

**DESC « Pathologies Infectieuses et Tropicales »
Du 17 au 21 Septembre 2018**



INFECTIOLOGIE.com

Mercredi 19 Septembre – Thématique n° 27 – Recherche en Infectiologie - Ethique

Coordination : T. FERRY, O. BOUCHAUD, G. PIALOUX

Amphithéâtre DIEULAFOY – (Ateliers salles 1502, 1506, 1509, 1511, 1515)

8h30 - 8h35	Recherche en Infectiologie : introduction et généralités – Pré-Test	Pr. Tristan FERRY
8h35– 10h15	Exemple de recherche transversale : les infections ostéoarticulaires	Pr. Tristan FERRY
10h15-10h30	Le RENARCI et le groupe recherche SPILF/CMIT	Marion NORET (Renarci) Pr. Tristan FERRY
10h30-11h00	Discussion et pause	Pr. Tristan FERRY Marion NORET (Renarci)
11h00-11h20	Les différentes sources de financements pour la recherche Clinique	Pr. Tristan FERRY Marion NORET (Renarci)
11h20-11h30	Questionnaire fait au sein du REJIF sur les Master 2 et Thèses	Dr. Adrien LEMAIGNEN
11h30-11h40	Avancées recherche du RéJIF	Dr. Maxime HENTZIEN
11h40 – 11h50	Discussion	Pr. Tristan FERRY, Marion NORET (Renarci) Dr. Adrien LEMAIGNEN Dr. Maxime HENTZIEN
11h50-12h00	Conclusion – Post-Tests	Pr. Tristan FERRY

Exemple de recherche transversale : les infections ostéoarticulaires

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

Service de Maladies Infectieuses et Tropicales
Hôpital de la Croix-Rousse, Hospices Civils de Lyon
Université Claude Bernard Lyon1, Lyon

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

Centre Interrégional Rhône-Alpes Auvergne
de Référence des IOA complexes



La recherche... mais pourquoi ?

- **Publier**


- Diffusion des connaissances
- Confrontation des pratiques
- Validation « scientifique » d'une prise en charge ou de l'efficacité d'un médicament
- Publish... or perish
- Sigaps = MERRI = € !

The logo for SIGAPS, featuring the word "SIGAPS" in a stylized, blue, sans-serif font with a horizontal line underneath.

- **Pour améliorer le pronostic, en disposant de traitements innovants**

La recherche... mais pourquoi ?

- **Publier**

- Diffusion des connaissances
- Confrontation des pratiques
- **Validation « scientifique » d'une prise en charge ou de l'efficacité d'un médicament**
- Publish... or perish
- Sigaps = MERRI = € ! 

- **Pour améliorer le pronostic, en disposant de traitements innovants**

SOIN

Microbiologie

RCP

-IOA

-Endocardite

-Immunodéprimé

-Tuberculose

-etc.

Autres
spécialités

Patient
Problématique
clinique

Epidémiologie

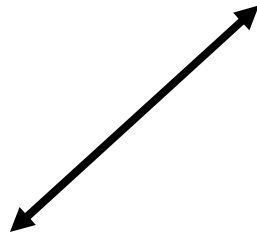
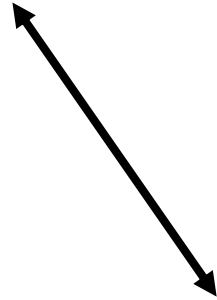
RECHERCHE EN
INFECTIOLOGIE

Microbiologie



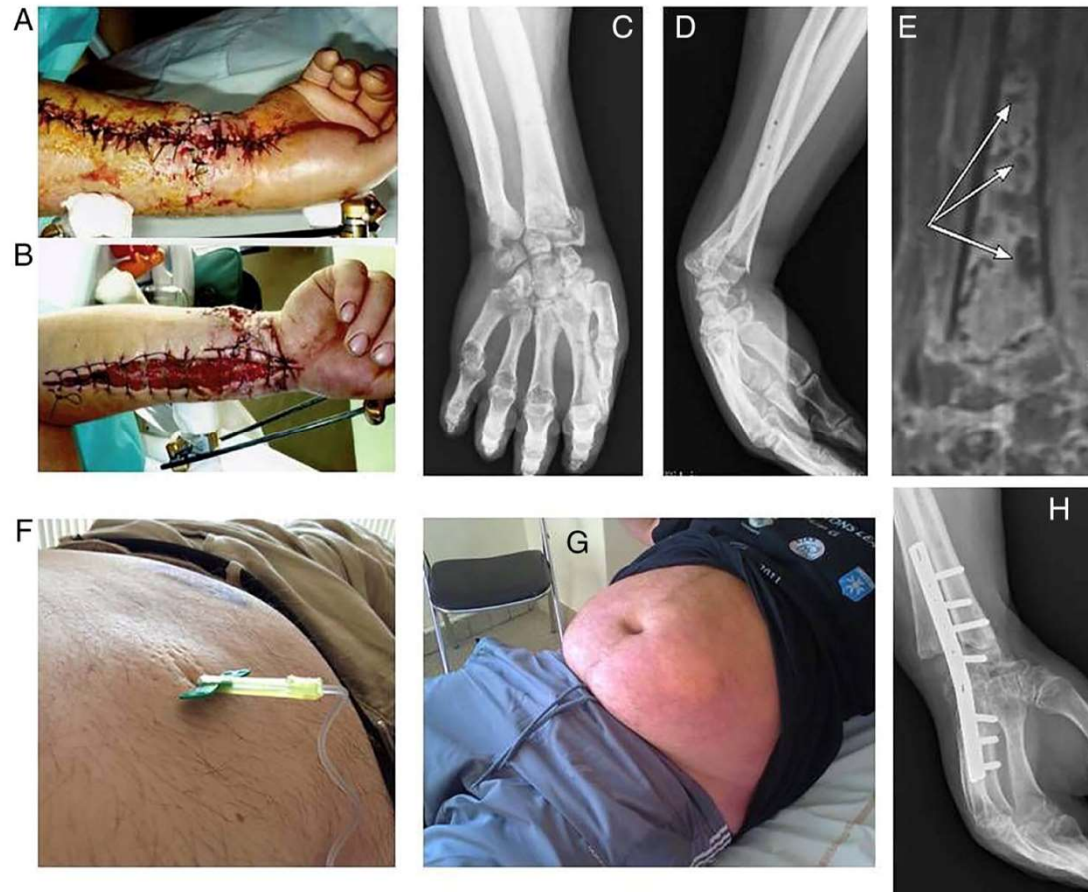
Autres
spécialités

Epidémiologie



Post-traumatic chronic bone and joint infection caused by *Butyricimonas* spp, and treated with high doses of ertapenem administered subcutaneously in a 30-year-old obese man

T Ferry,^{1,2,3} F Laurent,^{1,2,3} P Ragois,⁴ C Chidiac,^{1,2,3} on behalf of the Lyon BJI Study Group



Implant-associated ESBL-*Klebsiella pneumoniae* producing small colony variant bone and joint infection in a healthy 40-year-old man

Cécile Ronde-Oustau,¹ Sébastien Lustig,^{2,3,4} Céline Dupieux,^{3,4,5,6} Tristan Ferry,^{3,4,6,7}
on behalf of the Lyon BJI Study group

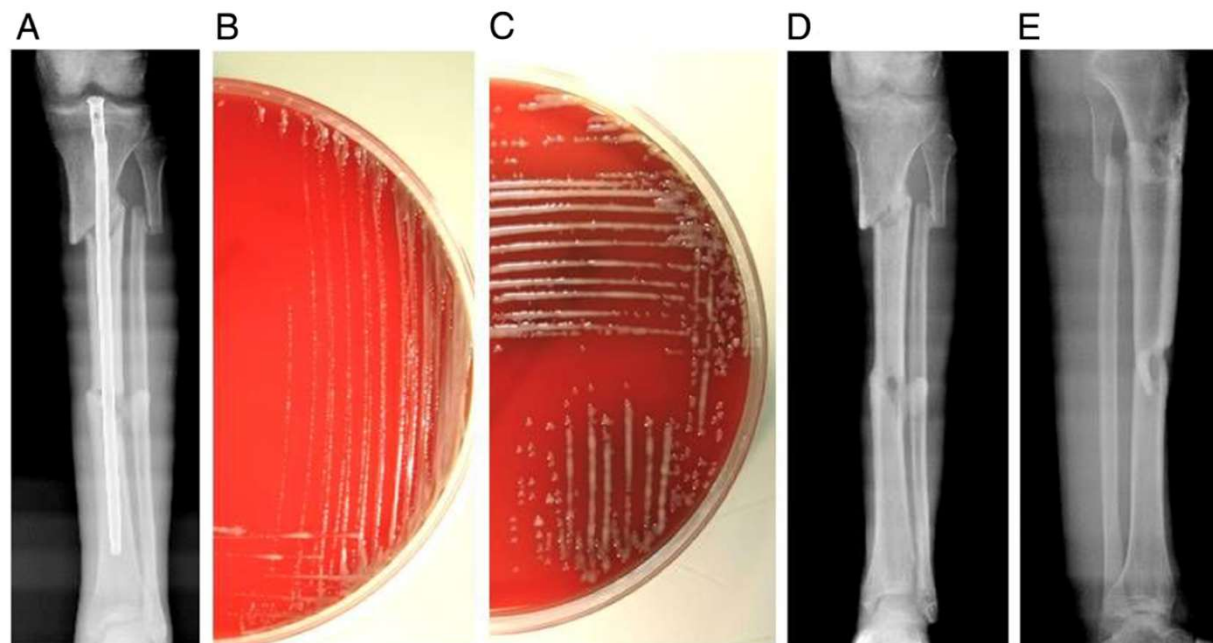


Figure 1 (A) X-ray of the tibia at admission, showing the unconsolidated bifocal fracture and the tibial nail; (B) Pinpoint colonies on blood agar of ESBL *Klebsiella pneumoniae* from peroperative samples corresponding to the SCV phenotype; (C) Classical phenotype on blood agar of the ESBL *K. pneumoniae* from the same peroperative samples; (D) and (E) X-ray of the tibia (face and profile) 6 months after the end of the antimicrobial therapy showing consolidation, in a patient walking without any pain. ESBL, extended-spectrum β -lactamase; SCV, small colony variant.

Reactivation of *Clostridium tertium* bone infection 30 years after the Iran–Iraq war

Emilie Viot,¹ Elvire Servien,^{1,2} Frederic Laurent,^{1,2,3} Tristan Ferry,^{1,2,3} on behalf of the Lyon Bone and Joint Infection Study Group

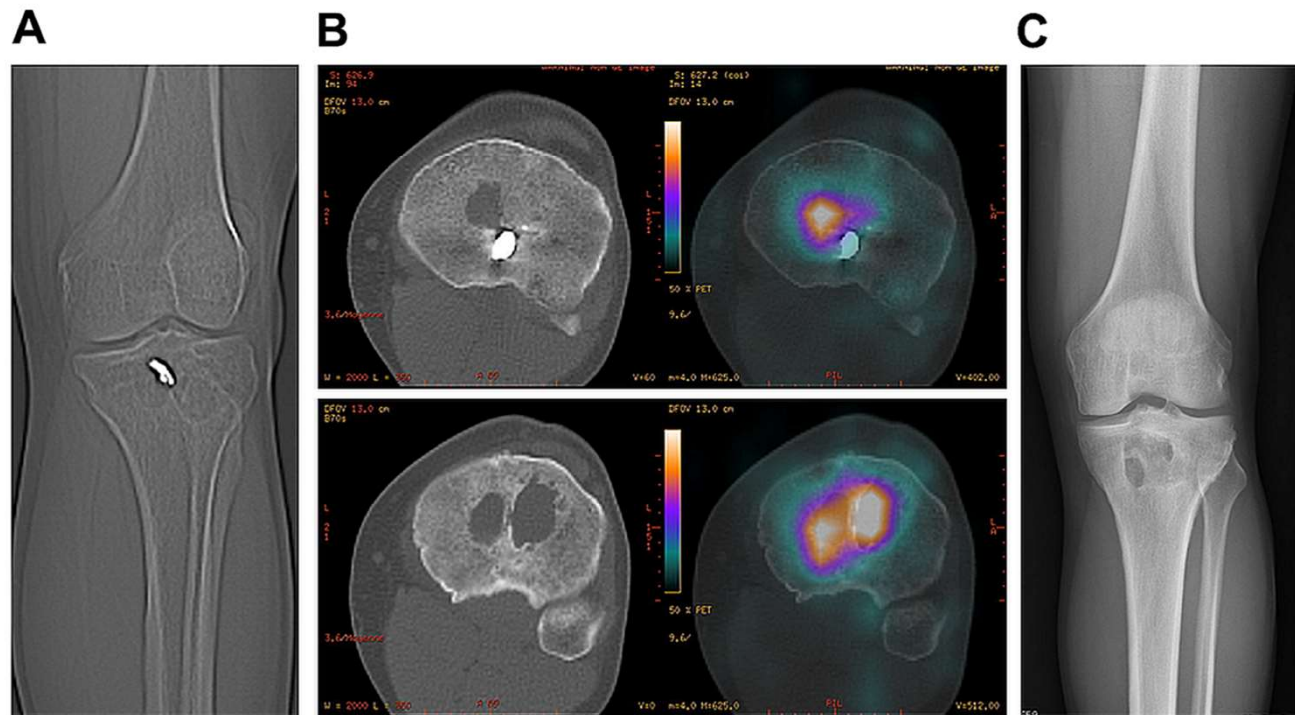


Figure 1 (A) X-ray of the tibia showing the foreign body and the bone lysis. (B) CT scan combined with granulocyte-labelled scintigraphy showing a recruitment of polymorphonuclear cells within the bone lysis. (C) X-ray of the tibia 3 years after the treatment.

