

# Phagothérapie et IOA : Cas compassionnels et études cliniques dont PhagoDAIR

Pr. Tristan Ferry

[tristan.ferry@univ-lyon1.fr](mailto:tristan.ferry@univ-lyon1.fr)



@FerryLyon



Hôpital de la Croix-Rousse Hospices Civils de Lyon  
Claude Bernard Lyon1 University, Lyon

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

**Intervenant :** Tristan Ferry

**Titre :** PhagoDAIR

L'orateur ne souhaite pas répondre

Consultant ou membre d'un conseil scientifique

OUI  NON

Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents

OUI  NON

Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations

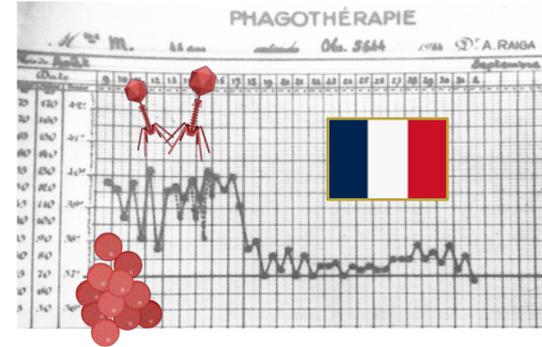
OUI  NON

Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique

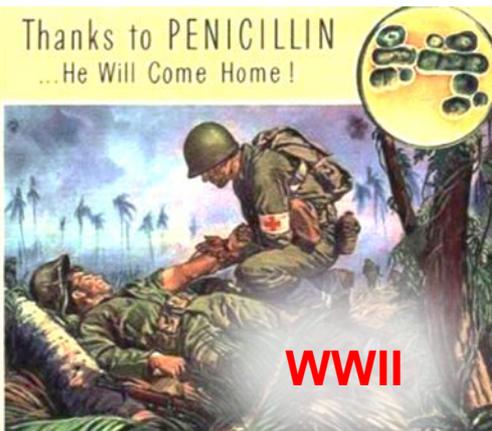
OUI  NON

# La thérapie phagique est fascinante !

- Une thérapie virale pour traiter des infections bactériennes
- L'histoire de la phagothérapie est connectée aux grands évènements géopolitiques du XX<sup>ème</sup> siècle
- Efficacité préclinique incontestable
- Echec de sa mise en place « à l'ouest »



Ferry T. et al. Viruses 2021

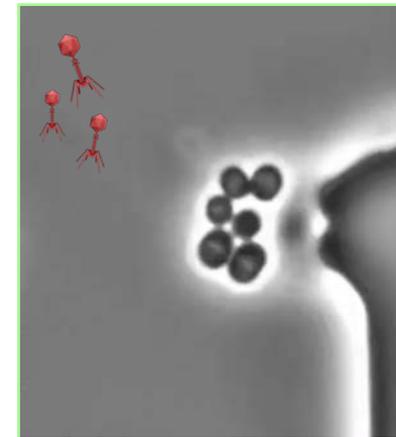


THE ORIGINAL BACTERIOPHAGES prepared by Laboratoire du Bacteriophage, Paris (under the scientific direction of Professor d'Hérelle) are now available in the following forms:

- BACTE-PYO-PHAGE
- BACTE-STAPHY-PHAGE
- BACTE-INTESTI-PHAGE
- BACTE-COLI-PHAGE

**JAMA** The Journal of the American Medical Association

SOLE U. S. DISTRIBUTORS for the Laboratoire du Bacteriophage, Paris ANGLO-FRENCH DRUG CO. (U.S.A.) Inc. 1270 BROADWAY NEW YORK, N. Y.



*S. aureus* being lysed by the Sa2 phage

Bacterial DNA appeared in green

Courtesy Pascal Maguin  
Luciano Marraffini Lab  
THE ROCKEFELLER UNIVERSITY

# Une thérapie, « non traditionnelle »

T. FERRY



KEEP  
CALM  
AND USE

PHARMACEUTICAL  
GRADE  
PHAGES



**NOT AUTHORIZED**



## Elected Executive Committee:

Jean-Paul Pirnay, **Belgium**



Ran Nir-Paz, **Israël**



Tristan Ferry, **France**



Shawna Mc Callin, **Switzerland**

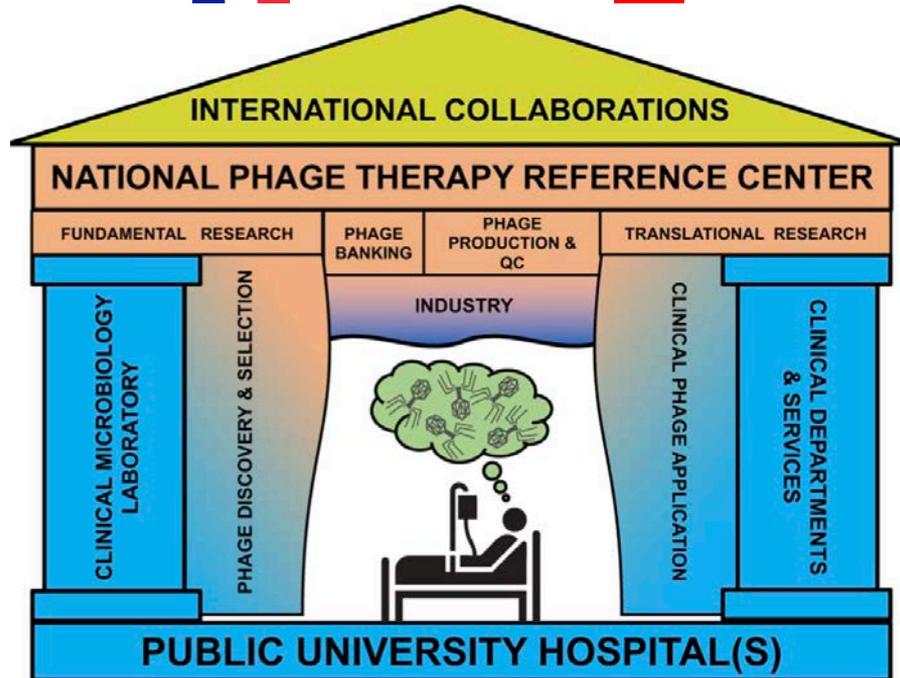


Zuzanna Drulis-kawa, **Poland**



# Recent progress toward the implementation of phage therapy in Western medicine

Jean-Paul Pirnay<sup>1,†</sup>, Tristan Ferry<sup>2,3,†</sup> and Grégory Resch<sup>4,\*†</sup>



