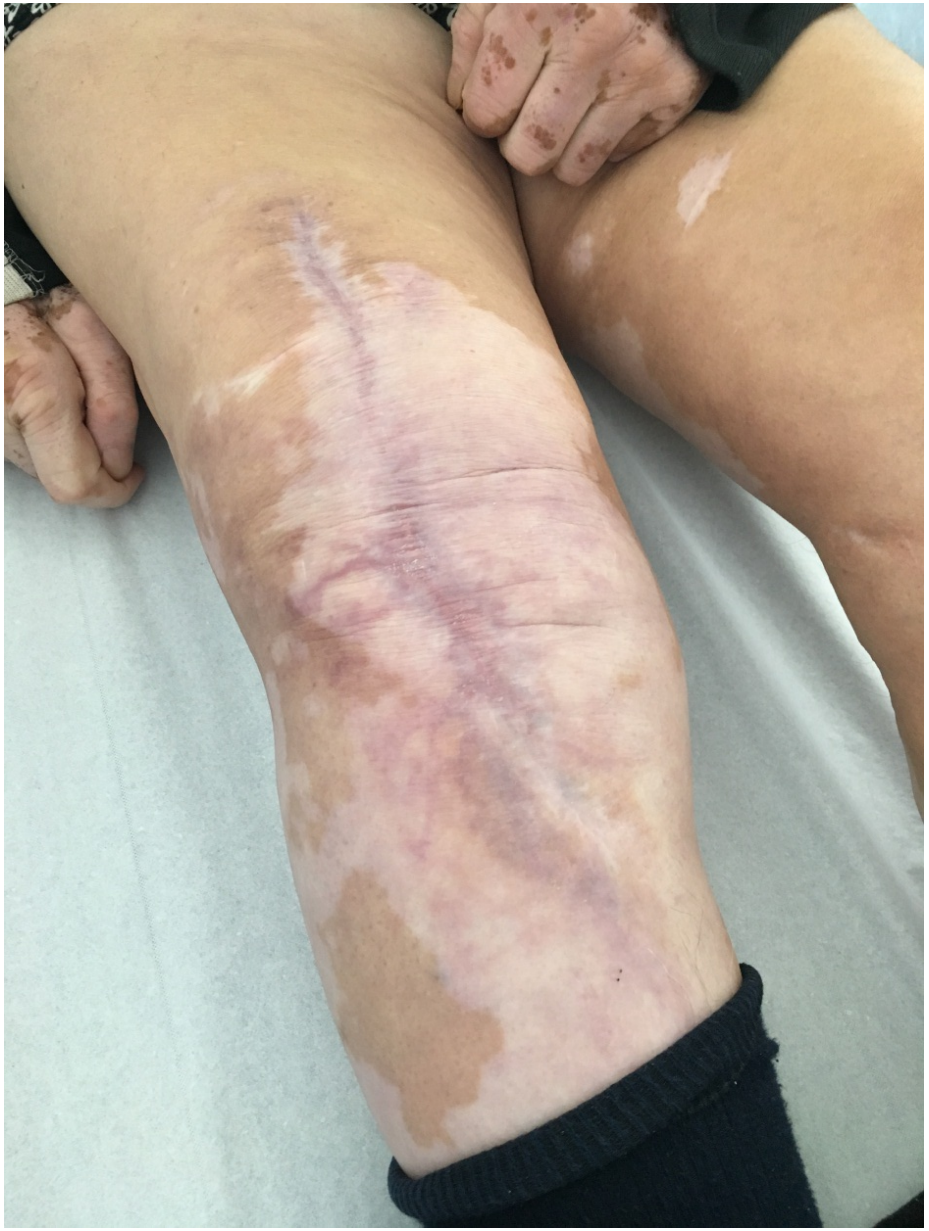
Cas clinique #1

Homme de 71 ans
Vitiligo, coronarien

Infection **chronique** à.
S. epidermidis multirésistant
sans relais oral possible

Fistule, **fonction conservée**

Arthrotomie-lavage **'DAIR'**
Antibiothérapie suppressive



Ferry T. *et al.*
Open Forum Infectious Diseases 2018

Cas clinique #1

Homme de 71 ans
Vitiligo, coronarien

Infection **chronique** à.
S. epidermidis multirésistant
sans relais oral possible

Fistule, **fonction conservée**

Arthrotomie-lavage **'DAIR'**
Antibiothérapie suppressive

Ferry T. *et al.*
Open Forum Infectious Diseases 2018

INNOVATION #1

ANTIBIOTHERAPIE « SUPPRESSIVE »
PAR VOIE <u>ORALE</u>

Cas clinique #2

Homme de 82 ans, Obésité

Infection post-op **PTG charnière** à *P. aeruginosa*

Pas de traitement oral possible

DAIR itératifs, lambeau

Echec avec nécrose

infection persistante sur PTG à *P. aeruginosa*

Cas clinique #2

Homme de 82 ans, Obésité

Infection post-op **PTG charnière** à *P. aeruginosa*

Pas de traitement oral possible

DAIR itératifs, lambeau

Echec avec nécrose

infection persistante sur PTG à *P. aeruginosa*

Explantation pour guérir de l'infection **mais perte considérable de fonction**

PRO

VS.

CON

DAIR itératif + Substitut dermique + **antibiothérapie suppressive**

Subcutaneous suppressive antibiotic therapy for bone and joint infections: safety and outcome in a cohort of 10 patients