Chronic *Propionibacterium acnes* prosthesis joint infection manifesting as a large abscess with gas, without prosthesis loosening

Marjolie Lorillou,^{1,2} Benoit Martha,³ Christian Chidiac,^{1,2,4} Tristan Ferry,^{1,2,4} on behalf of the Lyon Bone and Joint Infection Study Group

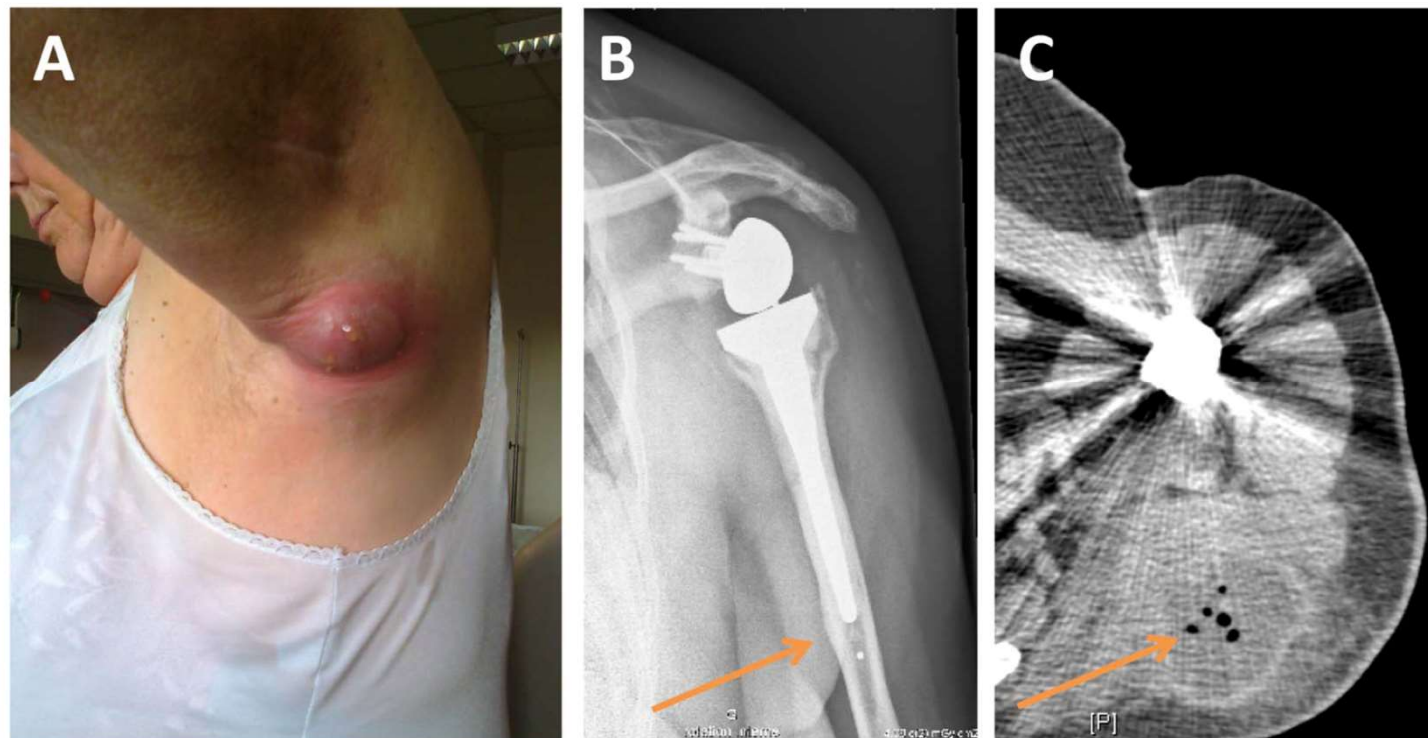


Figure 1 Clinical aspect of the large abscess (A) with distal cortical thickening on X-ray (arrow, B) and gas on CT scan (arrow, C).

Acute generalised exanthematous pustulosis due to pristinamycin

Gaud Catho,¹ Florence Ader,^{1,2,3} Christian Chidiac,^{1,2,3} Tristan Ferry^{1,2,3}

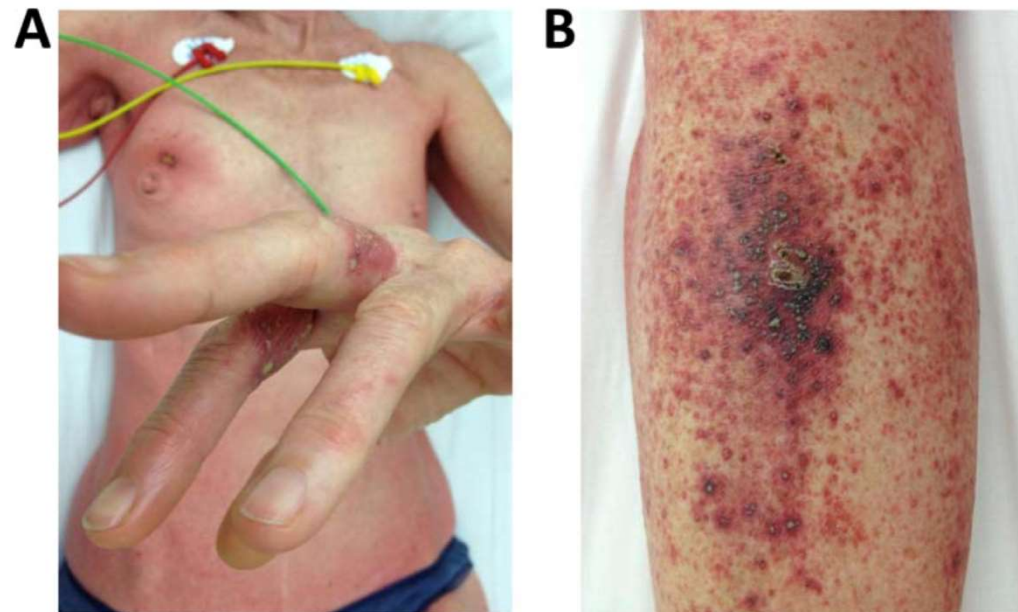


Figure 1 Diffuse eruption with non-follicular superficial pustules localised on the fingers of the left hand (A), and on the anterior face of the right tibia, based on erythematous and purpuric skin (B).

Chronic enterococcal spinal implant infection 6 years after instrumentation of a severe scoliosis in a 22-year-old woman

Emilie Viot,¹ Cédric Barrey,^{1,2} Christian Chidiac,^{1,2,3} Tristan Ferry,^{1,2,3} on behalf of the Lyon Bone and Joint Infection Study group

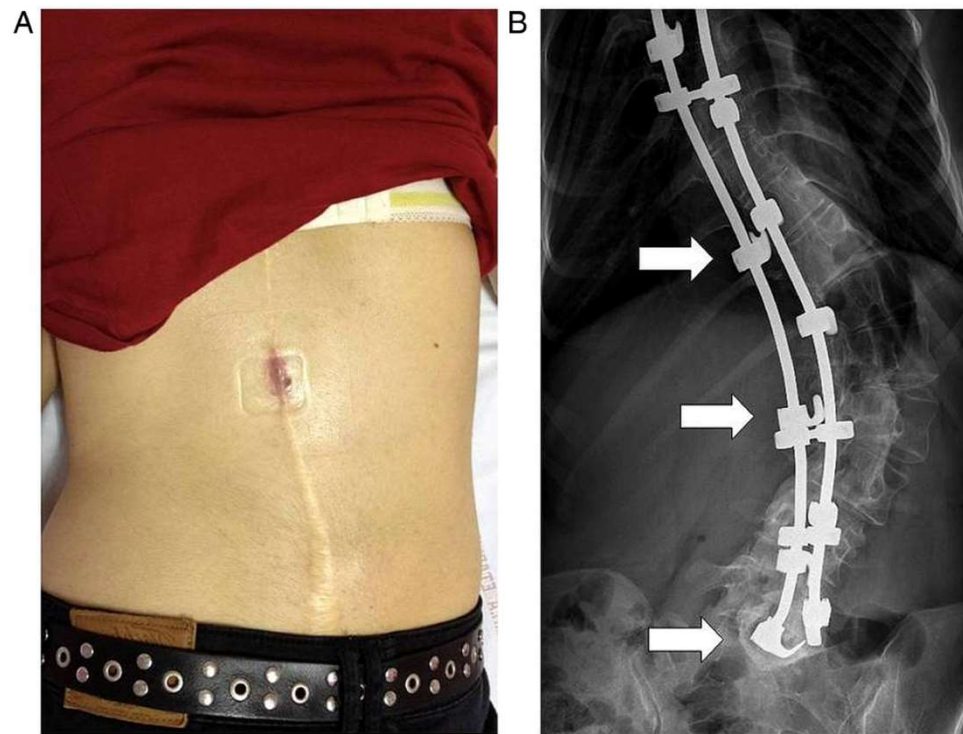
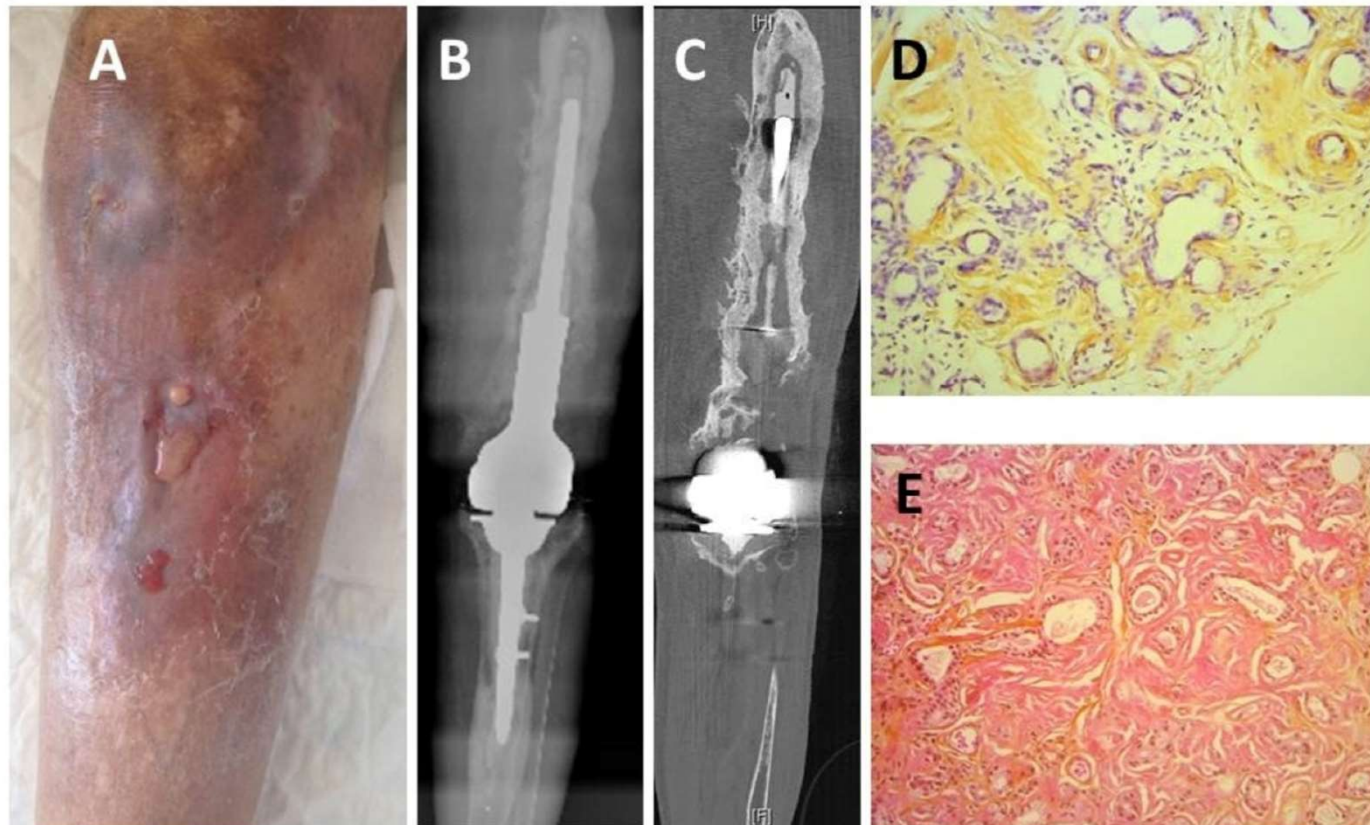


Figure 1 (A) Fistula in the scar on the middle of the back. (B) X-ray showing loss of correction and implant migration implant loosening at L5 (arrows showing hook loosening).