*Microbiology Reviews*  
2021

**THE MYTHOLOGY  
OF PHAGE THERAPY**



T. FERRY

**vs.**

**EBM**

Clinical  
Trials



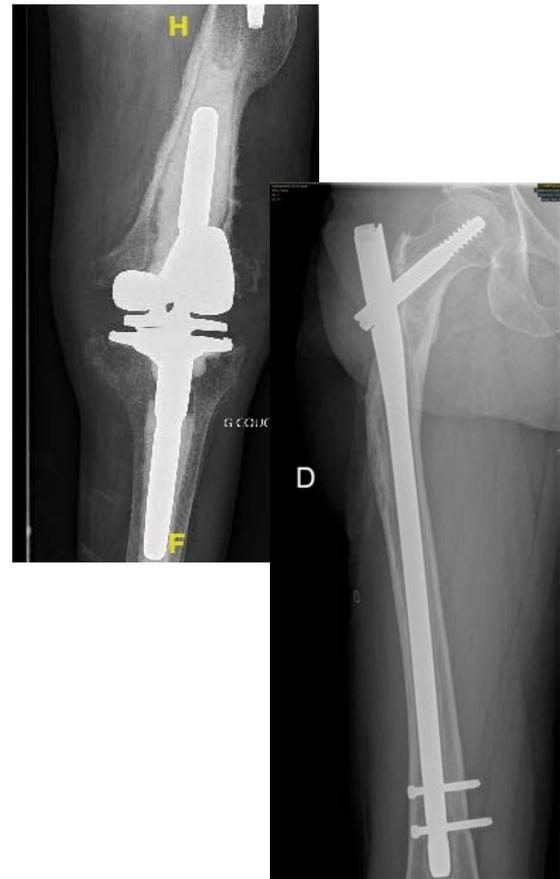
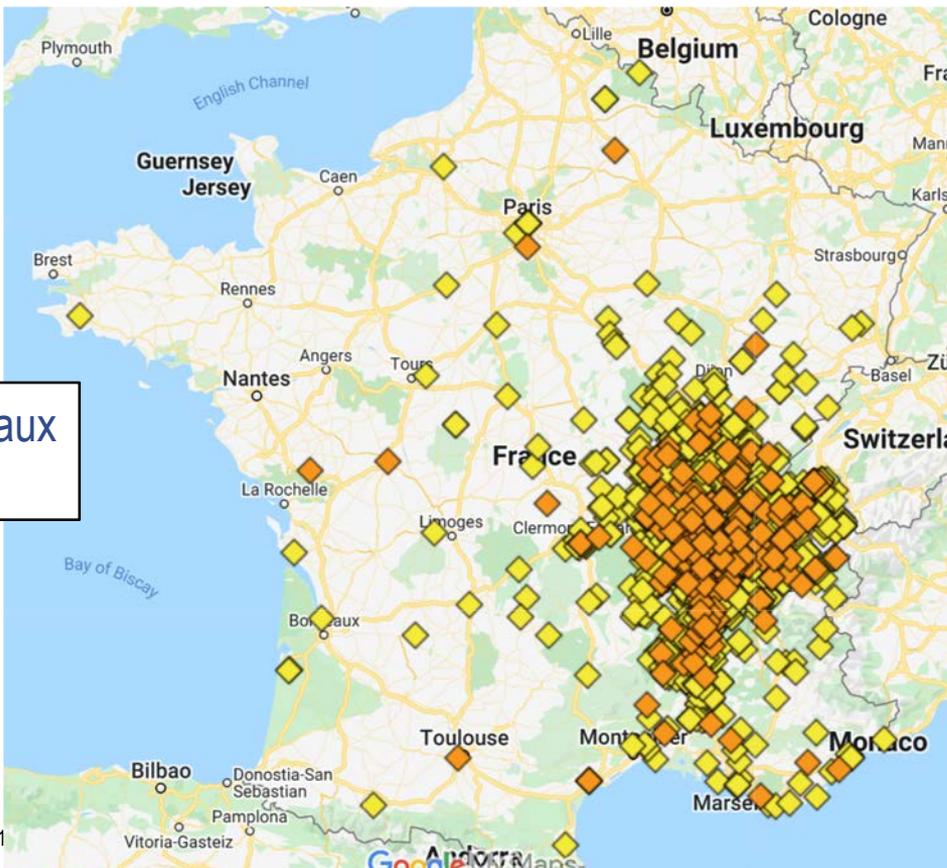
T. FERRY



500-700 nouveaux  
patients par an

-  2014-2020
-  2021

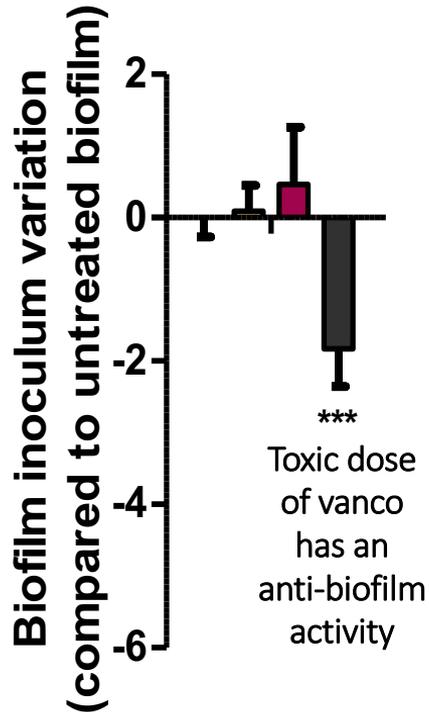
 23<sup>es</sup> JNI, Bordeaux du 15 au 1



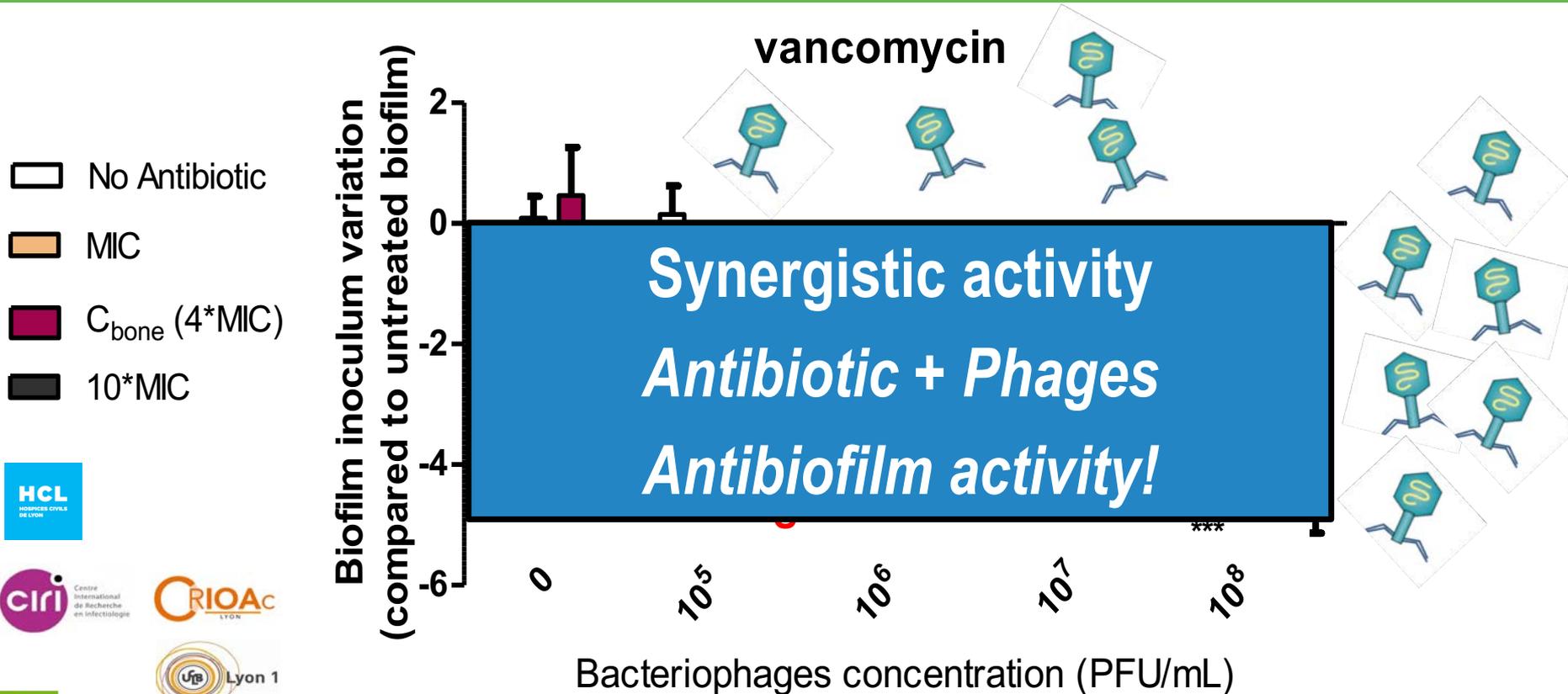
# Les bactériophages ont une activité anti-biofilm

vancomycin

- No Antibiotic
- MIC
- C<sub>bone</sub> (4\*MIC)
- 10\*MIC



# Les bactériophages ont une activité anti-biofilm



# Un centre de phagothérapie intégré au CRIOAc Lyon

**CM** **I** CLINICAL  
MICROBIOLOGY  
AND INFECTION

**ESCMID** EUROPEAN SOCIETY  
OF CLINICAL MICROBIOLOGY  
AND INFECTIOUS DISEASES

LETTER TO THE EDITOR | [VOLUME 28, ISSUE 1, P145-146, JANUARY 01, 2022](#)