Journal of Antimicrobial Chemotherapy

Ceftazidime

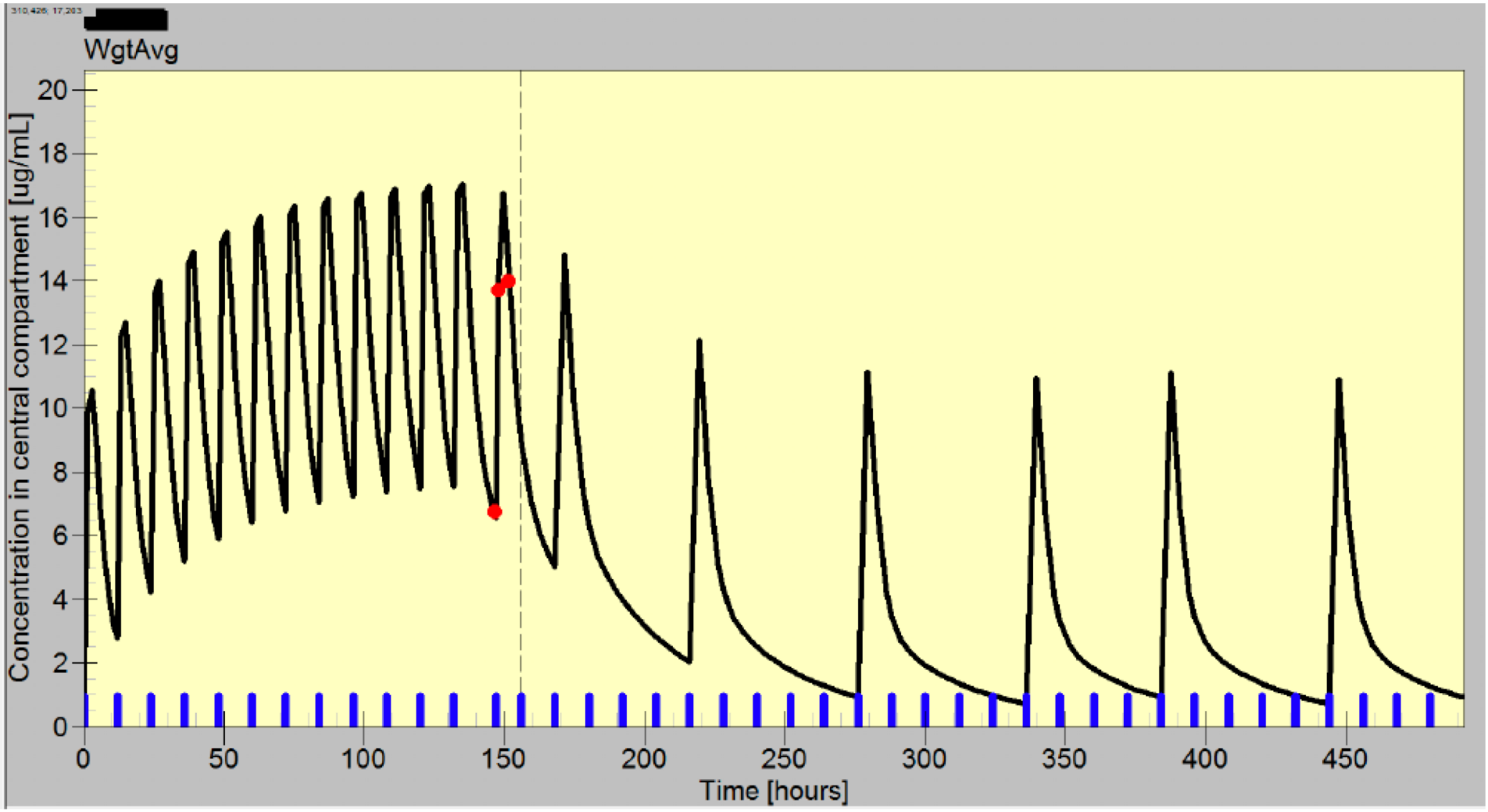
En PERFUSION SOUS-CUTANÉE 1x/j

Antibiothérapie suppressive

Le patient n'est pas guéri

Mais la fonction est conservée !

1 injection SOUS-CUTANEE 3x/semaine depuis 2 ans

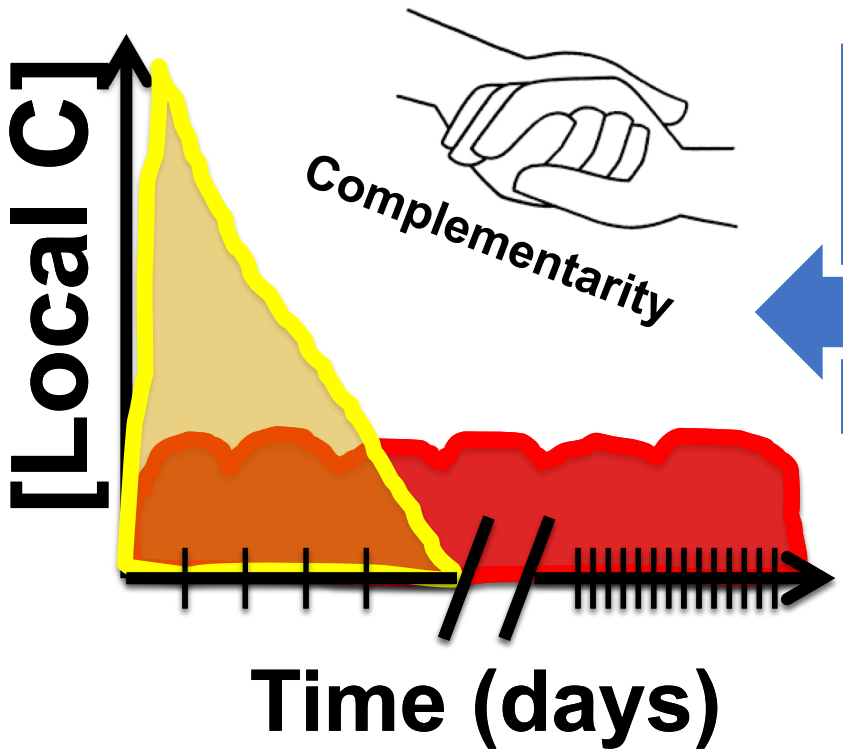


INNOVATION #2

ANTIBIOTHERAPIE « SUPPRESSIVE »
PAR <u>SOUS-CUTANEE</u>

Innovation = thérapie locale

- Antibiotique administré par **voie systémique**
- Antibiotique administré par **voie locale** en utilisant des transporteurs (substitut osseux)



Besoin de « transporteurs »

Pharmacocinétique optimale

Cas clinique #3

Homme de 32 ans

Infection post-traumatique **récidivante** sur ostéosynthèse à *P. aeruginosa* malgré des reprises itératives **avec ablation du matériel**

Pseudarthrose septique récidivante à *P. aeruginosa*

Amputation

PRO

VS.

CON

Résection osseuse **+ traitement anti-infectieux innovant et reconstruction osseuse**

Cas clinique #3

Homme de 32 ans

Infection post-traumatique **récidivante** sur ostéosynthèse à *P. aeruginosa* malgré des reprises itératives **avec ablation du matériel**

Pseudarthrose septique récidivante à *P. aeruginosa*

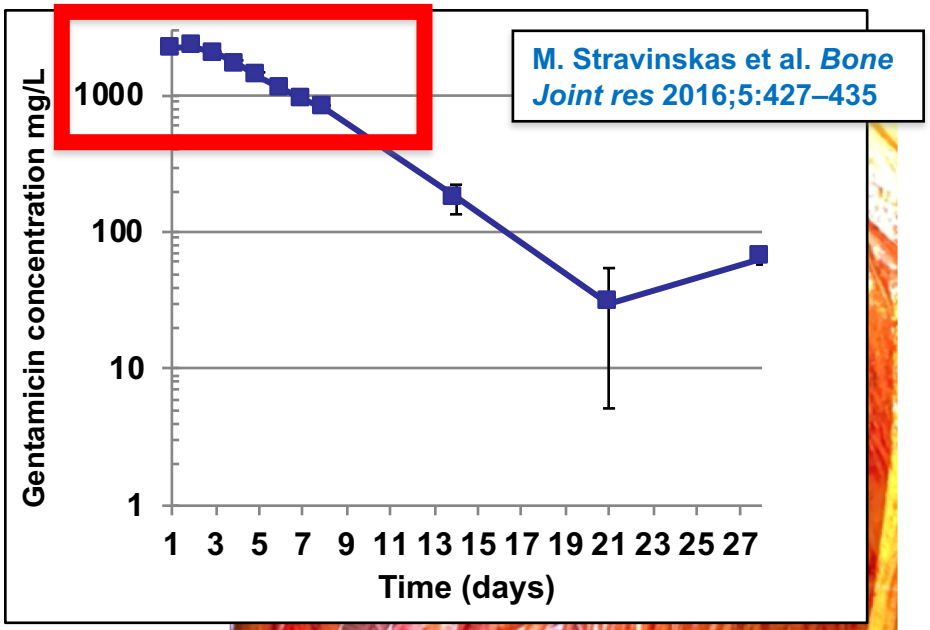
Décision multidisciplinaire :
1st step: Résection osseuse + spacer
2nd step: Lambeau gastrocnémien
3rd step: Ostéosynthèse + reconstruction avec CERAMENT™ G et CERAMENT™ V + autogreffe + allogreffe