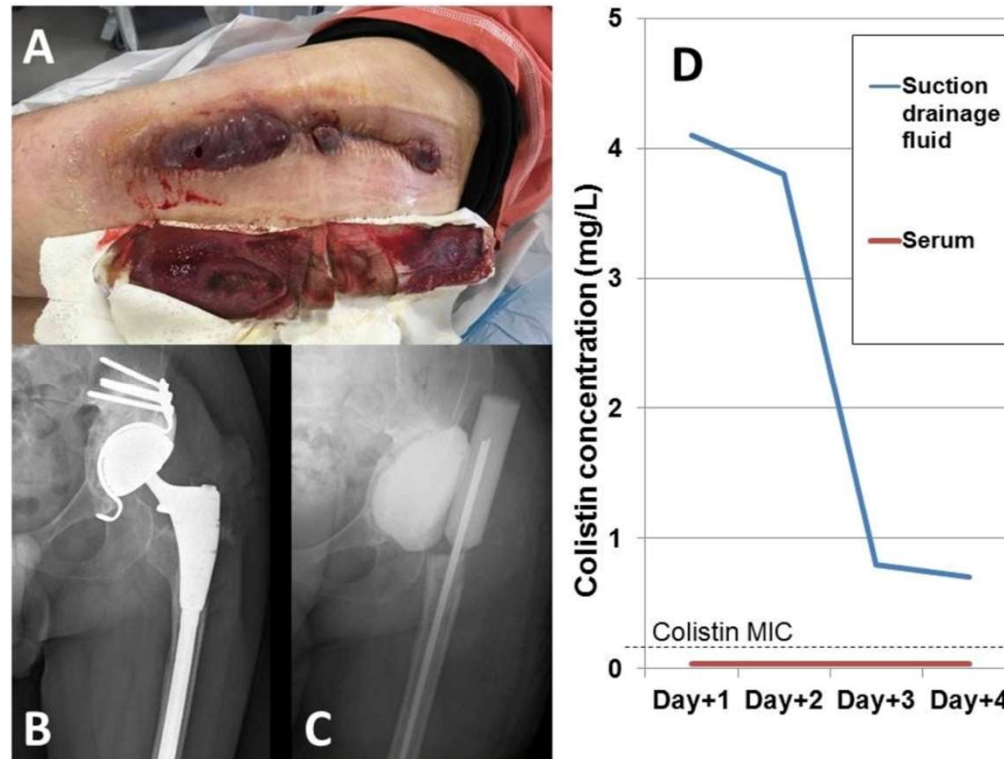
Chronic and severe prosthetic joint infection complicated by amyloid A amyloidosis with renal and bladder impairment

Nicolas Benech,¹ Sebastien Lustig,^{1,2,3,4} Christian Chidiac,^{1,2,4,5} Tristan Ferry,^{1,2,4,5} on behalf of Lyon BJI Study group



Gentamicin–vancomycin–colistin local antibiotherapy in a cement spacer in a 54-year-old haemophilic patient with relapsing plurimicrobial severe prosthetic joint infection

Tristan Ferry,^{1,2,3,4} Romain Desmarchelier,⁵ Sophie Magréault,^{6,7} Florent Valour,^{1,2,3,4} on behalf of the Lyon BJI Study group





Medical Imagery

Daptomycin-induced eosinophilic pneumonia

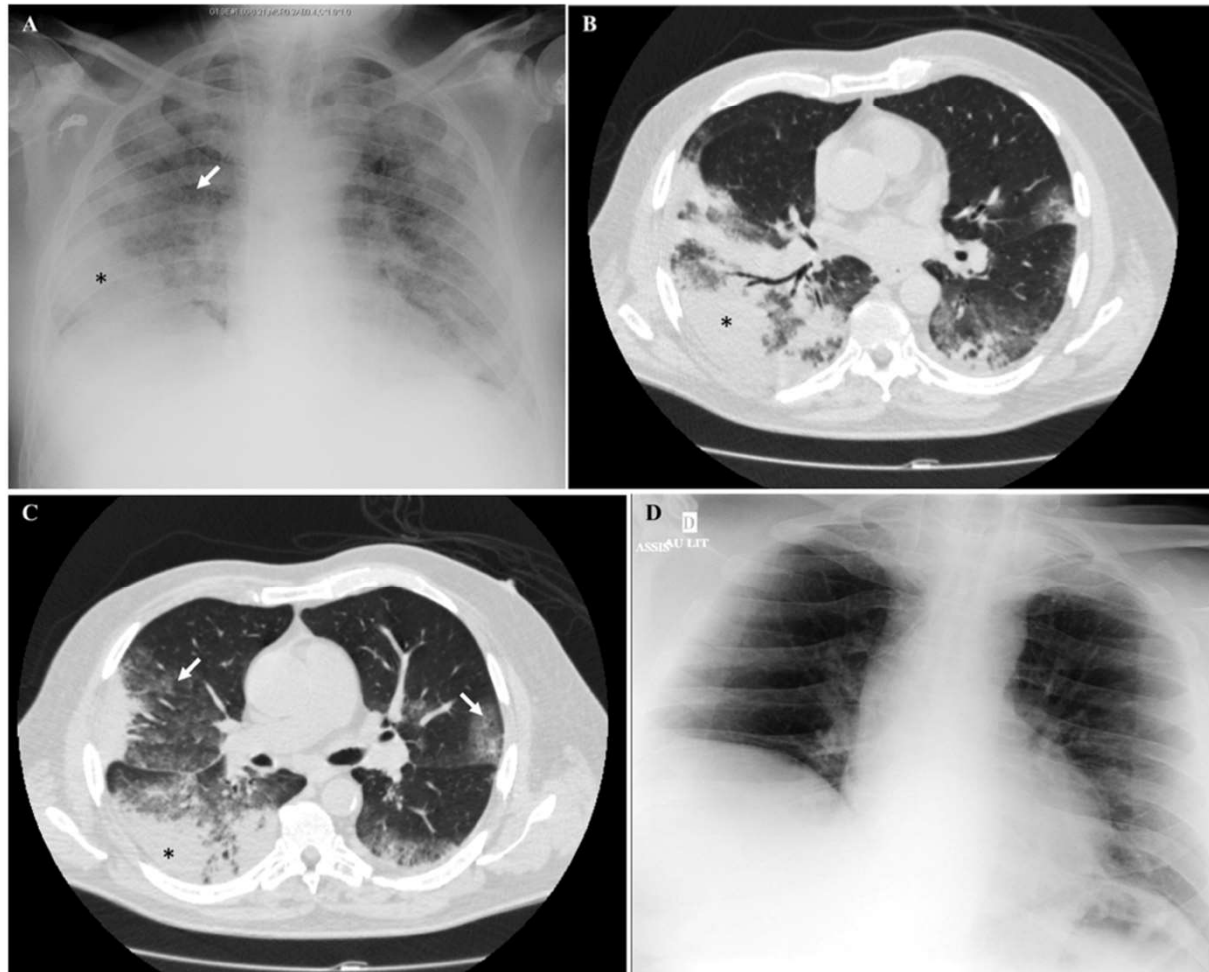


Figure 1. Initial chest X-ray (panel A) and CT scans (panels B and C) showing diffuse alveolar (asterisks) and interstitial (arrows) opacities. A follow-up X-ray showed normalization at 3 weeks after daptomycin cessation (panel D).

RECHERCHE EN INFECTIOLOGIE

Microbiologie

Thèse

Internes

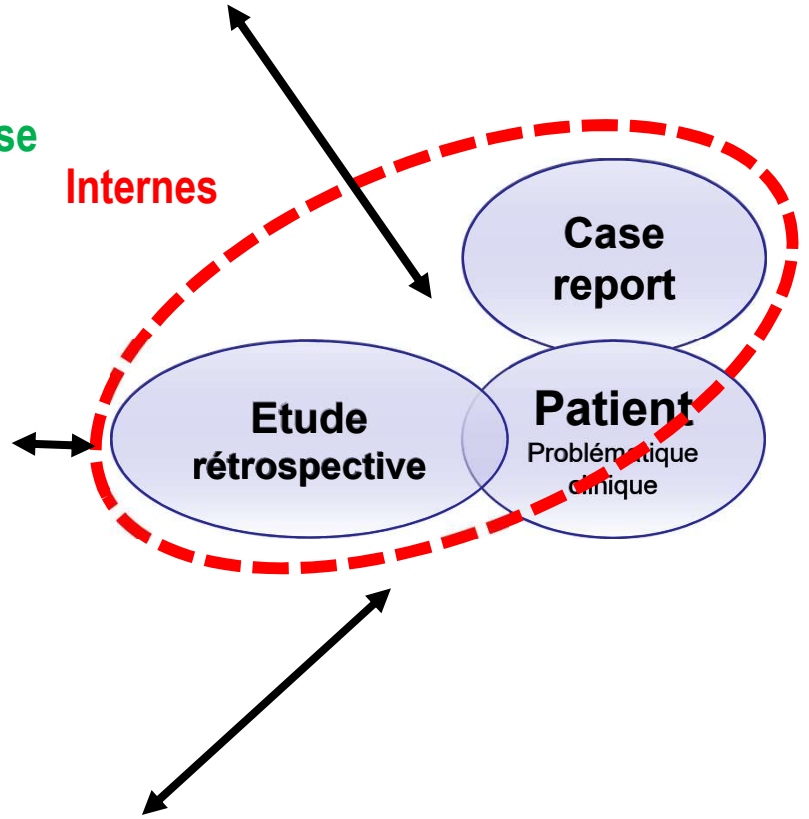
**Case
report**

**Autres
spécialités**

**Etude
rétrospective**

Patient
Problématique
clinique

Epidémiologie





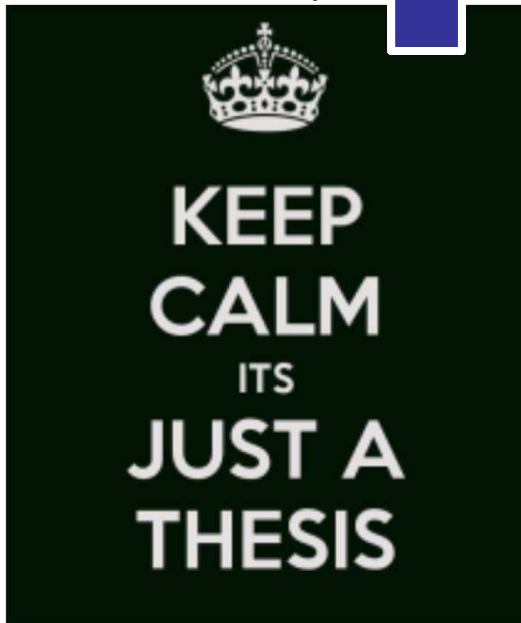
- Temps d'ARC financé (fonctionnement CRIOAc)
- Base de donnée prospective
- Déclarée dans ***ClinicalTrials.gov*** : NCT02817711
- Notice d'info remise à tous les patients
- Constitution d'une base de données comprenant
 - Age
 - Type d'IOA, type de matériel
 - Localisation
 - Début des symptômes (Aigu vs. Chronique)
 - Cliniciens en charge du patient
 - Type de germes en cause



Thèse de Médecine

Anissa Bouaziz « Facteurs de risque d'échec au cours des infections de prothèse articulaire à *S. aureus* » soutenue en 2011

Judith Karsenty « Effets indésirables liés à l'antibiothérapie au cours des arthralgies et condylodiscites: cohorte historique multicentrique dans un service hospitalo-universitaire » soutenue en 2012