## Implementation of a complex bone and joint infection phage therapy centre in France: lessons to be learned after 4 years' experience

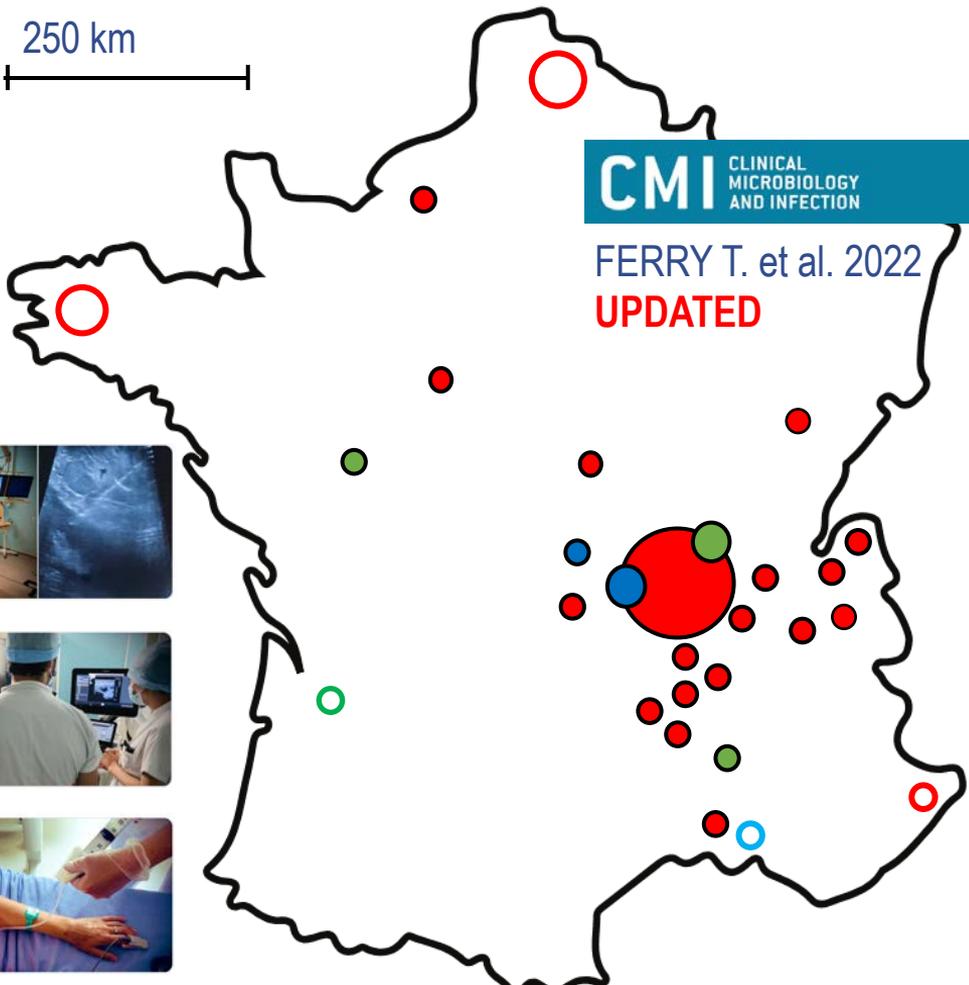
[Tristan Ferry](#)   • [Camille Kolenda](#) • [Thomas Briot](#) • ... [Frédéric Laurent](#) •

on behalf of the [Lyon BJI study group](#) <sup>†</sup> • [PHAGEinLYON Study Group](#) <sup>†</sup> • [Show all authors](#) • [Show footnotes](#)

Published: October 04, 2021 • DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.09.027>

# Implementation of a Phage Therapy Center in a CRIOAc

250 km



PHAGEinLYON



**40 patients in Lyon since 2017**  
75% of the whole treated patients in France

- 37 with phages from 
- 3 with phages from 
- 33 **BJI** (inclusion 29 **PJI**)
- 4 **endocarditis/vascular graft**
- 3 **lung infections**  
(VAP+bacteremia, pneumonia in lung graft bronchiectasia, cystic fibrosis exacerbation)

**+ 8 patients managed outside Lyon**  
(including one in Sweden)



# Premiers cas cliniques traités en 2017, publiés

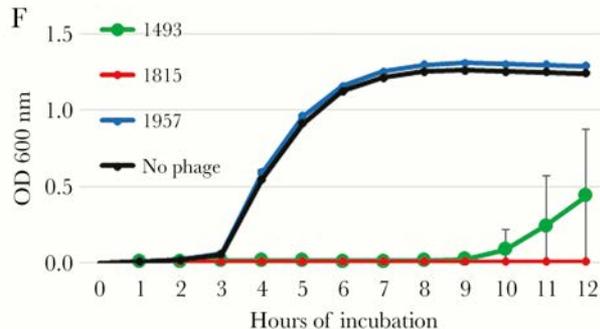
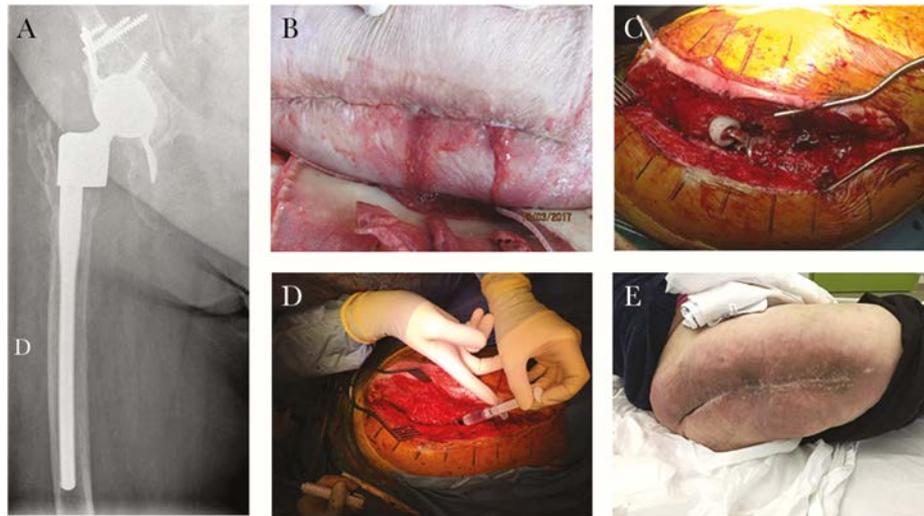
Open Forum Infectious Diseases

BRIEF REPORT



Salvage Debridement, Antibiotics and Implant Retention (“DAIR”) With Local Injection of a Selected Cocktail of Bacteriophages: Is It an Option for an Elderly Patient With Relapsing *Staphylococcus aureus* Prosthetic-Joint Infection?

Ferry T. 2018 *Open Forum Infectious Diseases*



# Premiers cas cliniques traités en 2017, publiés

Open Forum Infectious Diseases

BRIEF REPORT



Salvage Debridement, Antibiotics and Implant Retention (“DAIR”) With Local Injection of a Selected Cocktail of Bacteriophages: Is It an Option for an Elderly Patient With Relapsing *Staphylococcus aureus* Prosthetic-Joint Infection?