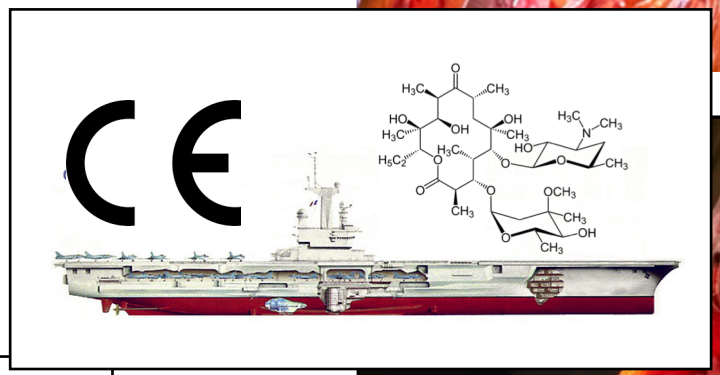
Cas clinique #3

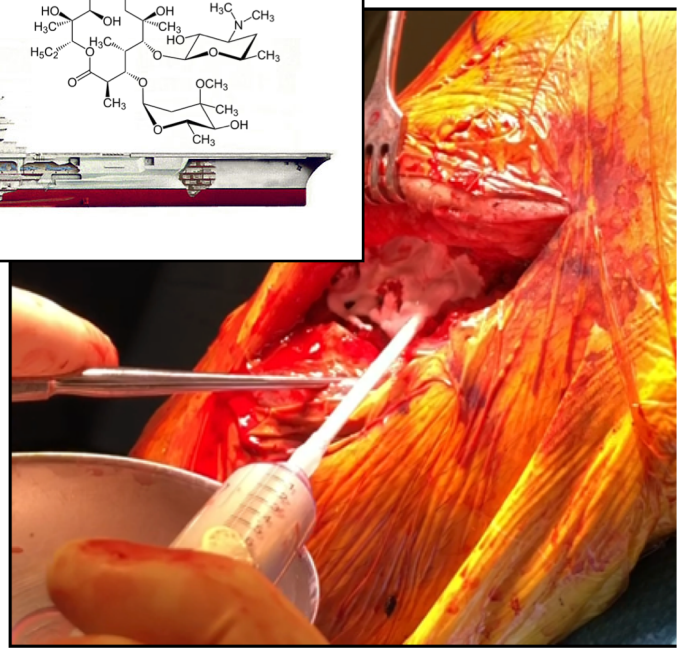
Homme de 32 ans

Infection post-traumatique **<u>récidivante</u>** sur ostéosynthèse à *P. aeruginosa* malgré des reprises itératives **<u>avec ablation du matériel</u>**

<u>Pseudarthrose septique récidivante</u> à *P. aeruginosa*

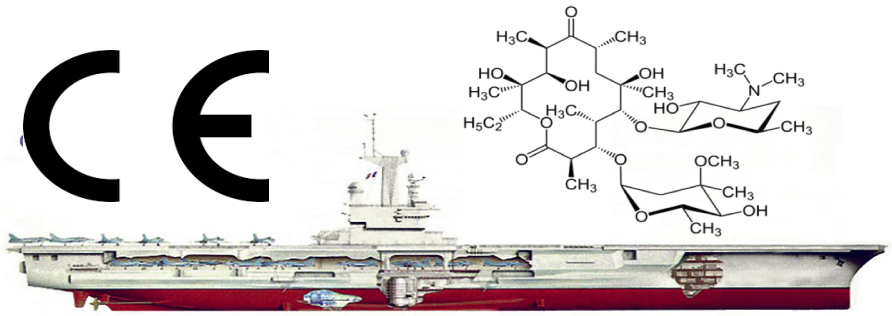






Décision multidisciplinaire :
<u>1st step:</u> Résection osseuse + spacer
<u>2nd step:</u> Lambeau gastrocnémien
<u>3rd step:</u> Ostéosynthèse + reconstruction avec CERAMENT™ G et CERAMENT™ V + autogreffe + allogreffe

Cas clinique #3

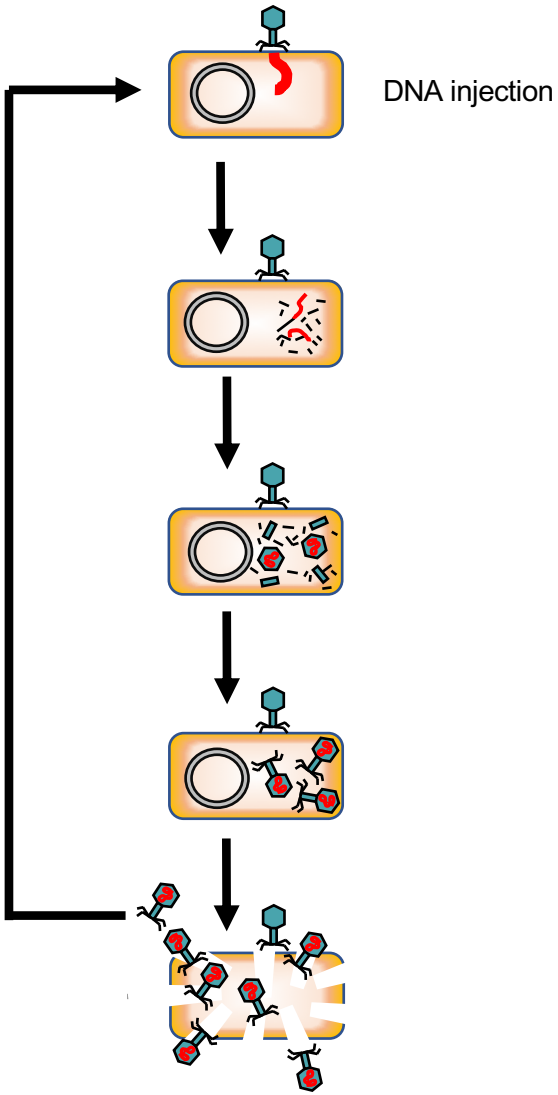


Disponible sur le marché comme un <u>DISPOSITIF</u> (pas comme un antibiotique)
MAIS pas d'essai clinique
<u>Pas de remboursement</u>

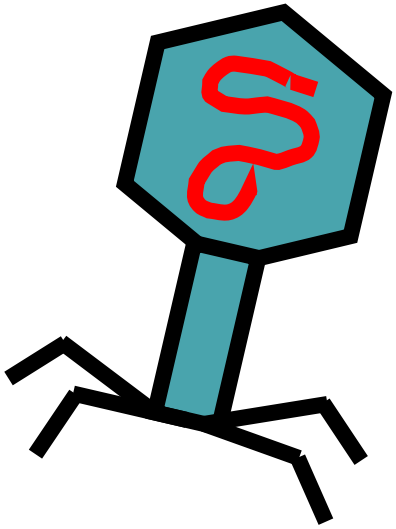
Décision multidisciplinaire :
<u>1st step:</u> Résection osseuse + spacer
<u>2nd step:</u> Lambeau gastrocnémien
<u>3rd step:</u> Ostéosynthèse + reconstruction avec CERAMENT™ G et CERAMENT™ V + autogreffe + allogreffe