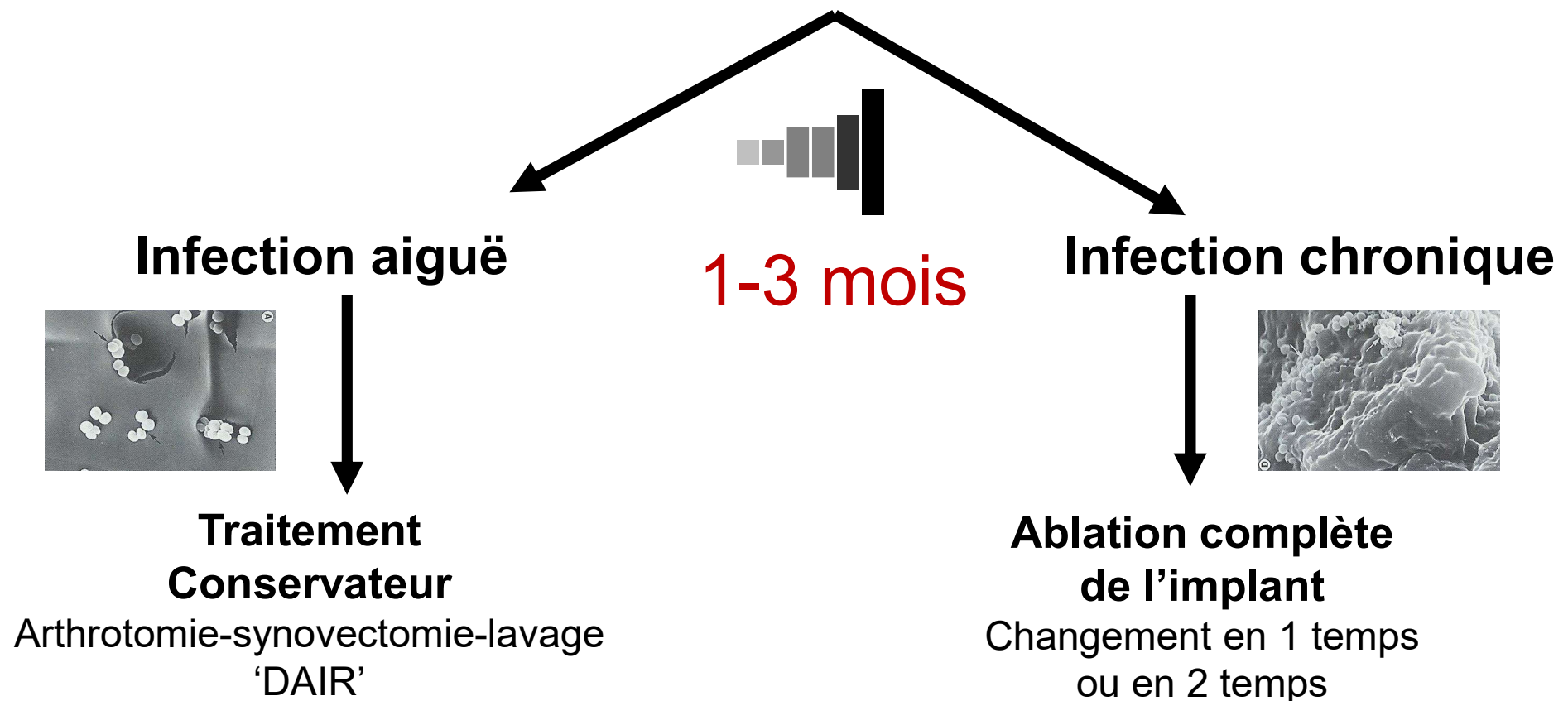
Agathe Becker « Présentation clinique et épidémiologie des infections ostéo-articulaires pubiennes : étude de cohorte rétrospective au sein de deux CRIOAc », soutenue en 2016

Romain Bricca « Analyse pharmacocinétique des populations de la daptomycine chez les patients atteints d'infections ostéo-articulaires », soutenue en 2017

Non-compliance with IDSA guidelines for patients presenting with methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* prosthetic joint infection is a risk factor for treatment failure[☆]

Le non-respect des recommandations de l'IDSA pour les infections de prothèses à Staphylococcus aureus sensible à la méthicilline est un risque d'échec

A. Bouaziz^a, I. Uçkay^b, S. Lustig^{c,d,e}, A. Boibieux^a, D. Lew^b, P. Hoffmeyer^b,
P. Neyret^{c,d}, C. Chidiac^{a,d,e,f}, T. Ferry^{a,d,e,f,*}



Recommandation de bonne pratique

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

Chargé de projet (argumentaire médical) : Pr. Tristan Ferry
Chargé de projet (argumentaire chirurgical) : Dr. Thomas Bauer
Président du groupe de travail : Dr. Jean Marc Ziza
Groupe de travail
Groupe de lecture

Modalités de prise en charge thérapeutique des patients

Arthrotomie-synovectomie-lavage et changement des pièces mobiles

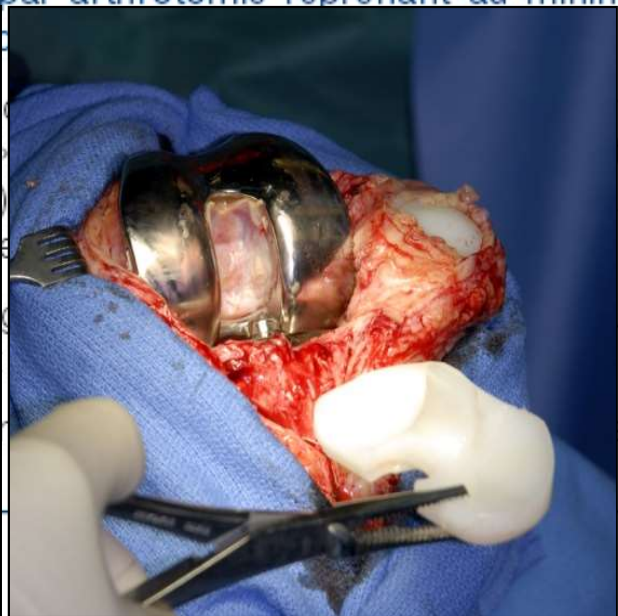
Recommandation 14

AE Il n'y a pas de place pour la chirurgie arthroscopique dans le traitement de l'infection précoce sur PTH ou PTG.

'DAIR' = debridement and implant retention

Recommandation 15

AE Il est recommandé de réaliser une synovectomie par arthrotomie reprenant au minimum la voie d'abord initiale. Pour réaliser une arthrotomie, il est recommandé de reprenant au minimum la voie d'abord initiale et si possible de réaliser une arthrotomie à l'endroit de l'ancienne arthrotomie. Pour les PTH, il est recommandé de réaliser une arthrotomie à l'endroit de l'ancienne arthrotomie pour faciliter et améliorer l'accès à la prothèse. Une attention particulière doit être portée sur la réalisation d'une arthrotomie ouverte d'une durée maximale de 30 minutes. Le changement des pièces mobiles doit être réalisé en même temps que la synovectomie avec le patient sous antibiotiques.



Courtesy S. Lustig

Non-compliance with IDSA guidelines for patients presenting with methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* prosthetic joint infection is a risk factor for treatment failure[☆]

Le non-respect des recommandations de l'IDSA pour les infections de prothèses à Staphylococcus aureus sensible à la méthicilline est un risque d'échec

A. Bouaziz^a, I. Uçkay^b, S. Lustig^{c,d,e}, A. Boibieux^a, D. Lew^b, P. Hoffmeyer^b,
P. Neyret^{c,d}, C. Chidiac^{a,d,e,f}, T. Ferry^{a,d,e,f,*}

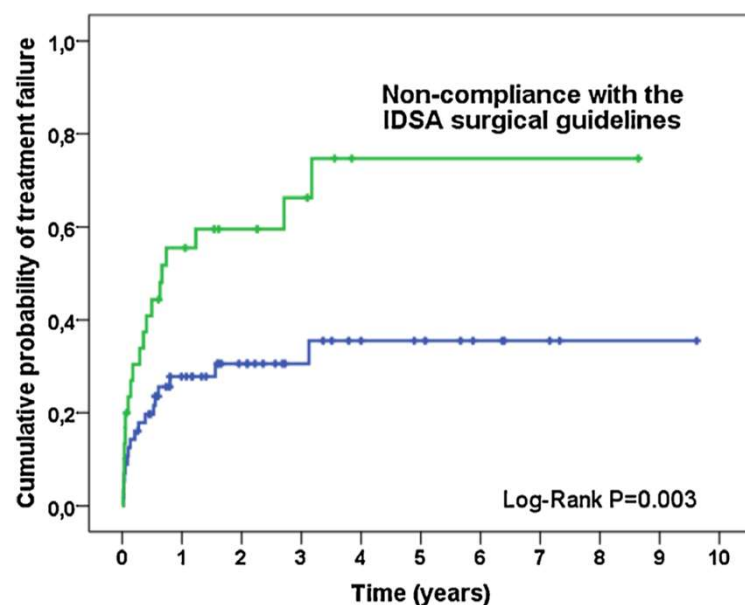


Fig. 1. Kaplan Meier curve with the cumulative probability of treatment failure by surgical treatment for patients presenting with methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* prosthetic joint infection during long-term follow-up.
Courbe de Kaplan-Meier montrant la probabilité cumulée de survenue d'un échec selon la prise en charge chirurgicale des patients présentant une infection de prothèse à Staphylococcus aureus sensible à la méthicilline

Inadequate surgical strategy

HR 2.157; 95% CI [1.022–4.659]

ASA score

HR 0.520; 95% CI [0.243–1.110]

Inadequate antimicrobial therapy

HR 1.016; 95% CI [0.441–2.336]

Rifampicin-based regimen

HR 0.899; 95% CI [0.791–0.899]



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

200 patients with MSSA BJI

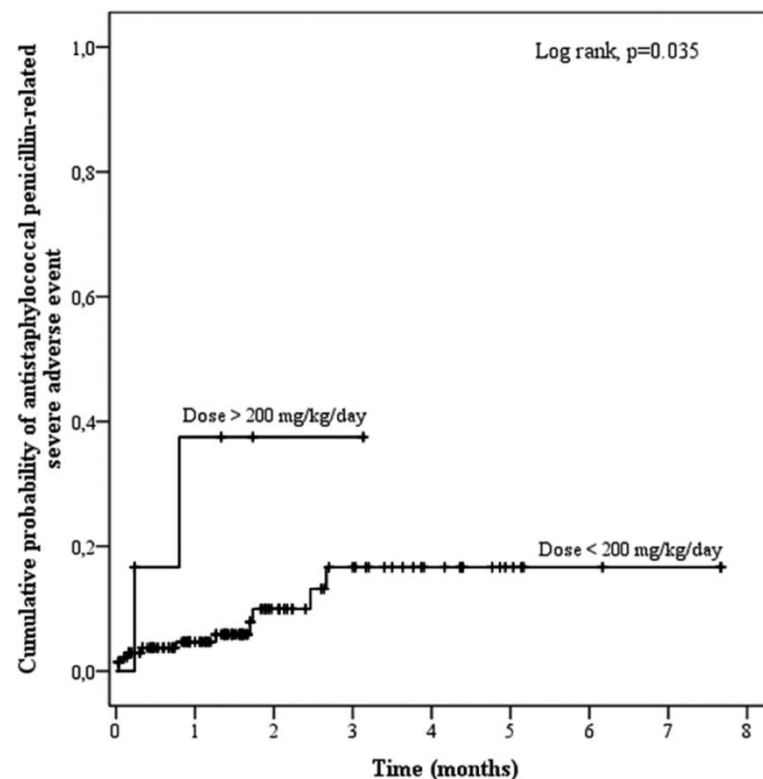
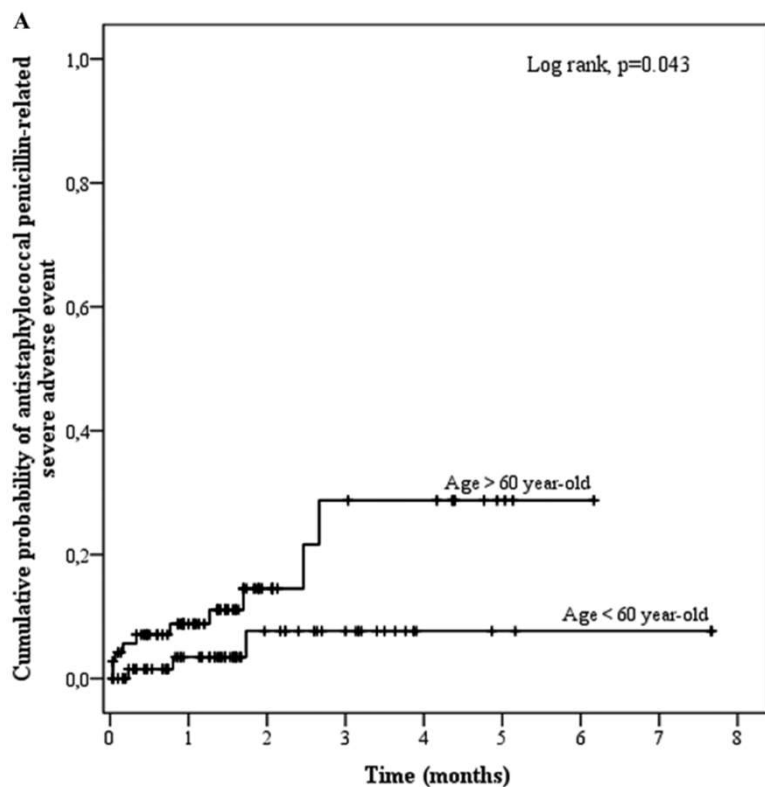
38 SAE occurred in 30 patients (15%) in a delay 34 days (IQR 14.75-60.5)

- 10 hematologic reactions,
- 9 cutaneo-mucosal reactions,
- 6 acute renal injuries
- 4 hypokalaemia,
- 4 cholestatic hepatitis.