Ferry T. 2018 *Open Forum Infectious Diseases*

**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, Thomas Perpoint, Joseph Chateau, Charlotte Petitjean, Jérôme Josse, Christian Chidiac, Guillaume L'hostis, Gilles Leboucher, ... [Show more](#)

*Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 73, Issue 10, 1 October 2018, Pages 2901–2903,



PHAGE<sup>in</sup>LYON



Under the supervision of

**ansm**

Agence nationale de sécurité du médicament  
et des produits de santé

French Health Authority





viruses

Lyon BJI  
study group



PHAGEinLYON



Review

# Past and Future of Phage Therapy and Phage-Derived Proteins in Patients with Bone and Joint Infections

REVIEW ARTICLE

OPEN ACCESS

Tristan Ferry  
Jérôme Josse  
Frédéric Laurent  
on behalf of

## Medical innovations to maintain the function in patients with chronic PJI for whom explantation is not desirable: a pathophysiology-, multidisciplinary-, and experience-based approach

Tristan Ferry<sup>1,2,3,4,\*</sup>, Cécile Batailler<sup>2,3,5</sup>, Sophie Brosset<sup>2,3,6</sup>, Camille Kolenda<sup>2,3,4,7</sup>,  
Sylvain Goutelle<sup>2,3,8,9</sup>, Elliot Sappey-Marinier<sup>2,3,5</sup>, Jérôme Josse<sup>2,3,4,7</sup>, Frédéric Laurent<sup>2,3,4,7</sup>,  
Sébastien Lustig<sup>2,3,5</sup>, On Behalf of the Lyon BJI Study Group,<sup>a</sup>

Virologie

une  
infection ostéoarticulaire : historique, fondements,  
faisabilité et perspectives en France

*Phage therapy in bone and joint infection: history, rationale, feasibility and perspectives in France*

## Case Report: Arthroscopic “Debridement Antibiotics and Implant Retention” With Local Injection of Personalized Phage Therapy to Salvage a Relapsing *Pseudomonas Aeruginosa* Prosthetic Knee Infection

Tristan Ferry<sup>1,2,3,4\*</sup>, Camille Kolenda<sup>2,3,4,5</sup>, Cécile Batailler<sup>2,3,6</sup>, Romain Gaillard<sup>3,6</sup>, Claude-Alexandre Gustave<sup>2,3,4,5</sup>, Sébastien Lustig<sup>2,3,6</sup>, Cindy Fevre<sup>7</sup>, Charlotte Petitjean<sup>7</sup>, Gilles Leboucher<sup>8</sup>, Frédéric Laurent<sup>2,3,4,5</sup> and the Lyon BJI Study group

3,743  
TOTAL VIEWS



Open Forum Infectious Diseases

BRIEF REPORT

VIEWS

3,770

Salvage Debridement, Antibiotics and Implant Retention (“DAIR”) With Local Injection of a Selected Cocktail of Bacteriophages: Is It an Option for an Elderly Patient With Relapsing *Staphylococcus aureus* Prosthetic-Joint Infection?

Tristan Ferry,<sup>1,2,3,4</sup> Gilles Leboucher,<sup>5</sup> Cindy Fevre,<sup>6</sup> Yannick Herry,<sup>2,4,7</sup> Anne Conrad,<sup>1,2,3,4</sup> Jérôme Josse,<sup>2,3,4,8</sup> Cécile Batailler,<sup>2,4,7</sup> Christian Chidiac,<sup>1,2,3,4</sup> Mathieu Medina,<sup>8</sup> S. Lustig,<sup>7</sup> and Frédéric Laurent<sup>2,3,4,5</sup>, 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<sup>1,2,3,4\*</sup>, Camille Kolenda<sup>2,3,4,5</sup>, Cécile Batailler<sup>2,3,6</sup>, Claude-Alexandre Gustave<sup>2,3,4,5</sup>, Sébastien Lustig<sup>2,3,6</sup>, Matthieu Malatray<sup>3,6</sup>, Cindy Fevre<sup>7</sup>, Jérôme Josse<sup>2,3,4,5</sup>, Charlotte Petitjean<sup>7</sup>, Christian Chidiac<sup>1,2,3,4</sup>, Gilles Leboucher<sup>8</sup> and Frédéric Laurent<sup>2,3,4,5</sup> on behalf of the Lyon BJI Study group

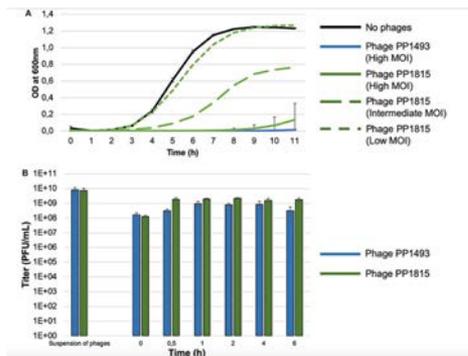
5,711  
TOTAL VIEWS



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

Tristan Ferry<sup>1,2,3,4\*</sup>, Cécile Batailler<sup>2,3,5</sup>, Charlotte Petitjean<sup>6</sup>, Joseph Chateau<sup>7</sup>, Cindy Fevre<sup>6</sup>, Emmanuel Forestier<sup>6</sup>, Sophie Brosset<sup>7</sup>, Gilles Leboucher<sup>9</sup>, Camille Kolenda<sup>2,3,4,10</sup>, Frédéric Laurent<sup>2,3,4,10</sup> and Sébastien Lustig<sup>2,3,5</sup> on behalf of the Lyon BJI Study Group

4,970  
TOTAL VIEWS



*J Antimicrob Chemother* 2018; **73**: 2901–2903  
doi:10.1093/jac/dky263  
Advance Access publication 27 July 2018

## 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<sup>1–4\*</sup>, Fabien Boucher<sup>1,4,5</sup>, Cindy Fevre<sup>6</sup>, Thomas Perpoint<sup>1,4</sup>, Joseph Chateau<sup>1,2,4,5</sup>, Charlotte Petitjean<sup>6</sup>, Jérôme Josse<sup>2–4,7</sup>, Christian Chidiac<sup>1,2–4</sup>, Guillaume L’hostis<sup>6</sup>, Gilles Leboucher<sup>8</sup> and Frédéric Laurent<sup>2–4,7</sup> on behalf of the Lyon Bone and Joint Infection Study Group<sup>†</sup>

CITATIONS



VIEWS



ALTMETRIC



More metrics information

# Série de cas procédure HCL « PhagoDAIR »

## Phage Therapy as Adjuvant to Conservative Surgery and Antibiotics to Salvage Patients With Relapsing *S. aureus* Prosthetic Knee Infection

5,711  
TOTAL VIEWS

Am score 78

Tristan Ferry<sup>1,2,3,4\*</sup>, Camille Kolenda<sup>2,3,4,5</sup>, Cécile Batailler<sup>2,3,6</sup>,  
Claude-Alexandre Gustave<sup>2,3,4,5</sup>, Sébastien Lustig<sup>2,3,6</sup>, Matthieu Malatray<sup>3,6</sup>, Cindy Fevre<sup>7</sup>,  
Jérôme Josse<sup>2,3,4,5</sup>, Charlotte Petitjean<sup>7</sup>, Christian Chidiac<sup>1,2,3,4</sup>, Gilles Leboucher<sup>8</sup> and  
Frédéric Laurent<sup>2,3,4,5</sup> on behalf of the Lyon BJI Study group

 frontiers  
in Medicine

**#PhagoDAIR**

**Debridement Antibiotics and Implant Retention**

CASE REPORT  
published: 16 November 2020  
doi: 10.3389/fmed.2020.570572



# Cas clinique



80-year-old man

**Relapsing *S. aureus* prosthetic left knee infection (past revision)**

Failure

Complex orthopaedic situation with past femoral fracture

Impossible to walk (painful knee)





Septic  
arthritis

Fistula and  
purulent discharge



# “PhagoDAIR”



One shot peroperative phage application after “DAIR”



PHAGE*in*LYON



# Cas clinique

## Post-operative antibiotics:

Daptomycin + Rifampin

## At day 4 (only MSSA in all intraoperative samples):

Levofloxacin + Rifampin

## Then:

Cefalexin as suppressive antimicrobial therapy





Favorable outcome  
at 2 years



*"The bacteriophages saved my life, he insists. I never thought one day to walk again. And to say that doctors were talking about cutting my leg off!"* R.N.