INNOVATION #3

SUBSTITUTS OSSEUX AUX ANTIBIOTIQUES DE DERNIERE GENERATION



Bactériophage

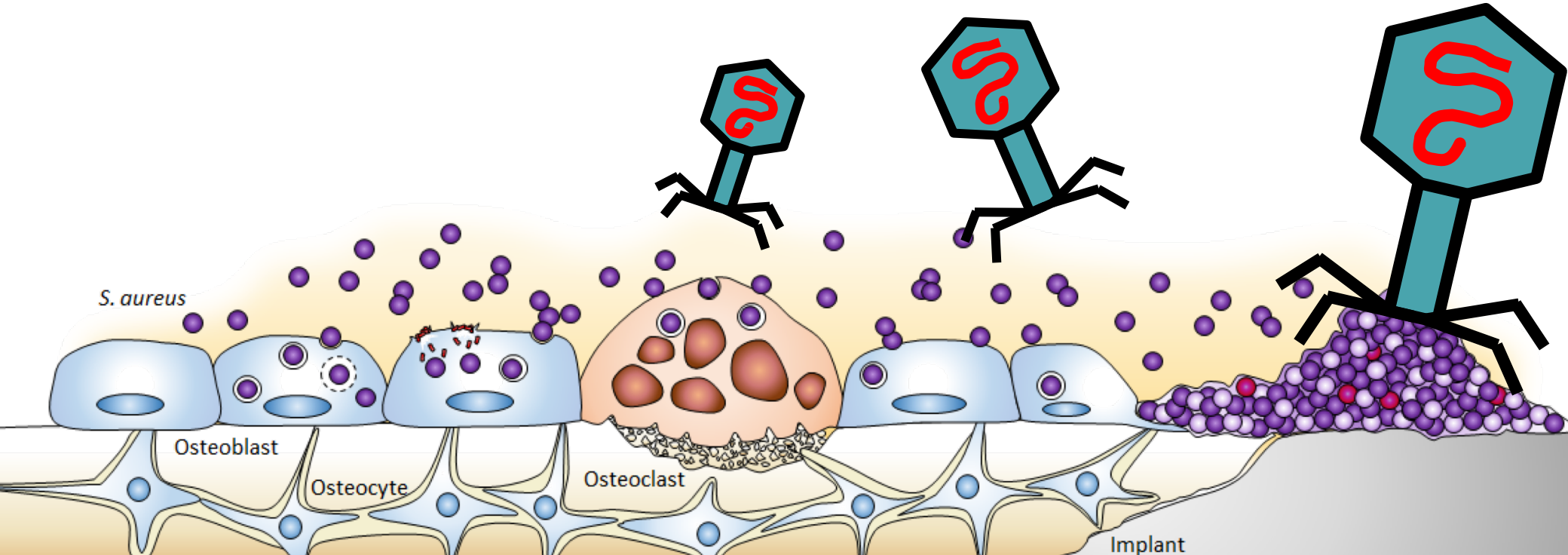


Thérapie phagique
Phagothérapie

‘*Persisters*’ dans les IOA chroniques

“Bacterial cells that escape the effects of antibiotics without undergoing genetic change”

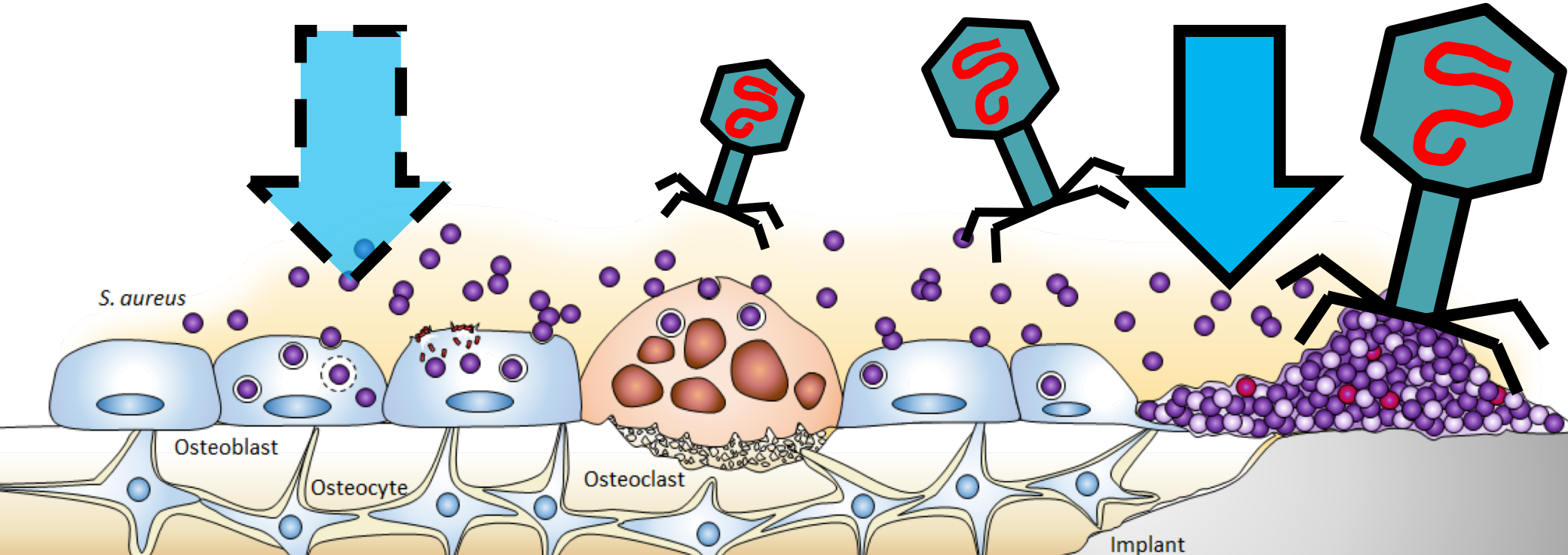
Bacteriophages and lysins have anti-persister activity



‘*Persisters*’ dans les IOA chroniques

“Bacterial cells that escape the effects of antibiotics without undergoing genetic change”