The most frequently implicated antimicrobials were anti-staphylococcal penicillins

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





Daptomycin > 6 mg/kg/day as salvage therapy in patients with complex bone and joint infection: cohort study in a regional reference center

Sandrine Roux^{1,2}, Florent Valour^{1,2,3}, Judith Karsenty^{1,2,4}, Marie-Claude Gagnieu⁵, Thomas Perpoint¹, Sébastien Lustig^{2,6}, Florence Ader^{1,2,3}, Benoit Martha⁴, Frédéric Laurent^{2,3,7}, Christian Chidiac^{1,2,3}, Tristan Ferry^{1,2,3*} and on behalf of the Lyon BJI Study group

Patient characteristics

43 patients (61 ± 17 years) received daptomycin

- Mean dose of **8 ± 0.9 mg/kg/d** ($\frac{1}{3}$ received > 8 mg/kg/d)
- Mean duration of **81 ± 59 days**

Patient characteristics

43 patients (61 ± 17 years) received daptomycin

- Mean dose of **8 ± 0.9 mg/kg/d** ($\frac{1}{3}$ received > 8 mg/kg/d)
- Mean duration of **81 ± 59 days**

- Most patients had **chronic implant-associated BJI**
- Criteria for **complexity**:
 - Intolerance to a first line antimicrobial therapy in 42 patients (98%)
 - Relapsing BJI for 27 (62%) patients

43 patients (61 ± 17 years) received daptomycin

- Mean dose of 8 ± 0.9 mg/kg/d ($\frac{1}{3}$ received > 8 mg/kg/d)
- Mean duration of 81 ± 59 days
- Most patients had chronic implant-associated BJI
- Criteria for complexity:
 - Intolerance to a first line antimicrobial therapy in 42 patients (98%)
 - Relapsing BJI for 27 (62%) patients
- Microbiology:
 - Coagulase-negative staphylococci in 32 patients (74%)
 - *S. aureus* in 11 patients (26%)
 - *P. acnes* in 8 patients (19%)
- Daptomycin was mainly used in combination for targeting the Gram-positive isolate
 - Fosfomycin in 15 patients [35%]
 - Rifampin in 9 patients [21%]
 - Clindamycin in 5 patients [12%]

Serious adverse events leading to daptomycin discontinuation

Patient	Dose (mg/kg/d)	Associated antibiotic	Serious adverse event	SAE onset (days)	C _{min} at SAE onset (mg/L)
1	9	Rifampin	Neutropenia	73	-
2	7	Rifampin	<u>Pneumonia</u> Hypereosinophilia	92	-
3	8	Rifampin	<u>Eosinophilic pneumonia</u> , Hypereosinophilia, Rhabdomyolysis	6	134
4	9	None	<u>Eosinophilic pneumonia</u> , Hypereosinophilia	23	38
5	8	Linezolid	Acute renal failure	8	-





Efficacy

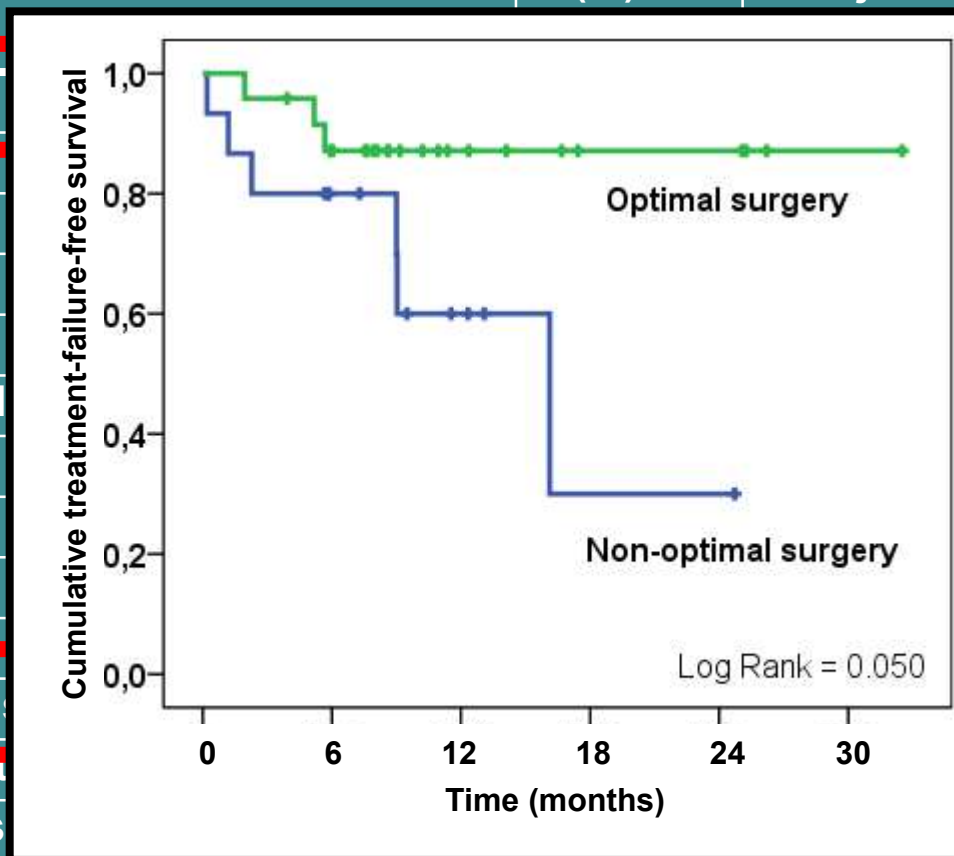
- **Treatment failure:**
 - Occurred in 9 patients (23%, all with implant-associated BJI)
 - during a prolonged follow-up (mean 387 days)

Risk-factors for treatment failure

Variable	N (%)	unadjusted HR (95% CI)	p value
Age (per 10 years)	-	1.89 (1.03-3.47)	0.041
Male sex	23 (39)	1.48 (0.23-1.48)	0.243
Obesity	12 (31)	1.06 (0.93-1.06)	0.932
ASA score	-	1.11 (0.79-1.11)	0.787
Smoking	13 (33)	0.91 (0.23-3.65)	0.896
Implant associated BJI	33 (85)	27.8 (0.02-40422.69)	0.371
Chronic BJI	5 (13)	1.15 (0.14-9.22)	0.894
Fistula	14 (36)	2.94 (0.60-14.43)	0.185
Relapsing BJI	15 (63)	5.50 (0.69-44.02)	0.108
S. aureus	11 (28)	0.59 (0.12-2.89)	0.517
No or non-optimal surgery	15 (38)	3.63 (0.91-14.73)	0.068
Previous treatment with glycopeptides	34 (87)	23.47 (0.01-142318.48)	0.482
Glycopeptide-resistant isolate	20 (51)	2.965 (0.70-12.58)	0.141
Daptomycin \leq 8 mg/kg/d	26 (67)	0.676 (0.18-2.55)	0.563
Daptomycin discontinuation for SAE	5 (12)	4.680 (1.14-19.17)	0.032

Risk-factors for treatment failure

Variable	N (%)	unadjusted HR (95% CI)	p value
Age (per 10 years)		1.03-3.47)	0.041
Female sex		0.23-1.46)	0.243
Obesity		0.93-1.06)	0.932
ASA score		0.79-1.11)	0.787
Smoking		0.23-3.65)	0.896
Implant associated		2-40422.69)	0.371
Chronic BJI		0.14-9.22)	0.894
Fistula		0.60-14.43)	0.185
Relapsing BJI		0.69-44.02)	0.108
S. aureus		0.12-2.89)	0.517
No or non-optimal surgery		0.91-14.73)	0.068
Previous treatment		1-142316.46)	0.462
Glycopeptide-resis		0.70-12.58)	0.141
Daptomycin \leq 8 mg/kg/d	26 (67)	0.676 (0.18-2.55)	0.563
Daptomycin discontinuation for SAE	5 (12)	4.680 (1.14-19.17)	0.032

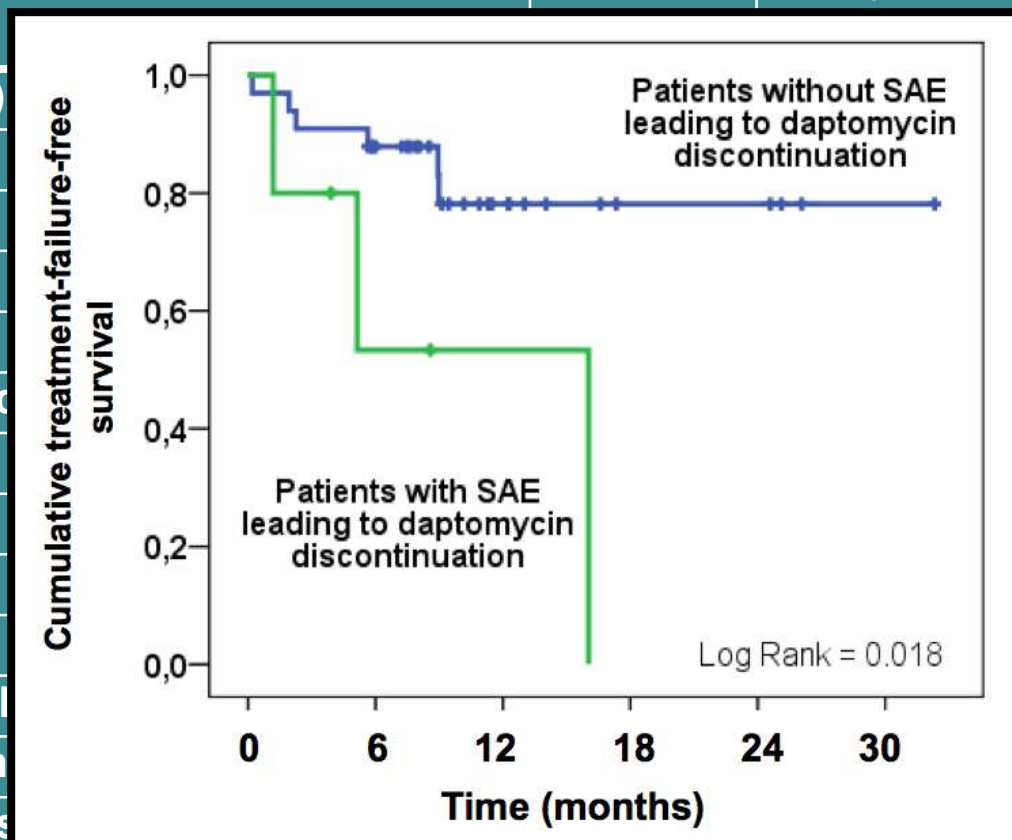


Risk-factors for treatment failure

Variable	N (%)	unadjusted HR (95% CI)	p value
Age (per 10 years)	-	1.89 (1.03-3.47)	0.041
Male sex	23 (59)	1.48 (0.25-1.48)	0.245
Obesity	12 (31)	1.06 (0.93-1.06)	0.932
ASA score	-	1.11 (0.79-1.11)	0.787
Smoking	13 (33)	0.91 (0.23-3.65)	0.896
Implant associated BJI	33 (85)	27.8 (0.02-40422.69)	0.371
Chronic BJI	5 (13)	1.15 (0.14-9.22)	0.894
Fistula	14 (36)	2.94 (0.60-14.43)	0.185
Relapsing BJI	15 (63)	5.50 (0.69-44.02)	0.108
<i>S. aureus</i>	11 (28)	0.59 (0.12-2.89)	0.517
No or non-Optimal surgery	15 (38)	3.63 (0.91-14.73)	0.068
Previous treatment with glycopeptides	34 (87)	25.47 (0.01-142518.48)	0.462
Glycopeptide-resistant isolate	20 (51)	2.965 (0.70-12.58)	0.141
Daptomycin \leq 8 mg/kg/d	26 (67)	0.676 (0.18-2.55)	0.563
Daptomycin discontinuation for SAE	5 (12)	4.680 (1.14-19.17)	0.032