PHAGEinLYON





**Favorable outcome  
at 1 year**







**Favorable outcome  
at 1 year**



# Un lien entre l'exposition et le succès clinique ?

30 months after the PhagoDAIR procedure  
Under cefalexin as suppressive therapy



	<i>Staphylococcus aureus</i> CMI (mg/l)
Pénicilline G	R
Oxacilline	S
Kanamycine	S
Gentamicine	S
Tobramycine	S
Erythromycine	S
Lincomycine	S
Pristinamycine	S
Tétracycline	S
Ofloxacin	S
Cotrimoxazole	S
Nitrofurantoïne	S
Rifampicine	S
Fosfomycine	S
Acide Fusidique	S
Vancomycine	S
Teicoplanine	S
Linézolide	S

# Un lien entre l'exposition et le succès clinique ?



# Un lien entre l'e

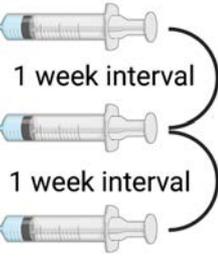
# uccès clinique ?



Cefalexin PO  
500 mg tid

PHAGE<sup>in</sup>LYON

Doxycycline PO  
100 mg qd

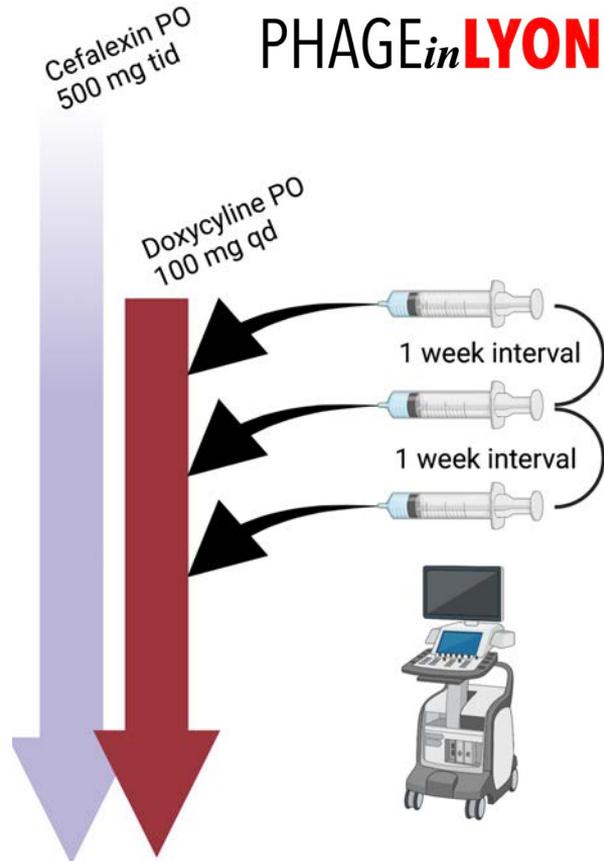


1 week interval

1 week interval



# Un lien entre l'exposition et le succès clinique ?



# PhagoDAIR I

Etude pilote, multicentrique, randomisée, non-comparative, en double aveugle de la **phagothérapie** dans le traitement des patients présentant une infection de prothèse de la hanche ou du genou due à *Staphylococcus aureus*, associé à un DAIR et une antibiothérapie d'attaque puis suppressives

# Statut Réglementaire

- **France**

- Autorisation Initiale ANSM le 20/12/2021
- Avis favorable Initial du CPP le 04/02/2022
  - Amendement 1 substantiel (addendum IB, ajout de centres, clarification du protocole) – Avis favorable du CPP le 09/03/2022 et autorisation de l'ANSM le 13/04/2022
  - Amendement 2 substantiel (ajout de centre) - Avis favorable du CPP le 17/05/2022

- **Espagne**

- Soumission Initiale le 29/03/2022 à l'AEMPS et au Comité d'Ethique. Autorisation initiale attendue le 15/06/2022.

# Les Centres Français



CH Tourcoing / CHU de Lille  
Pr Eric SENNEVILLE

DHGCSS - Paris  
Dr Valérie Zeller

Hôpital Ambroise Paré - Boulogne  
Pr Thomas BAUER

Pitié-Salpêtrière - Paris  
Dr Alexandre BLEIBTREU

CHU Brest  
Pr Séverine ANSART

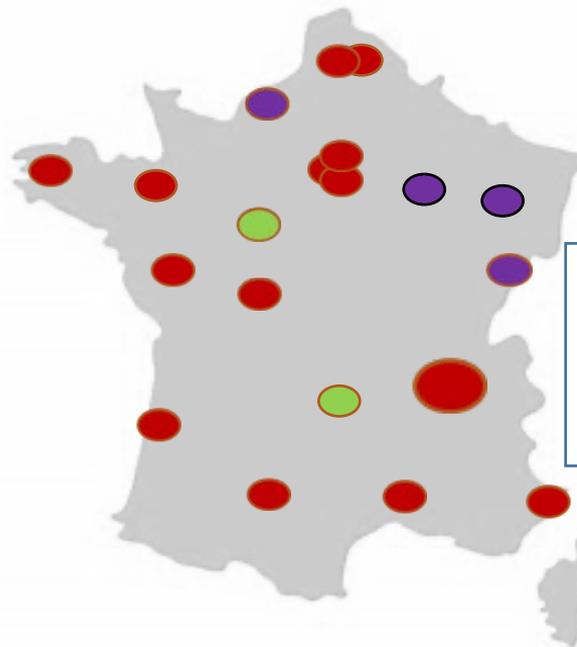
CHU Rennes  
Dr Solène PATRAT-DELON

CHU de Nantes  
Pr Christophe NICH

CHU Poitiers  
Dr Gwenael LE MOAL

CHU Bordeaux  
Dr Frédéric DAUCHY

CHU Toulouse  
Pr Pierre DELOBEL



Centre coordinateur  
Hospices Civils Lyon  
Pr Tristan FERRY



CHU Nice  
Dr. Johan COURJON

CHU de Nîmes  
Dr Paul LOUBET

● 14 Centres approuvés CPP

● 2 Centres en qualification

● 4 Centres en faisabilité

# Les Centres Espagnols



**Dr Alex Soriano  
Barcelone**

**Dr Maria Dolores Del Toro  
Séville**

**Dr Jaime Lora-Tamayo  
Madrid**

# Méthodologie de l'étude

- **Etude pilote**
  - Peu de données et variabilité des données sur le contrôle de l'infection dans cette indication
  - Aucune donnée d'efficacité de la phagothérapie dans cette indication
  
- **Etude non comparative dont les résultats permettront d'élaborer des hypothèses pour le design de futures études d'efficacité en phase III**

# Objectif Principal

Chez les patients présentant une Infection de Prothèse Articulaire du genou ou de la hanche à *S. aureus* >3 mois après l'arthroplastie, avec l'indication DAIR + antibiothérapie d'attaque, puis antibiothérapie suppressive :

- Estimer le **taux de contrôle clinique** de l'infection due au ***Staphylococcus aureus*** à la visite **Semaine 12 ± 2** de deux schémas :
  - **DAIR combinés à l'administration :**
    - d'une solution de bactériophage(s) actif(s) et NaCl 0,9%  
OU
    - d'une solution de NaCl 0,9%
  - **Puis antibiothérapie d'attaque, puis antibiothérapie suppressive**

# Critère Principal d'Evaluation

Le contrôle clinique de l'infection à la semaine 12 $\pm$ 2 est défini par :

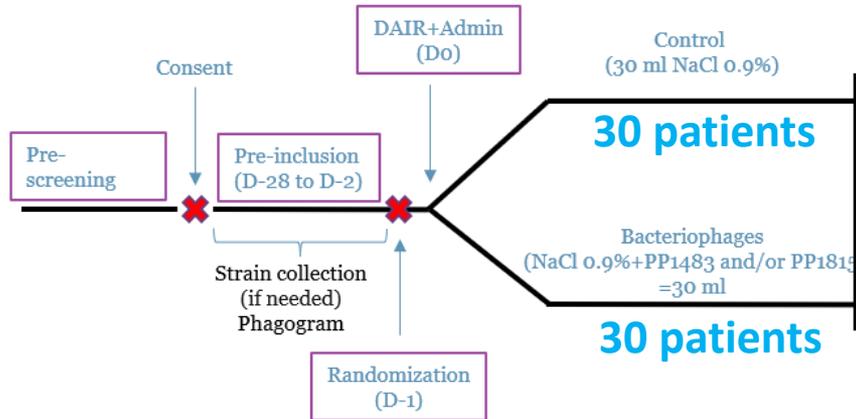
- Pas de fièvre (définie par une température inférieure à 38° C) attribuable à l'infection de la prothèse
- Pas de récurrence ou d'aggravation de la douleur (EVA à Week 12 < EVA avant le DAIR)
- Pas de récurrence ou d'aggravation de l'épanchement de l'articulation
- Pas d'aspect anormal de la cicatrice comme un érythème ou un écoulement anormal, ou une fistule, ou une inflammation ou une nécrose locale ou une non fermeture

et aucune nouvelle intervention chirurgicale avant la semaine 12 $\pm$ 2 n'est programmée

et pas de *S. aureus* détecté dans le liquide articulaire en cas de ponction réalisée pour suspicion d'échec avant la semaine 12 $\pm$ 2.