Bacteriophages and lysins have anti-persister activity



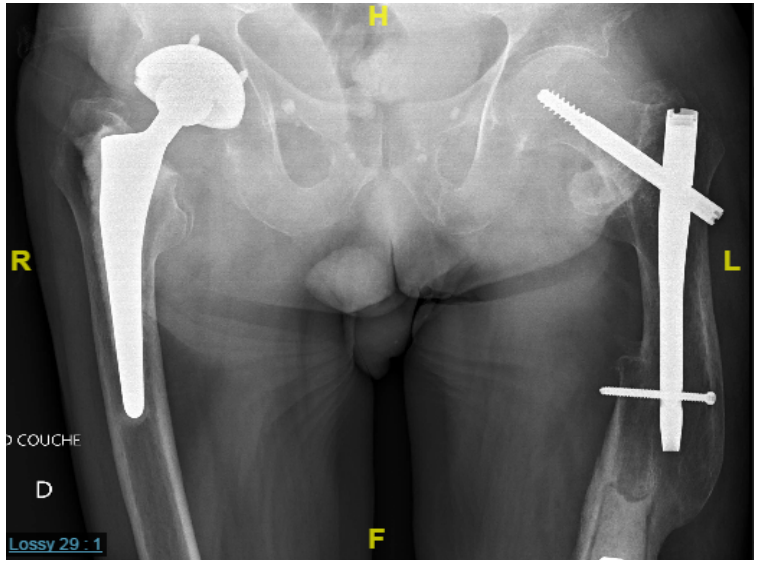
Cas clinique #4

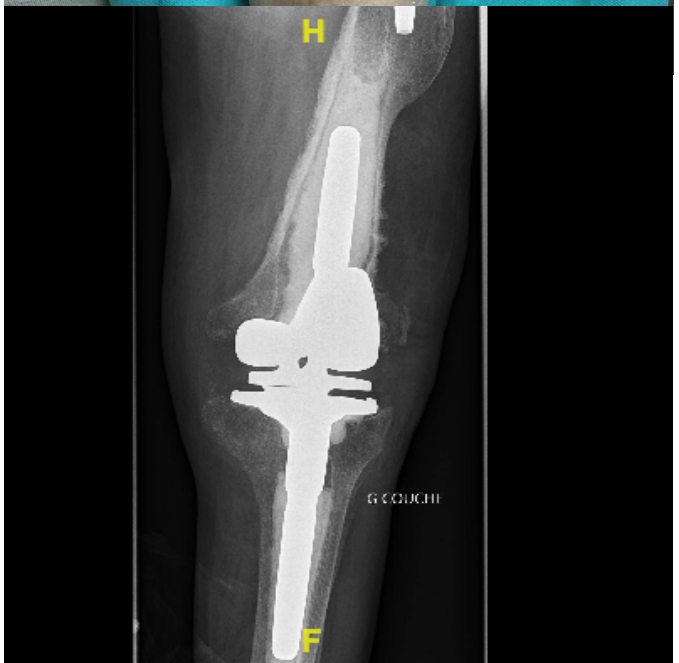
Homme de 80 ans

<u>Infection à *S. aureus* récidivante sur PTG</u>

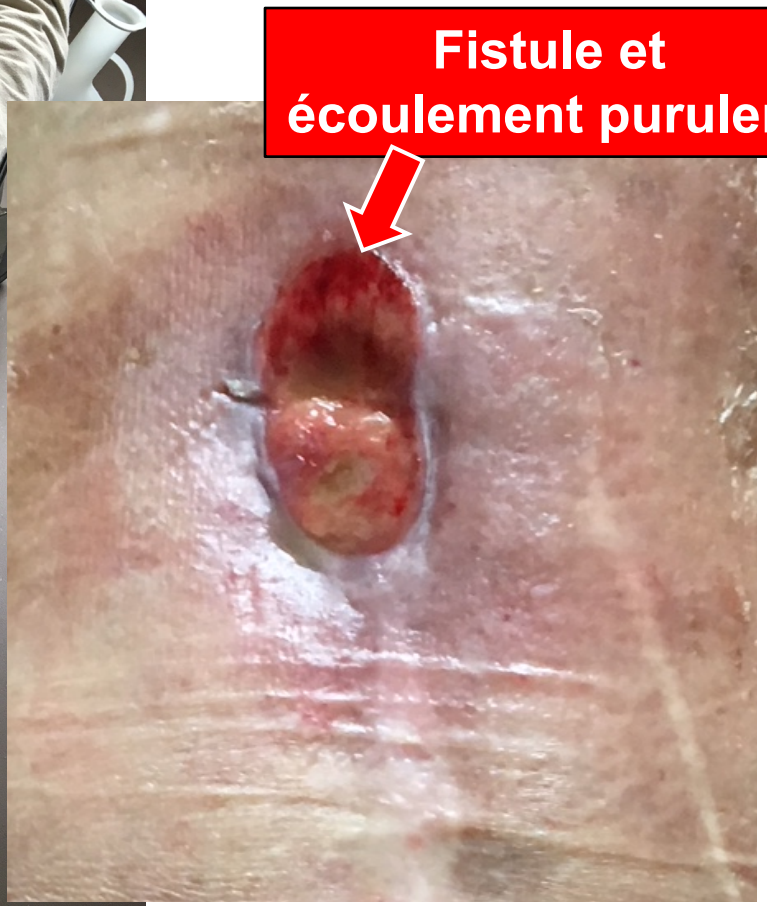
<u>Echec</u> d'une antibiothérapie suppressive

Situation orthopédique complexe





Arthrite septique


Fistule et écoulement purulent

HAL
HAL
HLP
HLP
FPR
FPR
FRA
FRA

Cas clinique #4

Revision
en 1 ou 2 temps ?

PRO

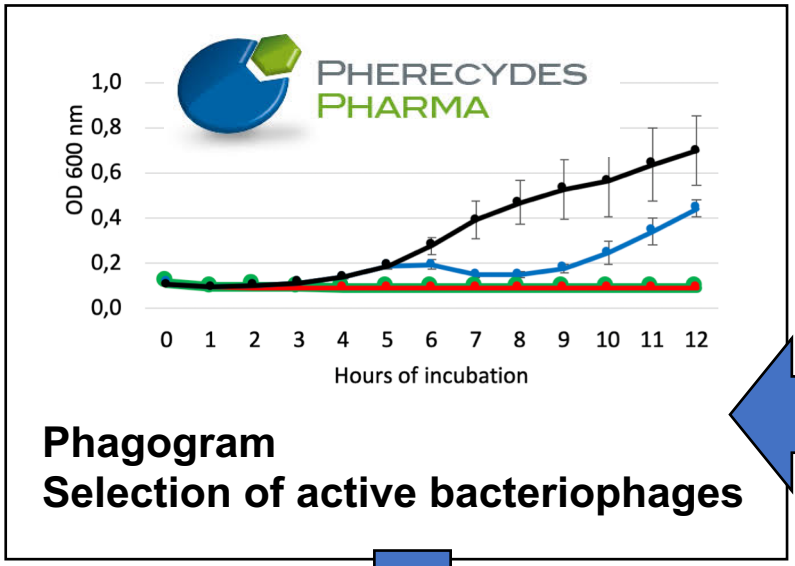
VS.

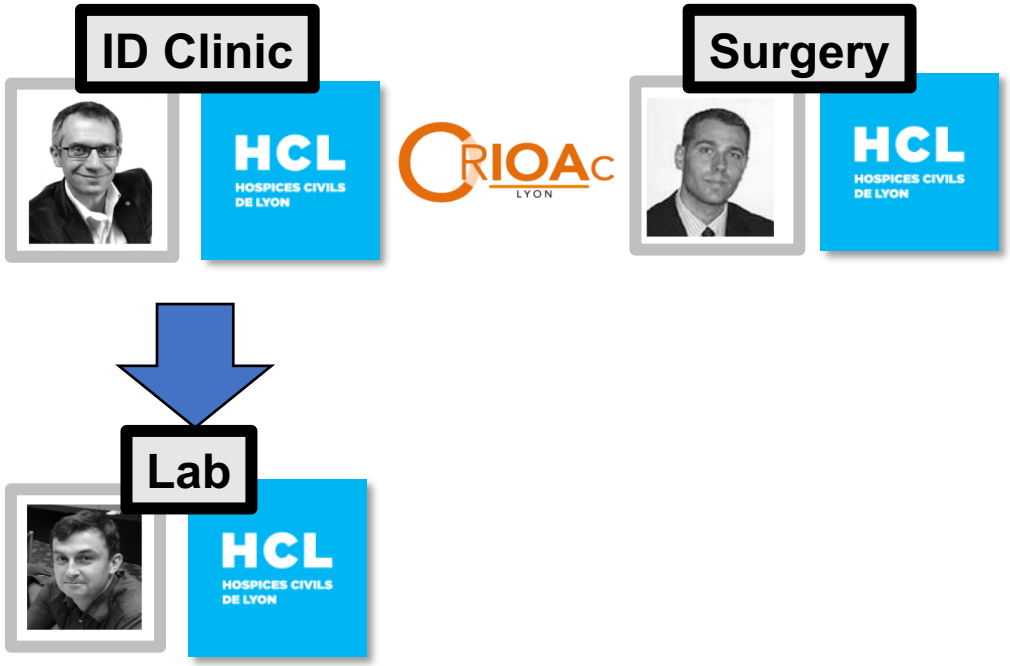
CON

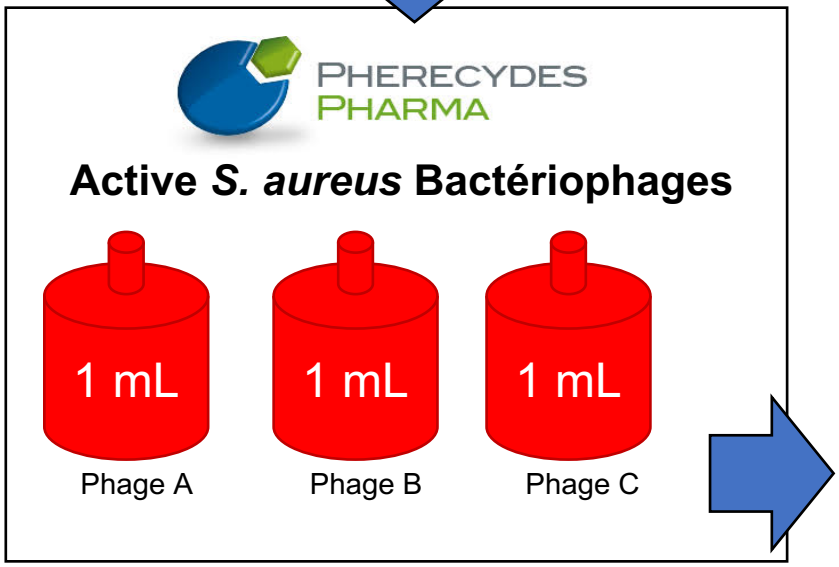
Amputation
(non faisable) ?