Risk-factors for treatment failure

Variable	N (%)	unadjusted HR (95% CI)	p value
Age (per 10 years)		1.3-3.47)	0.041
Male sex		0.25-1.48)	0.245
Obesity		0.93-1.06)	0.932
ASA score		0.79-1.11)	0.787
Smoking		0.23-3.65)	0.896
Implant associated		0.40-422.69)	0.371
Chronic BJI		0.14-9.22)	0.894
Fistula		0.10-14.43)	0.185
Relapsing BJI		0.09-44.02)	0.108
<i>S. aureus</i>		0.12-2.89)	0.517
No or non-Optimal		0.11-14.73)	0.068
Previous treatment		0.14-2518.48)	0.462
Glycopeptide-resis		0.10-12.58)	0.141
Daptomycin \leq 8 mg/kg/d	26 (67)	0.676 (0.18-2.55)	0.563
Daptomycin discontinuation for SAE	5 (12)	4.680 (1.14-19.17)	0.032



Conclusion

- **Optimal surgery** in tertiary reference centers is essential for the prognosis of complex BJI
- The use of prolonged high doses of daptomycin was associated with a **high success rate**
- Daptomycin was safe, but we recorded a **higher incidence of eosinophilic pneumonia than expected (5% vs. 0.5% in Euro-coresm)**, which was associated with **overdose**
- **Therapy-drug monitoring of daptomycin** could be useful for patients with complex BJI to:
 - Limit occurrence of potential dose-dependent SAE
 - Avoid daptomycin withdrawal

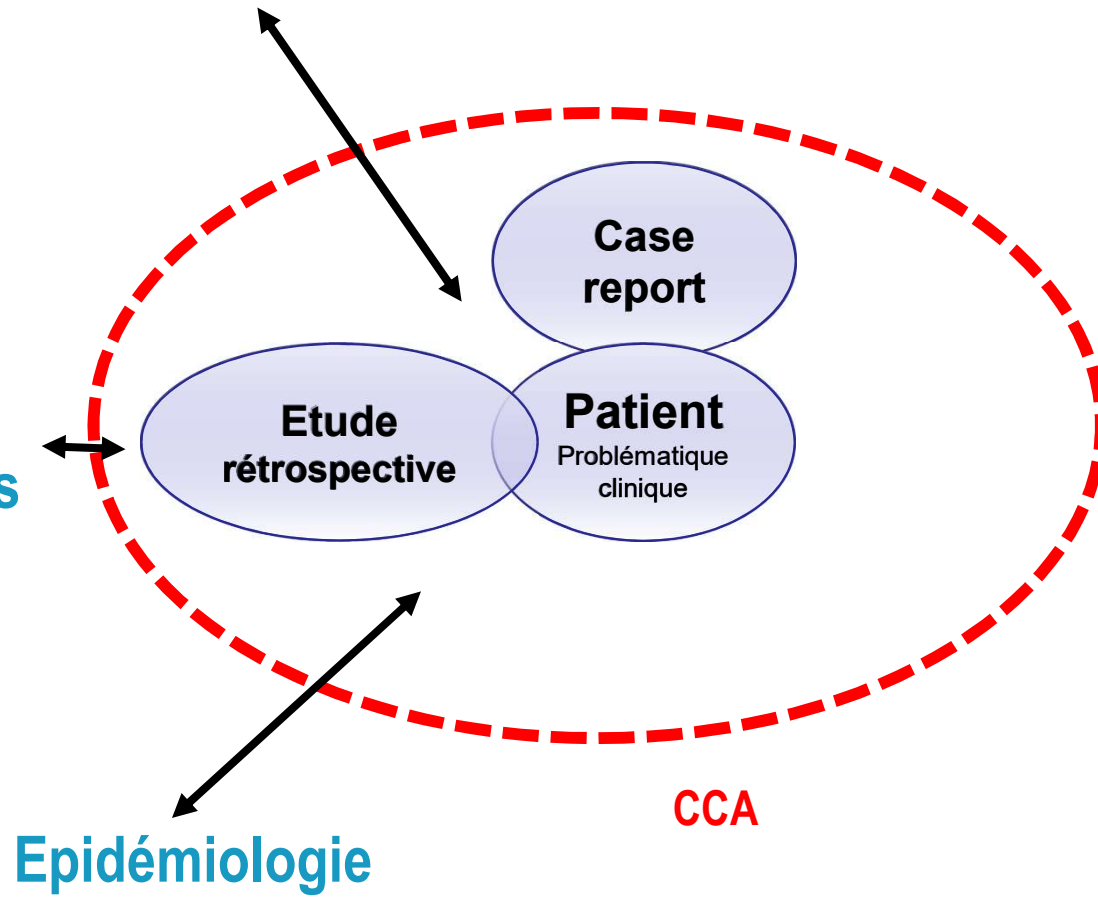
Thèse de Médecine

- ✓ **Anissa Bouaziz** « Facteurs de risque d'échec au cours des infections de prothèse articulaire à *S. aureus* » soutenue en 2011
- ✗ **Judith Karsenty** « Effets indésirables liés à l'antibiothérapie au cours des spondylodiscites: cohorte historique monocentrique dans un service hospitalo-universitaire » soutenue en 2012
- ✗ **Camille Chassin** « Prise en charge et devenir des infections ostéo-articulaires à *Propionibacterium acnes* : étude rétrospective de cohorte au sein des hospices civils de Lyon » soutenue en 2014
- ✓ **Florent Valour** « Effets secondaires de l'antibiothérapie et pronostic des infections ostéo-articulaires à *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline: cohorte rétrospective monocentrique » soutenue en 2014
- ✓ **Sandrine Roux** « Daptomycin > 6mg/kg/day as salvage therapy in patients with complex bone and joint infection: prospective cohort study in a regional reference center » soutenue en 2015
- ✓ **Axelle Clerc** « Ostéomyélites hématogènes récidivantes à l'âge adulte », soutenue en 2016
- ✗ **Agathe Becker** « Présentation clinique et épidémiologie des infections ostéo-articulaires publiennes : étude de cohorte rétrospective au sein de deux CRIOAc », soutenue en 2016
- ✓ **Romain Bricca** « Analyse pharmacocinétique des populations de la daptomycine chez les patients atteints d'infections ostéo-articulaires », soutenue en 2017

RECHERCHE EN
INFECTIOLOGIE

Microbiologie

Autres
spécialités

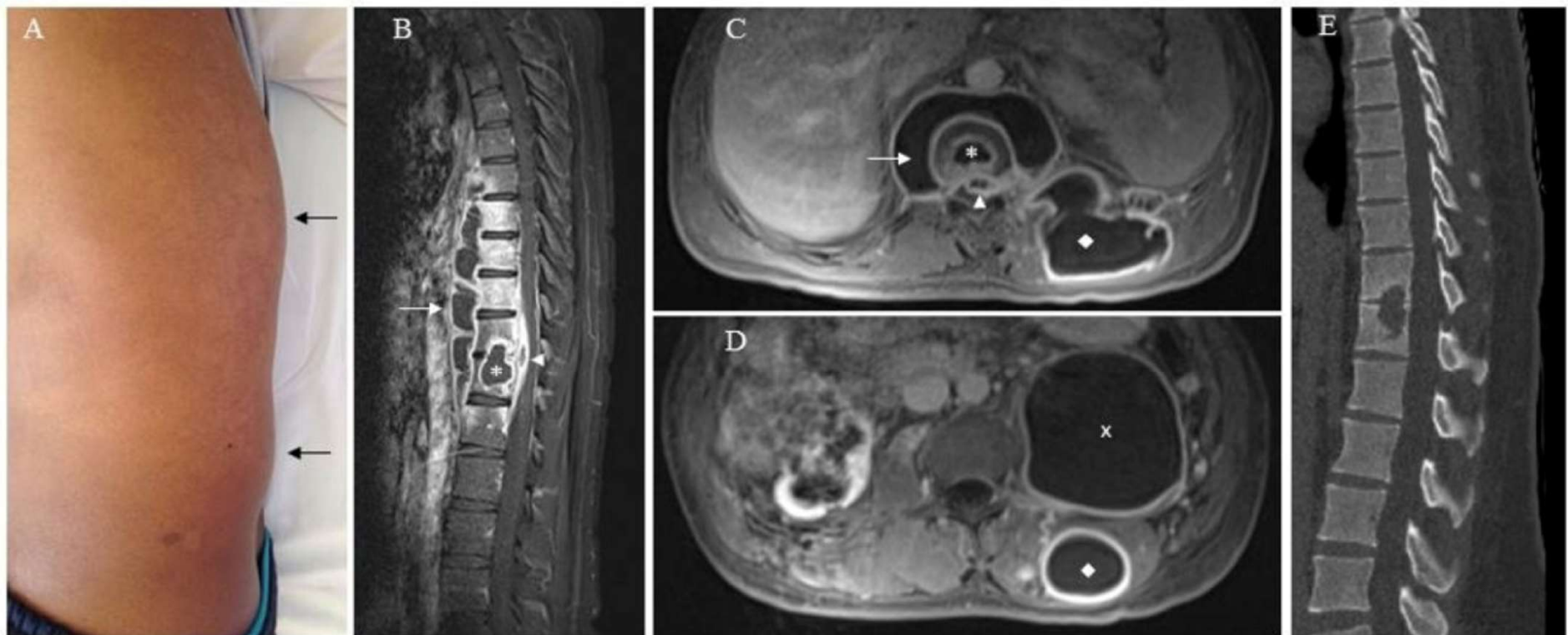


Epidémiologie

CCA

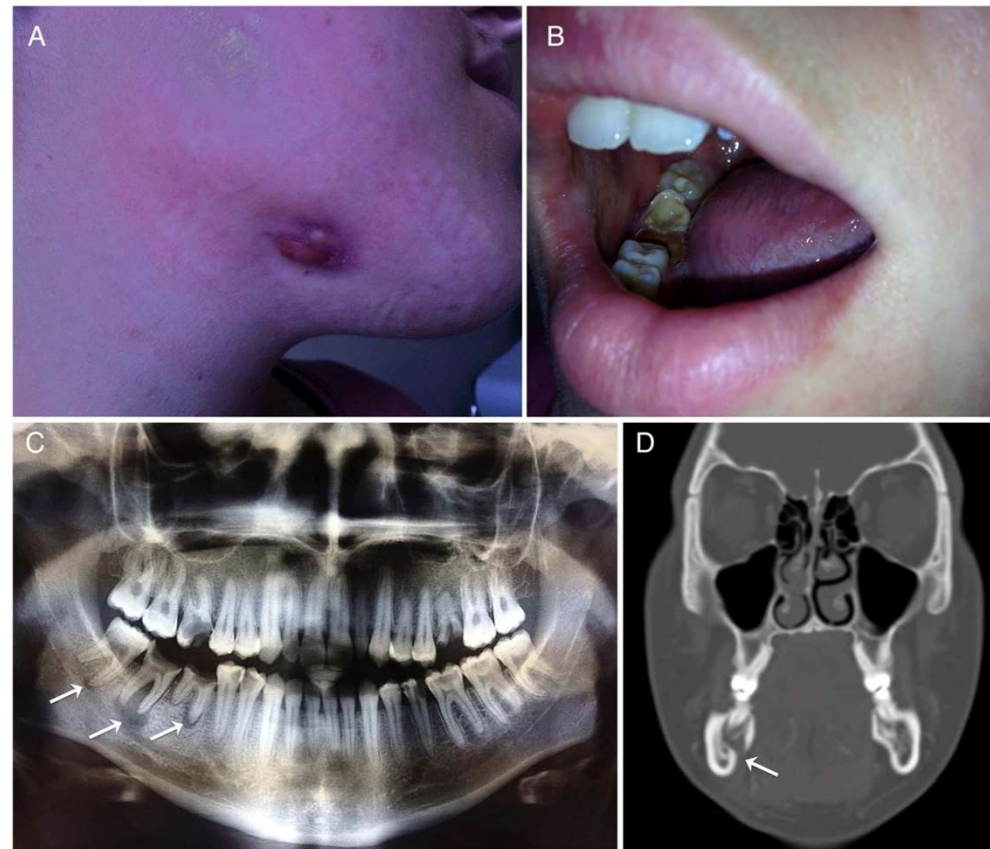
Pott's disease associated with large and multiple abscesses in a 30-year-old migrant from Chad

Anne Conrad,^{1,2,3,4} Tristan Ferry,^{1,3,2,4} Florence Ader,^{1,3,2,4} Florent Valour,^{1,3,2,4} on behalf of the Lyon BJI Study group.