# Design de l'étude

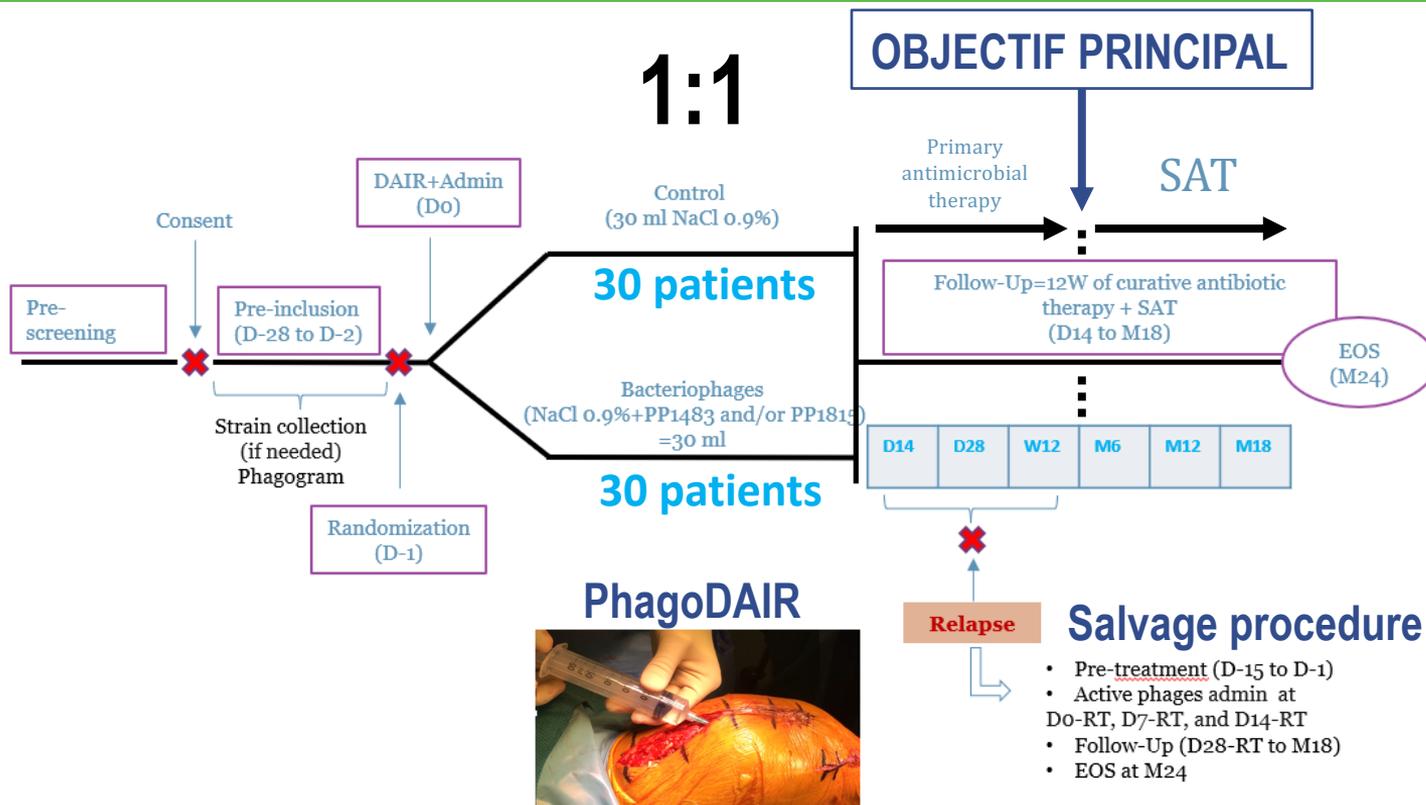
1:1



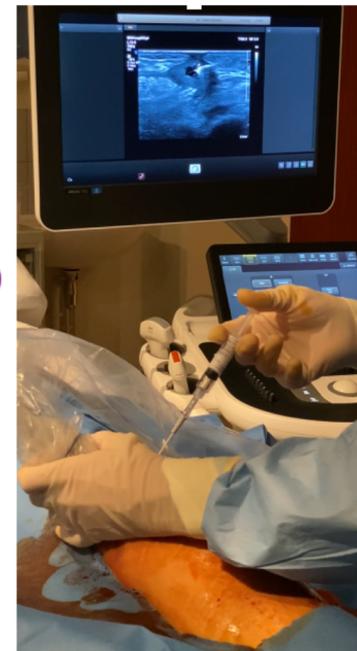
PhagoDAIR



# Design de l'étude



## Salvage procedure



SAT: Suppressive antimicrobial therapy

# Traitement lors du 'DAIR'

Bras	Voie d'administration	Dose et présentation	Bras de Traitement	Traitement de Référence + Antibiothérapie suppressive (SAT) (voie orale)
Contrôle	Administration directement dans l'articulation à la fin de la procédure DAIR	NaCl 0.9%	D0: DAIR + 30 ml de solution NaCl 0.9% à la fin de la procédure chirurgicale	Au total 12 semaines d'antibiothérapie curative, avec 5 à 15 jours d'administration IV, puis voie orale et en incluant la rifampicine selon les antécédents cliniques du patient, les contre-indications, les interactions médicamenteuses, l'antibiogramme et les recommandations.
Phages		1 ml of de suspension sterile de phage - PP1493 et/ou PP1815 - à $10^{10}$ PFU/ml dans solution tampon (flacon de 3 ml).	D0: DAIR + bacteriophages* actifs dilués dans NaCl 0.9% pour un volume total de 30 ml à la fin de la procédure chirurgicale	+ après 12 semaines d'antibiothérapie curative selon les antécédents cliniques du patient, les contre-indications, les interactions médicamenteuses, l'antibiogramme et les recommandations : cefalexine, cotrimoxazole, cyclines (minocycline ou doxycycline) Cette liste n'est pas exhaustive.



## Protocole d'utilisation des bactériophages lors de la prise en charge conservatrice d'une infection sur prothèse articulaire

Protocole

Version n°01 du 20/12/2021

Codification

**Emetteur :** Centre de Référence des Infections Ostéoarticulaires Complexes (CRIOAc) de Lyon

**Validation :** CLIN HCL

**Destinataire :** Equipes chirurgicales et paramédicales du bloc opératoire, des unités de soins de chirurgie orthopédique et de maladies infectieuses du GH Nord

CONFIDENTIEL

Document confidentiel - Propriété des Hospices Civils de Lyon (Extrait pour Pherecydes Pharma)

En cas d'utilisation, l'accord des HCL est indispensable, et en cas de communication, les HCL devront être mentionnés comme suit : « selon les modalités développées par les Hospices Civils de Lyon dans le cadre du programme PHAGE<sub>in</sub>LYON »

# PHAGE<sub>in</sub>LYON

## 2.1 Administration de phages ou de lysines de phage au cours d'une chirurgie à ciel ouvert (arthrotomie-lavage ; ou DAIR en anglais)

Ce protocole a été mis en place lors de l'utilisation compassionnelle de bactériophages au HCL, (PhagoDAIR), dans le cadre du programme PHAGE<sub>in</sub>LYON.