Ne rien faire, mais situation clinique catastrophique et **risque de complication et de décès**

Stratégie conservatrice
"Debridement And Implant Retention" (DAIR) + **approche innovante anti-biofilm**
+ antibiothérapie suppressive ?





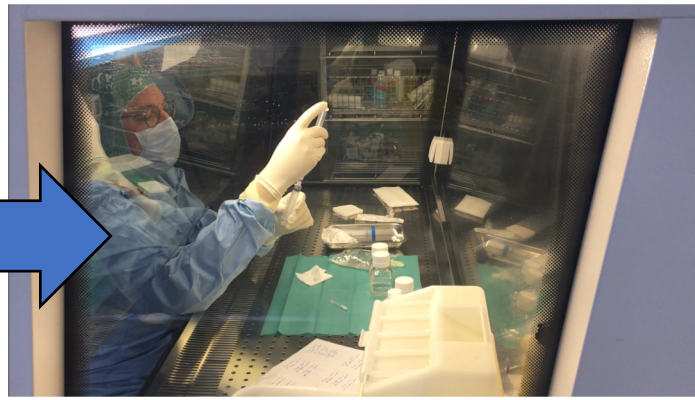


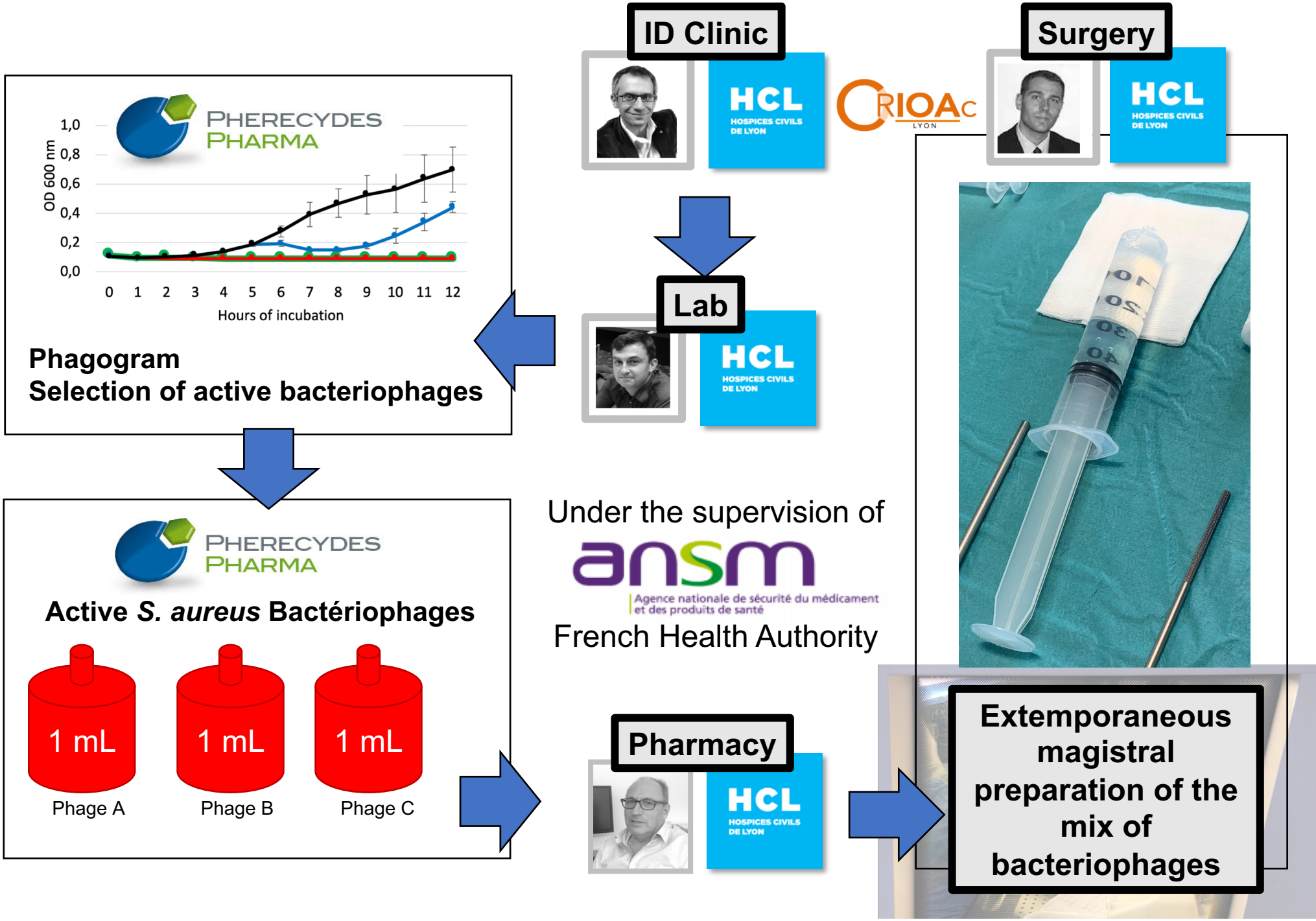
Under the supervision of

ansm

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

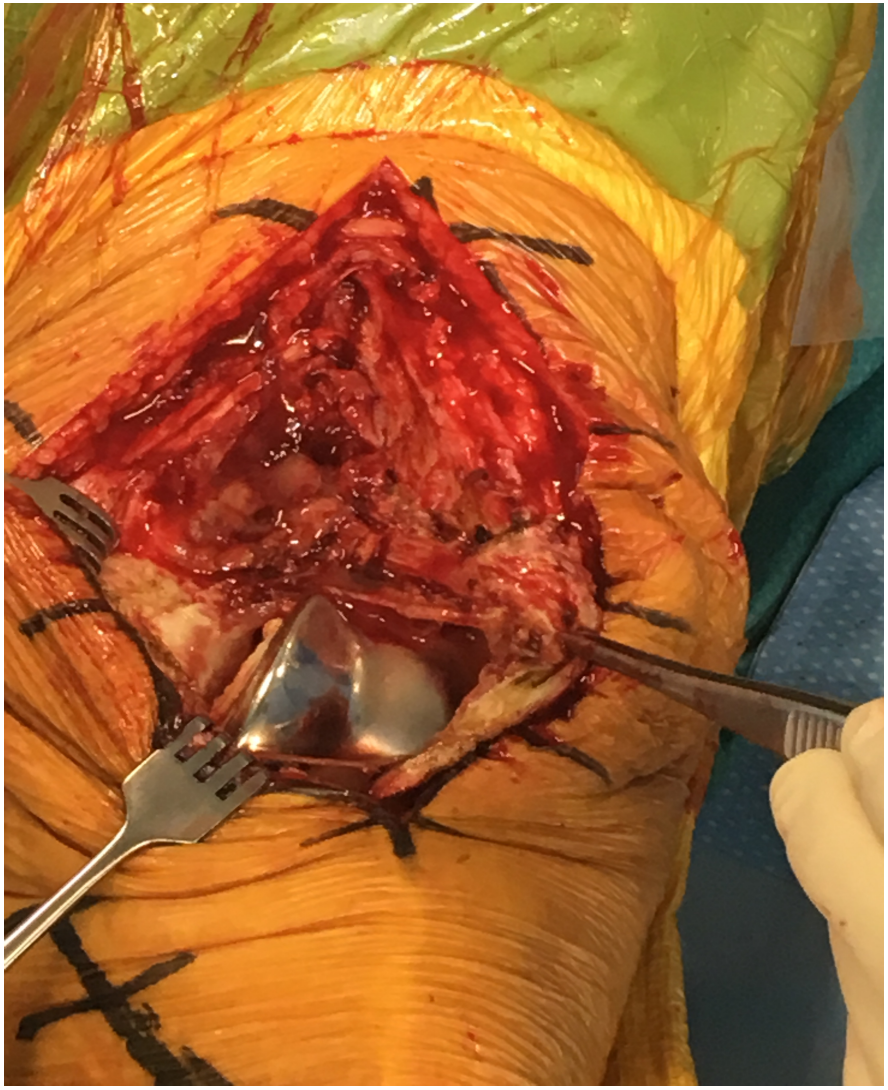
French Health Authority




ID Clinic
HCL
HOSPICES CIVILS DE LYON
CRIOAc
LYON
Surgery
HCL
HOSPICES CIVILS DE LYON
PHERECYDES PHARMA
OD 600 nm
1,0
0,8
0,6
0,4
0,2
0,0
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12
Hours of incubation
Phagogram
Selection of active bacteriophages
Lab
HCL
HOSPICES CIVILS DE LYON
PHERECYDES PHARMA
Active S. aureus Bactériophages
1 mL
1 mL
1 mL
Phage A
Phage B
Phage C
Under the supervision of
ansm
Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