A 22-year-old woman with right lumpy jaw syndrome and fistula

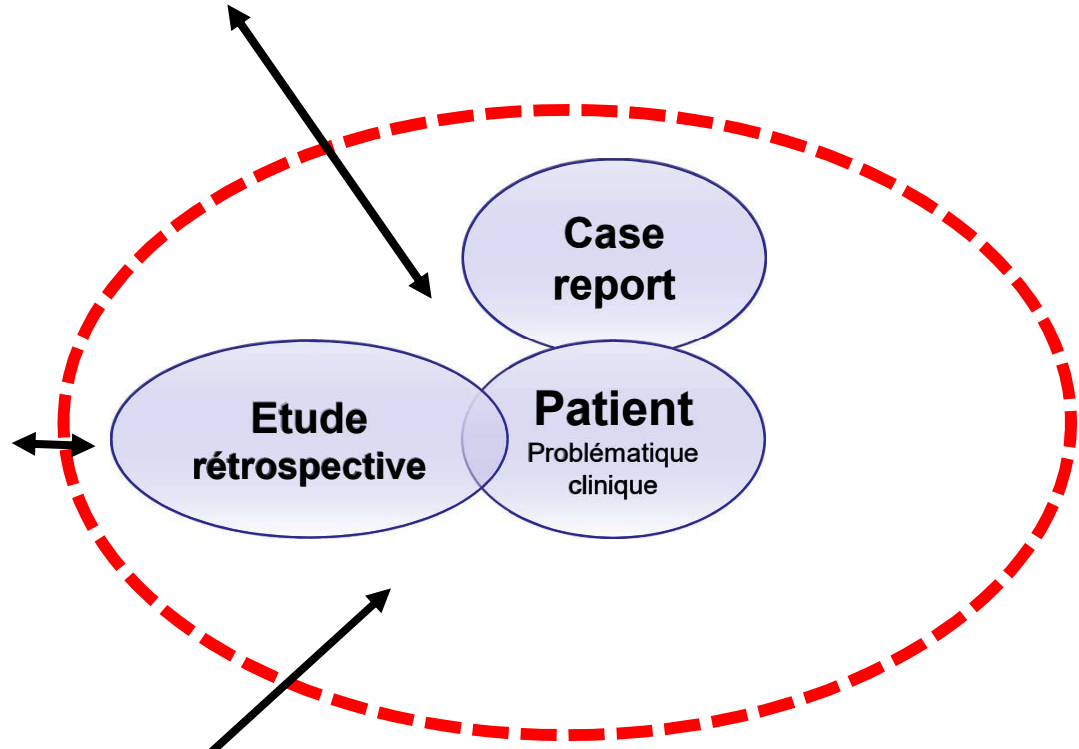
F Valour,^{1,2,3} C Chidiac,^{1,2,3} T Ferry,^{1,2,3} on behalf of the Lyon Bone and Joint Infection Study Group



RECHERCHE EN
INFECTIOLOGIE

Microbiologie

Autres
spécialités



Epidémiologie

CCA

DESC

Pristinamycin in the treatment of MSSA bone and joint infection

Florent Valour^{1–3*}, André Boibieux^{1,2}, Judith Karsenty⁴, Marie-Paule Vallat^{1,2}, Evelyne Braun^{1,2}, Thomas Perpoint^{1,2}, François Biron^{1,2}, Frédéric Laurent^{2,3,5}, Sébastien Lustig^{2,3,6}, Christian Chidiac^{1–3} and Tristan Ferry^{1–3} on behalf of the Lyon Bone and Joint Infection Study Group†

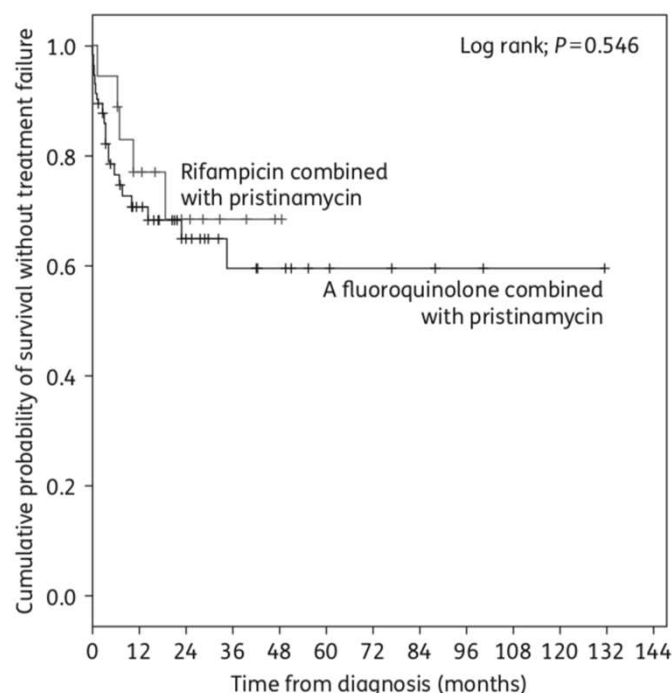


Figure 1. Kaplan–Meier curve for the cumulative risk of treatment failure according to pristinamycin’s companion drug during oral maintenance therapy.

102 MSSA BJIs

- Follow-up of 76.4 (29.6–146.9) weeks
- Failure rate 34.3%

**ODI (OR, 4.421)
implant retained (OR, 4.217)**

In most patients, the pristinamycin companion drug was a fluoroquinolone (68.7%) or rifampicin (21.7%), without difference regarding outcome

Prolonged Cefoxitin infusion using mobile elastomeric infusors in outpatients with for bone and joint infection

Zoé Cavalli ¹, Agathe Becker ²⁻⁴, Claire Triffault-Filit ²⁻⁴, Alexie Bosch ²⁻⁴, Sandrine Roux ²⁻⁴, Florent Valour ²⁻⁵, Frederic Laurent ³⁻⁶, Sabine Cohen ⁷, Christian Chidiac ²⁻⁴, Tristan Ferry ²⁻⁵ on behalf of the Lyon BJI Study group

- Retrospective observational cohort study including all outpatients with BJI treated with cefoxitin in continuous intravenous infusion using mobile elastomeric infusors (LV10® pump from Baxter, USA; or Accufuser® pump from Vygon, UK)
- 32 patients in 2014-2017
- Polymicrobial BJI





Hospices Civils de Lyon

Infections chroniques sur prothèses articulaires (IPA) à *Cutibacterium acnes* diagnostiquées par PCR spécifique : une étude descriptive de 6 patients

C. Chassin, C. Dupieux-Chabert, A. Conrad, A. Becker, F. Valour, F. Laurent, S. Lustig, M. Fessy, C. Chidiac, T. Ferry, pour le Lyon BJI Study group



Matériel et Méthodes

-PCR spécifique *C. acnes* du PHRC PIRLA a été utilisée pour des patients avec suspicion d'infection chronique sur prothèse, mais ne satisfaisant pas aux critères habituels (plusieurs prélèvements positifs à *C. acnes* en culture).

-Diagnostic d'infection à *C. acnes* retenu si sur des prélèvements différents étaient retrouvés :

-≥2 PCR spécifiques *C. acnes* + ou

-≥2 PCR 16s + et retrouvant *C. acnes* au séquençage ou

-1 culture positive et 1 PCR spécifique + ou

-1 PCR spécifique + analyse anatomopathologique en faveur d'une infection chronique

Patients	Cultures totales	Cultures+ <i>C.acnes</i>	PCR 16S	PCR 16S+	+PCR 16S (%)	PCR <i>C.acnes</i> totales	PCR <i>C.acnes</i> +	+PCR <i>C.acnes</i> (%)	Histologie
1	5	0	2	0	0	2	2	100	Négative
2	6	0	4	0	0	2	2	100	Négative
3	6	1	4	2	50	2	2	100	Négative
4	7	0	1	0	0	1	1	100	Inflammation chronique
5	4	0	2	0	0	2	2	100	Négative
6	5	1	2	0	0	2	1	50	Inflammation chronique



Conclusion

Certains descellements avec cultures négatives peuvent être d'origine septique et lié à *C. acnes*. L'utilisation surtout de la PCR spécifique *C. acnes* permet de diagnostiquer ces infections potentiellement responsables de descellements itératifs.



Antibiothérapie par amoxicilline ± en suppressif

6 - 8 September 2018 · Helsinki, Finland

37th Annual Meeting of the
European Bone and Joint Infection Society



Staphylococcal acute post-operative PJI treated with DAIR and impact of rifampin: a retrospective cohort study in France

A. Becker, C. Triffault-Fillit, E. Forestier, O. Lesens, C. Cazorla, S. Descamps, B. Boyer, C. Chidiac, and T. Ferry
on behalf of the IPASTAPH Study Group



INTRODUCTION



Post-operative PJI : < 1 month
without sinus tract
without loosening



DAIR

INTRODUCTION



Post-operative PJI : < 1 month
without sinus tract
without loosening



DAIR

Staphylococci

Streptococci

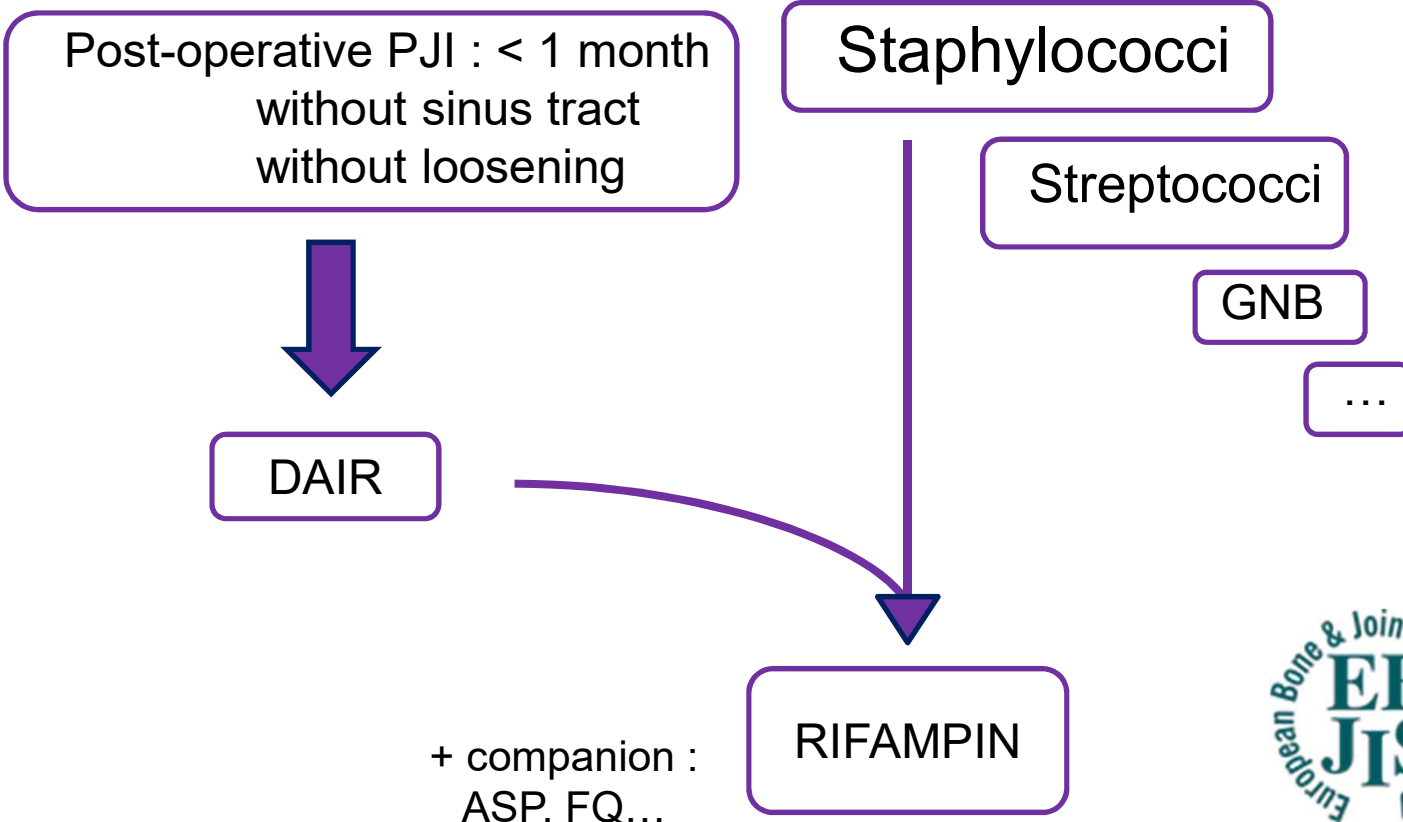
GNB

...

INTRODUCTION



ECCMID, IDSA



OBJECTIVES

RIFAMPIN

- Always prescribed?
- Doses?
- Duration?
- Time to introduction?

How does it influence the outcome?

OBJECTIVES

RIFAMPIN

→ Always prescribed?

→ Doses?

→ Duration?

→ Time to
introduction?

How does it influence the outcome?

Risk factors for treatment failure?