# Définition de la Rechute

- Signes cliniques d'infection active :
  - Fièvre
  - Récurrence ou aggravation locale de la douleur ou de l'épanchement articulaire
  - Ecoulement anormal ou fistule
  - Aspect anormal de la cicatrice: érythème, inflammation locale, nécrose, non fermeture

# Critères de traitement de secours

- **Signes de rechute avant la semaine 12±2 après le DAIR**
- Présence de *S. aureus* à l'examen direct ou à la culture du liquide articulaire ou ***S. aureus* suspecté d'être responsable de la rechute en l'absence d'autre germe présent dans le liquide articulaire (pas de surinfection)**
- Pas d'indication à une nouvelle chirurgie pour problème mécanique ou pour besoin absolu de recouvrement de la peau et des tissus mous
- **Si rechute sans traitement de secours: le patient sort de l'étude**
- **Si rechute après la semaine 12 : le patient sort de l'étude**

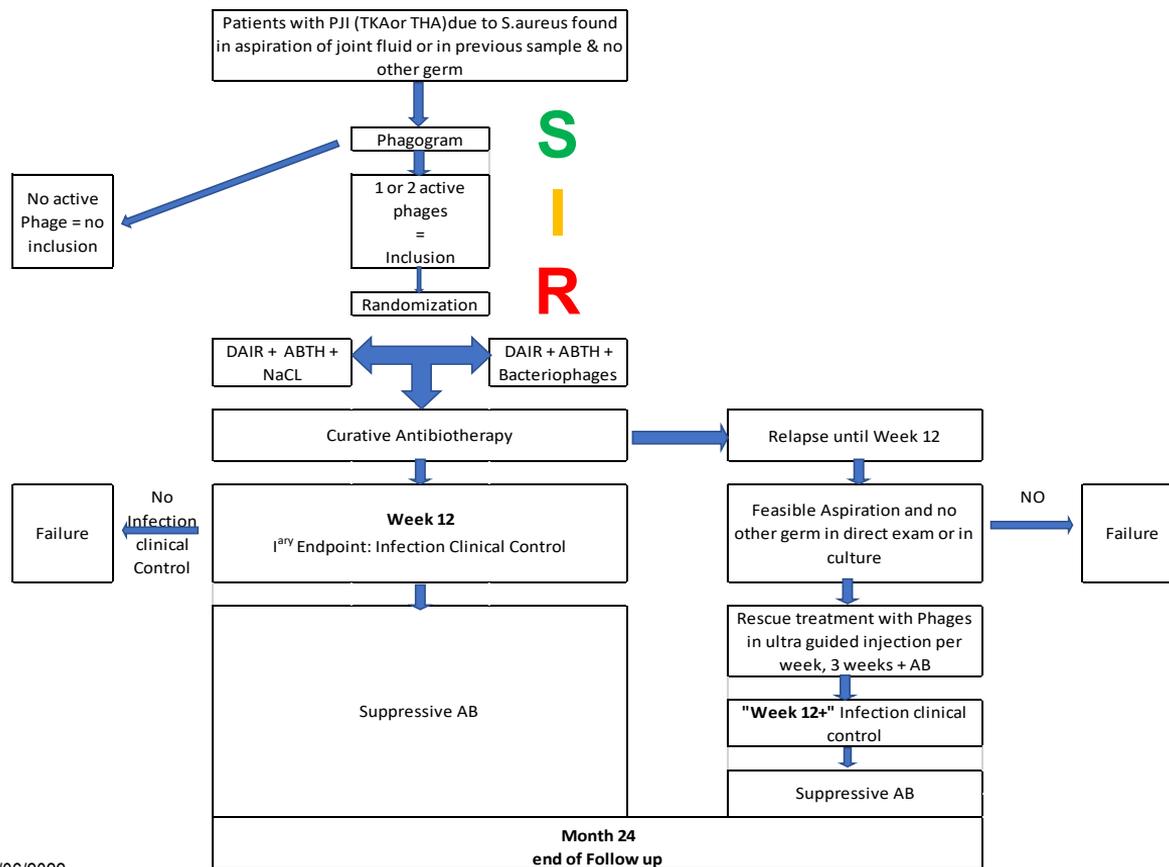
- Evaluer la **tolérance** des deux schémas thérapeutiques pendant toute la durée de l'étude : recueil des EIs, examen clinique et biologie (biochimie , hématologie)
- Décrire **l'activité initiale des phages sur la souche S. aureus** des patients (phagogramme) et **l'évolution clinique** (contrôle de l'infection ou rechute) des patients à la visite de la semaine 12
- Décrire les **patients surinfectés** (autres espèces trouvées dans chaque échantillon opératoire) en terme de contrôle clinique de l'infection à la semaine 12
- Décrire le **profil de la souche S. aureus en cas de rechute** avant la visite de la semaine 12 : antibiogramme et phagogramme
- Décrire la **quantification du S. aureus** dans le liquide articulaire à J0 (tous) et J14 (PTG seulement)

- Décrire la **réponse immunologique dans le sérum** à J0, J2, J4, J14, J28 et S12 (anticorps anti-Phages et IL-6) et **dans le liquide articulaire à J0 et J14** (Anticorps anti-Phages) uniquement pour les patients ayant une arthroplastie totale du genou
- Décrire la **pharmacocinétique des phages anti-S. aureus** dans le sérum (qPCR) et le sang (CFU) à J0, J0-T4h, J2, J4, J14, J28 et S12 et le liquide articulaire à J0 et à J14 seulement pour les patients avec une arthroplastie totale du genou
- Décrire la durée d'hospitalisation
- Décrire la **qualité de vie** des patients à chaque visite (sauf à J14 et J28):  
Questionnaire EQ-5D-5L
- Décrire la **fonction articulaire** à J-1 ou en pré-inclusion, à la semaine 12, au mois 6, au mois 12, au mois 18 et au mois 24: Genou : KOOS 12 ; Hanche : HOOS-12

- Estimer le **taux de contrôle clinique à long terme** aux visites des mois 6, 12, 18 et 24 des deux schémas thérapeutiques
- Décrire **l'évolution de radiologique de la prothèse** à J-1 ou en pré-inclusion, à la semaine 12, au mois 6, au mois 12, au mois 18 et au mois 24
- Estimer le **taux de contrôle clinique de l'infection** due au *S. aureus* à la visite Semaine  $12 \pm 2$  **après le traitement de rechute** et évaluer la tolérance du traitement de rechute chez les patients présentant une rechute due à *S. aureus* avant la visite de la semaine  $12 \pm 2$ , décrire la pharmacocinétique et la réponse immunologique.

- Homme ou femme  $\geq 18$  ans
- **Infection de prothèse du genou ou de la hanche mono-microbienne à *S. aureus*, > 3 mois après l'implantation de la prothèse avec des signes cliniques d'infection et avec l'indication de DAIR, avec fermeture directe et antibiothérapie suppressive**
- *S. aureus* dans les 6 mois avant la randomisation ou en cas de rechute sous antibiothérapie après une procédure chirurgicale DAIR réalisée dans les 6 mois avant la visite de pré-inclusion
- Sans diagnostic pré opératoire de surinfection due à un autre agent pathogène
- Un ou deux bactériophages actifs anti-*S. aureus* lors du phagogramme
- Patient avec une espérance de vie d'au moins 2 ans déterminée par l'investigateur