French Health Authority
Pharmacy
HCL
HOSPICES CIVILS DE LYON
Extemporaneous magistral preparation of the mix of bacteriophages

HCL
HOSPICES CIVILS
DE LYON

CRIOAc
LYON



HCL HOSPICES CIVILS DE LYON

CRIOAc LYON

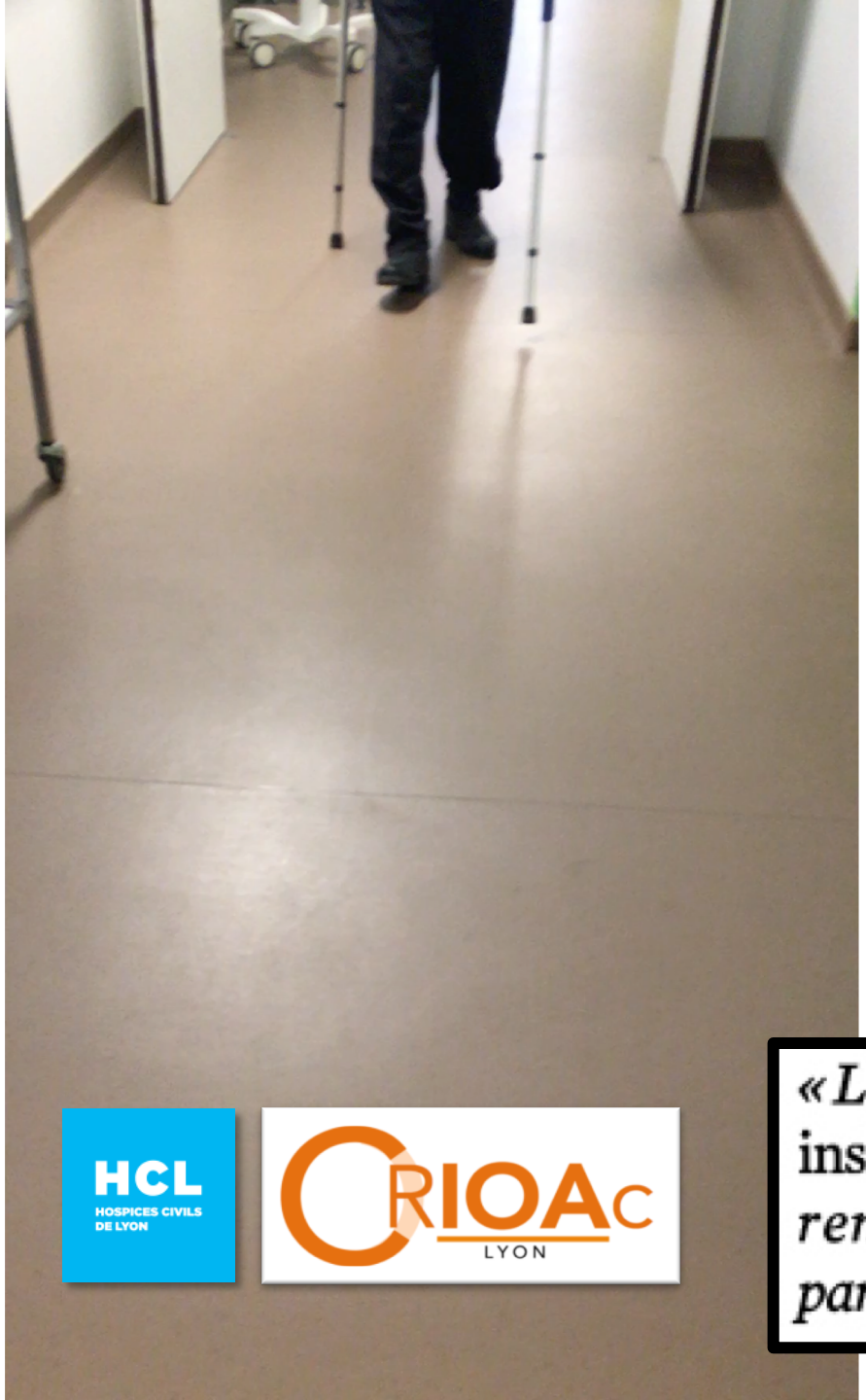
“Debridement And Implant Retention” (DAIR)

“PhagoDAIR”

<u>One shot</u> peroperative phage application after “DAIR”

HCL HOSPICES CIVILS DE LYON

CRIOAc LYON



« 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.**

‘Debridement And Implant Retention’ (DAIR) with local administration of personalized cocktail of bacteriophages (PhagoDAIR) followed by suppressive antibiotherapy as salvage therapy in patients with relapsing prosthetic knee infection

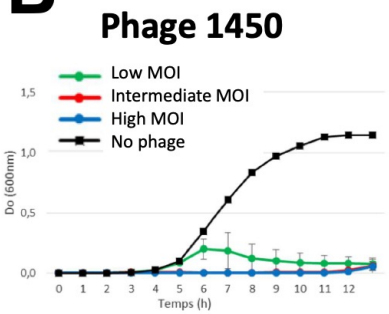
Phago DAIR

CRIOAc LYON

A

Left PKI with purulent joint effusion

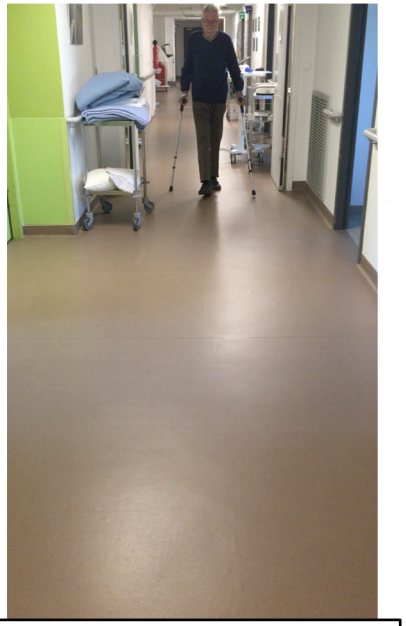
B



Phagogram (Killing assay)