# Patient Flow Chart de l'étude PhagoDAIR





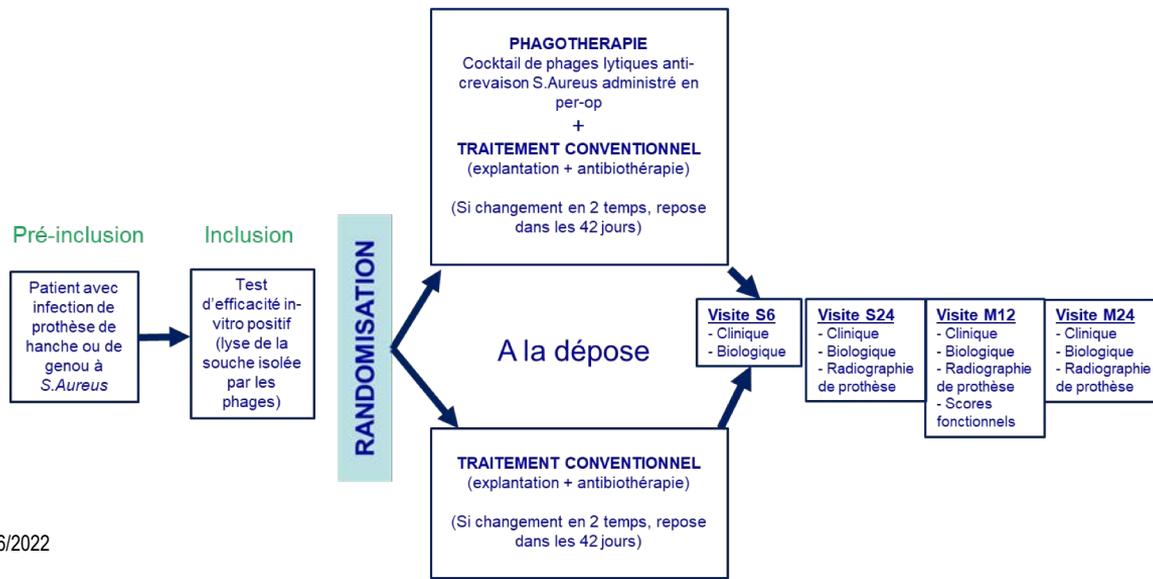
**‘DARE TO DAIR’**

**DARE TO PhagoDAIR**



# Autre étude clinique : PHAGOS

Etude multicentrique de phase 1/2 évaluant la tolérance et l'efficacité de la phagothérapie ajoutée au traitement standard par changement de prothèse et antibiothérapie chez des patients avec une infection de prothèse de hanche ou de genou à *Staphylococcus aureus*



# Conclusion



- **L'histoire de la phagothérapie continue...**
- Expérience et expertise **CRIOAc Lyon** dans les thérapies anti infectieuses non traditionnelles (NTA)
- **PhagoDAIR** : Premier essai thérapeutique dans les infections de prothèse articulaire à *S. aureus*
- **Autorisation d'Accès Compassionnel** (phages ciblant *S. aureus*) par l'ANSM pour l'indication « IOA » en juin 2022 avec Protocole d'Utilisation Thérapeutique (PUT)
- **Possibilité de traitement par phagothérapie pour d'autres indications, nécessité d'une coordination à l'échelle nationale**
- Mise en place d'une **RCP Phagothérapie PHAGE<sub>in</sub>LYON**

# Lyon BJI Study group

## Coordinator: Tristan Ferry

**Infectious Diseases Specialists – Tristan Ferry**, Florent Valour, Thomas Perpoint, Florence Ader, Sandrine Roux, Agathe Becker, Claire Triffault-Fillit, Anne Conrad, Cécile Poudroux, Pierre Chauvelot, Paul Chabert, Johanna Lippman, Evelyne Braun

**Surgeons – Sébastien Lustig**, Elvire Servien, Cécile Batailler, Stanislas Gunst, Axel Schmidt, Elliot Sappey-Marinier, Quentin Ode, Michel-Henry Fessy, Anthony Viste, Jean-Luc Besse, Philippe Chaudier, Lucie Louboutin, Adrien Van Haecke, Marcelle Mercier, Vincent Belgaid, Aram Gazarian, Arnaud Walch, Antoine Bertani, Frédéric Rongieras, Sébastien Martres, Franck Trouillet, Cédric Barrey, Ali Mojallal, Sophie Brosset, Camille Hanriat, Hélène Person, Philippe Céruse, Carine Fuchsmann, Arnaud Gleizal;

**Anesthesiologists** – Frédéric Aubrun, Mikhail Dziadzko, Caroline Macabéo, Dana Patrascu, Audrey Chevreau-Ciliberti;

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

**Imaging** – Fabien Craighero, Loic Boussel, Jean-Baptiste Pialat, Isabelle Morelec;

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

**Clinical research assistant and database manager**– Eugénie Mabrut



## Coordinators: Tristan Ferry and Frédéric Laurent

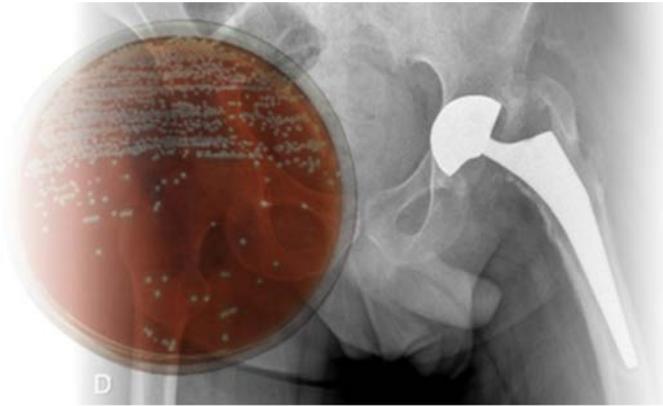
Mathieu Medina, Camille kolenda, Floriane Laumay, Melanie Bonhomme, Leslie Blazere, Tiphaine Legendre, Eline Terrazoni, Fabrice Pirot, Camille Merienne, Samira Filali, Benjamine Lapras, Gilles Leboucher, Thomas Briot.



# Croix-Rousse Hospital



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



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



- Femmes en âge de procréer/Hommes sexuellement actifs avec une partenaire en âge de procréer : engagement à utiliser systématiquement et correctement une méthode de contraception acceptable (contraception orale, transdermique, systémique ou implantaire, dispositifs intra-utérins, diaphragme ou préservatifs) pendant 1 mois après la dernière administration du médicament à l'étude
- Femmes plus en âge de procréer : soit stérilisées chirurgicalement, soit ménopausées au moins 1 an (durée d'aménorrhée d'au moins 12 mois)
- Test de grossesse négatif
- Signer un consentement éclairé écrit avant toute procédure pour l'étude clinique dont le phagogramme
- Couvert par le système d'assurance maladie et/ou conformément aux recommandations de la loi nationale en vigueur relative à la recherche biomédicale.

- **Infection aiguë** de prothèse à *Staphylococcus aureus* (<3 mois après son implantation)
- Autre germe trouvé dans la culture de liquide articulaire
- **Pas de bactériophages actifs** anti-*Staphylococcus aureus* dans les résultats du phagogramme.
- Patients avec un score ASA  $\geq 4$
- Septicémie sévère ou choc septique ou instabilité hémodynamique
- Patient avec une indication de remplacement de prothèse ou d'amputation
- Patients immunodéprimés
- ALAT ou ASAT  $>5x$  ULN, créatinine  $>1.53$  mg/dl chez les hommes et  $>1.24$  mg/dl chez les femmes
- Réactions allergiques connues aux composants des produits phages
- Antécédents médicaux qui, de l'avis de l'investigateur, signifieraient que le patient n'est pas apte à participer à l'étude

- Patient qui, selon le jugement de l'investigateur, est susceptible de ne pas se conformer ou non coopératif à l'étude, ou incapable de coopérer en raison d'un problème de langage, d'un faible développement mental
- Actuellement en période d'exclusion d'une étude précédente Participation concomitante à un autre essai clinique interventionnel
- Patientes enceintes ou allaitantes. Les patientes ne doivent pas être incluses si elles prévoient de devenir enceintes pendant la période de traitement et 1 mois après la dernière administration du médicament à l'étude
- Femmes/Hommes refusant d'utiliser une contraception efficace pendant 1 mois après la dernière administration du médicament à l'étude
- Aucune possibilité de contact en cas d'urgence
- Les mineurs, les personnes privées de liberté par décision judiciaire ou administrative, les personnes recevant des soins psychiatriques et les personnes admises dans un établissement sanitaire ou social, au patient majeur sous protection légale ou incapable de donner son consentement.