Arthroscopic DAIR

D



Favorable outcome at 1 year

30th ECCMID
Paris, France
18 –21 April 2020

PHERECYDES PHARMA

HCL HOSPICES CIVILS DE LYON

Conclusions: **Personalized bacteriophage therapy has the potential** to be used as salvage therapy during DAIR in patients with relapsing *S. aureus* and *P. aeruginosa* prosthetic knee infection, **to improve the efficacy of suppressive antibiotics, and to avoid considerable loss of function.**

INNOVATION #4

BACTERIOPHAGES
ET LYSINES DE PHAGE

Conclusion

- Le réseau CRIOAc est porteur d'innovation

- Potentiel considérable de l'approche anti-infectieuse pour **conserver la fonction**

ANTIBIOTHÉRAPIE SUPPRESSIVE
ANTIBIOTHÉRAPIE LOCALE
BACTÉRIOPHAGES ET LYSINES DE PHAGE

- **Pertinence microbiologique** et de l'**indication clinique**

- **Réseau CRIOAc pour évaluer ces innovations potentielles**
- **Passer du *case report* à l'évidence scientifique**

Lyon BJI Study group

Coordinator: Tristan Ferry

Infectious Diseases Specialists – Tristan Ferry, Florent Valour, Thomas Perpoint, Patrick Miailhes, Florence Ader, Sandrine Roux, Claire Triffault-Fillit, 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, Eliott 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, Nicolas Sigaux, Philippe Céruse, Carine Fuchsmann;

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

Anesthesiologists – Frédéric Aubrun, Mikhail Dziadzko, Caroline Macabéo;

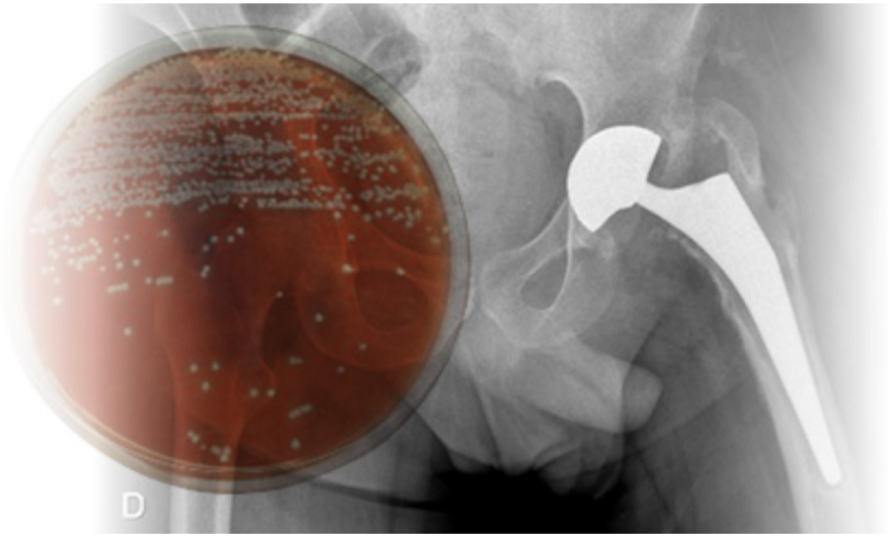
Imaging specialists – Fabien Craighero, Loïc Boussel, Jean-Baptiste Pialat, Isabelle Morelec

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

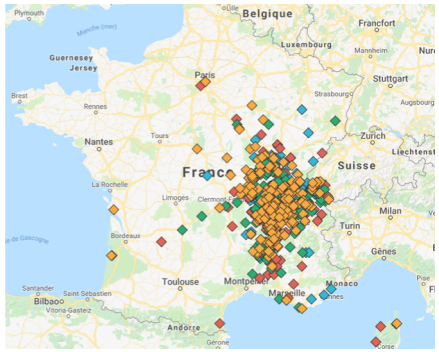
Clinical Research Assistant – Eugénie Mabrut

Lyon 1 CRIOAc LYON ciri Centre International de Recherche en Infectiologie HCL HOSPICES CIVILS DE LYON

http://www.crioac-lyon.fr



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



Lyon 1

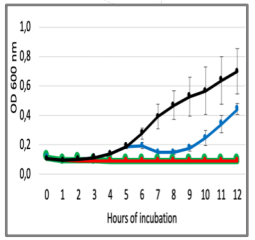
CRIOAc LYON

ciri Centre International de Recherche en Infectiologie

HCL HOSPICES CIVILS DE LYON

Conclusion

- Crucial need for (alternatives) **additional therapies to antibiotics** to maximize clinical success in complex bacterial infections
- Phage therapy is a **Phoenix**
- Don't forget **Lessons from 20th century**
- Develop and use **GMP bacteriophages** (phages 2.0) ► **14 patients treated in 2 years**
- Industry / health authority / academic **collaborations**
- Reference (regional or national) clinical centers to determine **relevant indications**
- Need for **Phage discovery**, **banking**, **susceptibility**, to personalize the therapy
- **Need for national phage therapy center(s)**



Evaluation de l'efficience du substitut osseux délivrant localement de la gentamicine CERAMENT G® dans le traitement de l'ostéomyélite chronique des os long : essai clinique national multicentrique CONVICTION

Faisabilité faite via le CS des CRIOAc

Osteomyélite chronique stade III

Randomisation

SOC
Chirurgie (curetage endomédullaire +/- lambeau)

+ antibiotique 3 mois

SOC
Chirurgie (curetage endomédullaire +/- lambeau)

+ CERAMENT G©

+ antibiotique 3 mois

Evaluation de l'efficience du substitut osseux délivrant localement de la gentamicine CERAMENT G® dans le traitement de l'ostéomyélite chronique des os long : essai clinique national multicentrique CONVICTION

Nom	Prénom	Ville	Email	Nom du CRIOAc	Spécialité
Batailler	Cécile	Lyon	cecile.batailler@chu-lyon.fr	CRIOAc Lyon	Chirurgie orthopédique
Fessy	Michel	Lyon	michel.fessy@chu-lyon.fr	CRIOAc Lyon	Chirurgie orthopédique
Senneville	Eric	Lille-Tourcoing	senneric670@gmail.com	CRIOAc G4	Maladies Infectieuses
Thomas	Bauer	Boulogne-Billancourt	thomas.bauer@aphp.fr	CRIOAc de Paris	Chirurgie orthopédique
Simon	Marmor	Paris	SMarmor@hopital-dcss.org	CRIOAc de Paris	Chirurgie orthopédique
Mainard	Didier	Nancy	didier.mainard@univ-lorraine.fr	CRAIOc Grand-Est	Chirurgie orthopédique
Dauchy	Frederic-Antoin	Bordeaux	frederic.dauchy@chu-bordeaux.fr	CRIOAc GSO	Maladies Infectieuses
Louis-Etienne	Gayet	Poitiers	louis-etienne.gayet@chu-poitiers.fr	CRIOGO	Chirurgie orthopédique
Sophie	Touchais	Nantes	sophie.touchais@chu-nantes.fr	CRIOGO	Chirurgie orthopédique
Pauline	Sergent	Besançon	paulinesergent@gmail.com	CRIOAc de Besançon	Chirurgie orthopédique
Thomas	Williams	Brest	thomas.williams@chu-brest.fr	CRIOGO	Chirurgie orthopédique
Nicolas	Cellier	Nimes	nicolas.cellier@chu-nimes.fr	CRIOAc de Nimes	Chirurgie orthopédique
Goulven	Rochcongar	Caen	rochcongar-g@chu-caen.fr	CRIOAc G4	Chirurgie orthopédique
Benoit	Brunschweiler	Amiens	Brunschweiler.Benoit@chu-amiens.fr	CRIOGO	Chirurgie orthopédique
Pierre	Delobel	Toulouse	pierre.delobel@chu-toulouse.fr	CRIOAc de Toulouse	Maladies Infectieuses