MATERIEL & METHOD

Multicenter retrospective cohort study, between 2011 and 2016

Inclusion criteria

- All adult patients (>18yo) managed for a postoperative (<1 month) PJI
- DAIR management
- Microbiological documentation : *S. aureus* (≥ 1 intraoperative sample)
CNS (≥ 2 intraoperative samples)
S. aureus + CNS

Definition

Treatment failure :

- Persistence of clinical symptoms
- Need for new surgery with or without persistence or superinfection
- Infection-related death



RESULTS

Characteristics		N =79
Antibiotherapy	Median duration (days)	92 (31-152)
	RMP	59 (74.4%)
	RMP + FQ	35 (44.3%)
	Median duration of RMP (days)	56.5 (15.8-86)
	RMP duration \geq 2 weeks	43 (54.4%)
	Median dose of RMP (mg/kg/d)	14.6 (13-16.7)
	RMP within 2 weeks after DAIR	40 (50.6%)
	Adverse event	6 (7.6%)
Follow up	Median duration (days)	443 (219.5-790.5)
Outcome	Treatment failure	21 (21.6%)
	Iterative DAIR	4 (19%)
	Persistence same pathogen	12 (57.1%)
	Superinfection	9 (42.9%)



RESULTS

Characteristics		N =79
Antibiotherapy	Median duration (days)	92 (31-152)
	RMP	59 (74.4%)
	RMP + FQ	35 (44.3%)
	Median duration of RMP (days)	56.5 (15.8-86)
	RMP duration \geq 2 weeks	43 (54.4%)
	Median dose of RMP (mg/kg/d)	14.6 (13-16.7)
	RMP within 2 weeks after DAIR	40 (50.6%)
	Adverse event	6 (7.6%)
Follow up	Median duration (days)	443 (219.5-790.5)
Outcome	Treatment failure	21 (21.6%)
	Iterative DAIR	4 (19%)
	Persistence same pathogen	12 (57.1%)
	Superinfection	9 (42.9%)



RESULTS

Characteristics		N =79
Antibiotherapy	Median duration (days)	92 (31-152)
	RMP	59 (74.4%)
	RMP + FQ	35 (44.3%)
	Median duration of RMP (days)	56.5 (15.8-86)
	RMP duration \geq 2 weeks	43 (54.4%)
	Median dose of RMP (mg/kg/d)	14.6 (13-16.7)
	RMP within 2 weeks after DAIR	40 (50.6%)
	Adverse event	6 (7.6%)
Follow up	Median duration (days)	443 (219.5-790.5)
Outcome	Treatment failure	21 (21.6%)
	Iterative DAIR	4 (19%)
	Persistence same pathogen	12 (57.1%)
	Superinfection	9 (42.9%)



RESULTS

Characteristics		N =79
Antibiotherapy	Median duration (days)	92 (31-152)
	RMP	59 (74.4%)
	RMP + FQ	35 (44.3%)
	Median duration of RMP (days)	56.5 (15.8-86)
	RMP duration \geq 2 weeks	43 (54.4%)
	Median dose of RMP (mg/kg/d)	14.6 (13-16.7)
	RMP within 2 weeks after DAIR	40 (50.6%)
	Adverse event	6 (7.6%)
Follow up	Median duration (days)	443 (219.5-790.5)
Outcome	Treatment failure	21 (21.6%)
	Iterative DAIR	4 (19%)
	Persistence same pathogen	12 (57.1%)
	Superinfection	9 (42.9%)

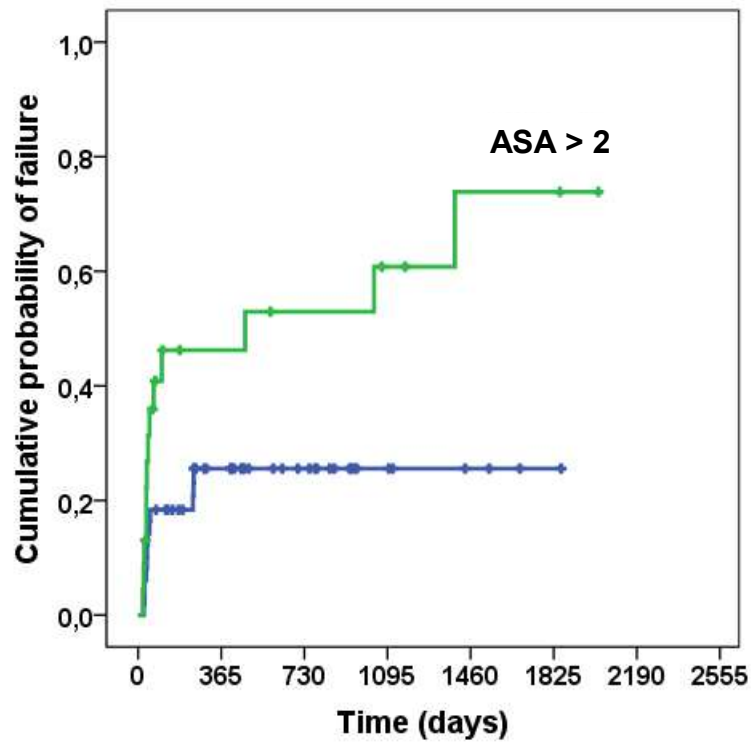


RESULTS

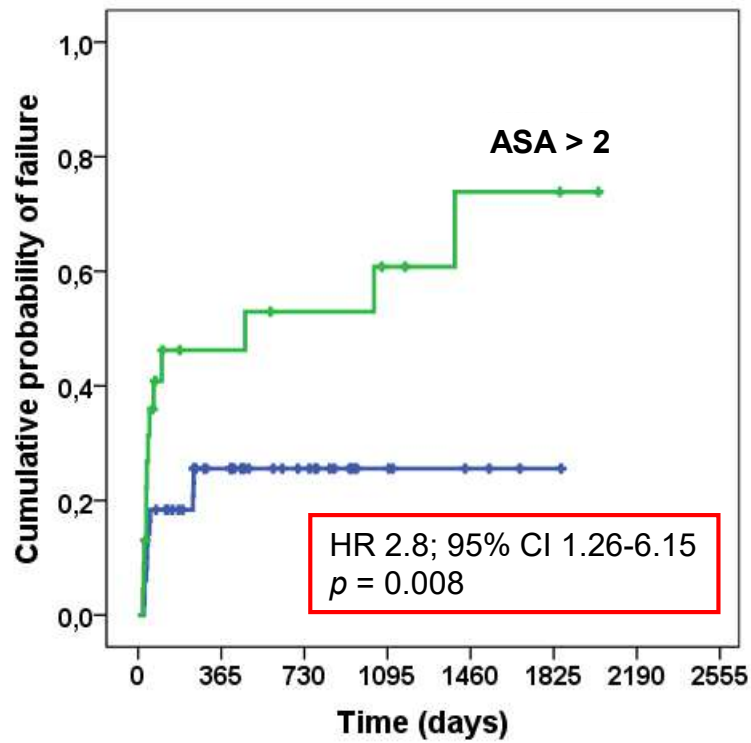
Characteristics		N =79
Antibiotherapy	Median duration (days)	92 (31-152)
	RMP	59 (74.4%)
	RMP + FQ	35 (44.3%)
	Median duration of RMP (days)	56.5 (15.8-86)
	RMP duration \geq 2 weeks	43 (54.4%)
	Median dose of RMP (mg/kg/d)	14.6 (13-16.7)
	RMP within 2 weeks after DAIR	40 (50.6%)
	Adverse event	6 (7.6%)
Follow up	Median duration (days)	443 (219.5-790.5)
Outcome	Treatment failure	21 (21.6%)
	Iterative DAIR	4 (19%)
	Persistence same pathogen	12 (57.1%)
	Superinfection	9 (42.9%)



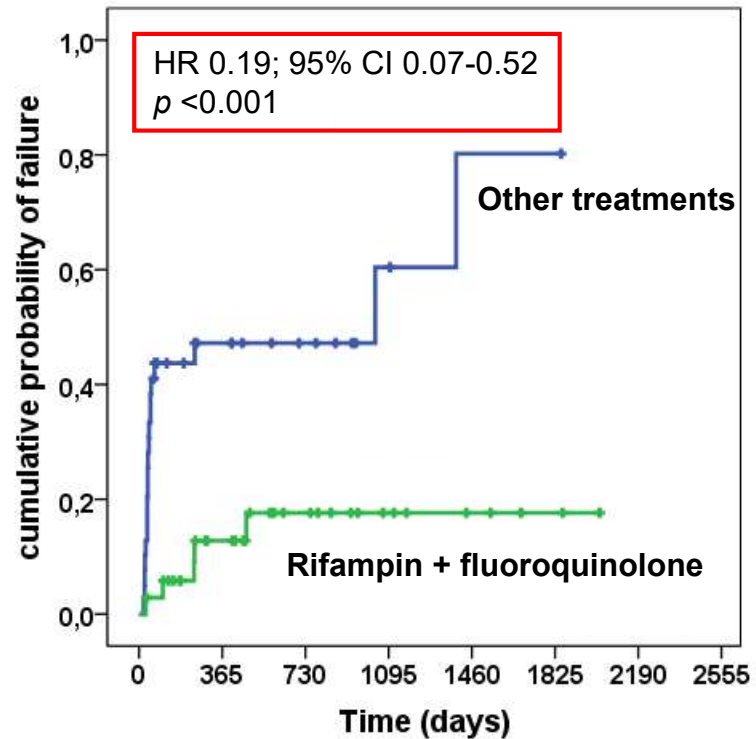
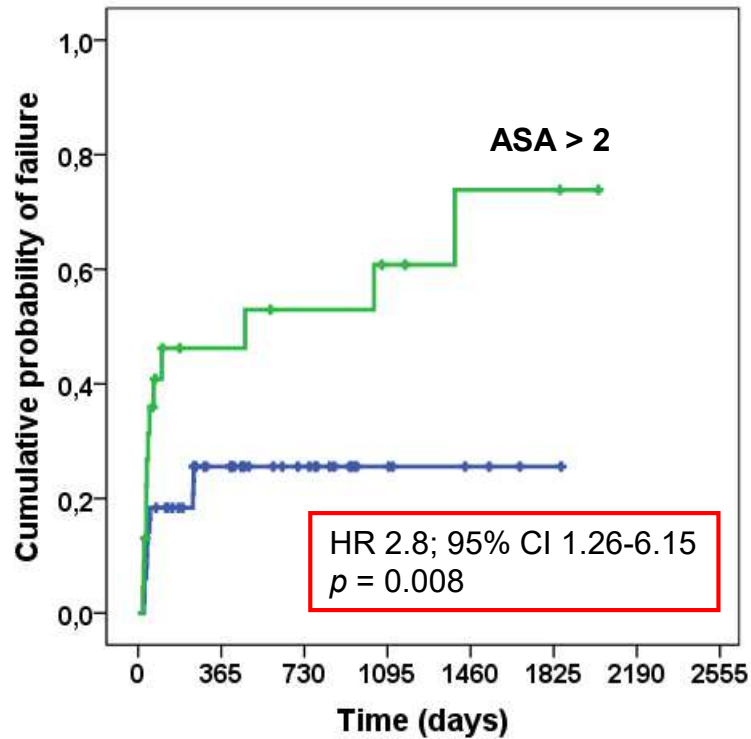
RESULTS



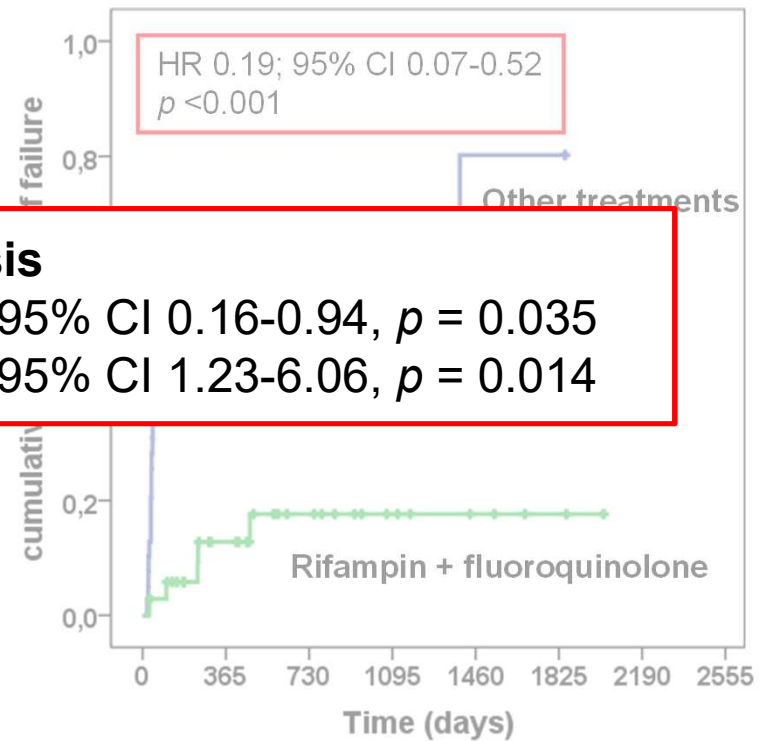
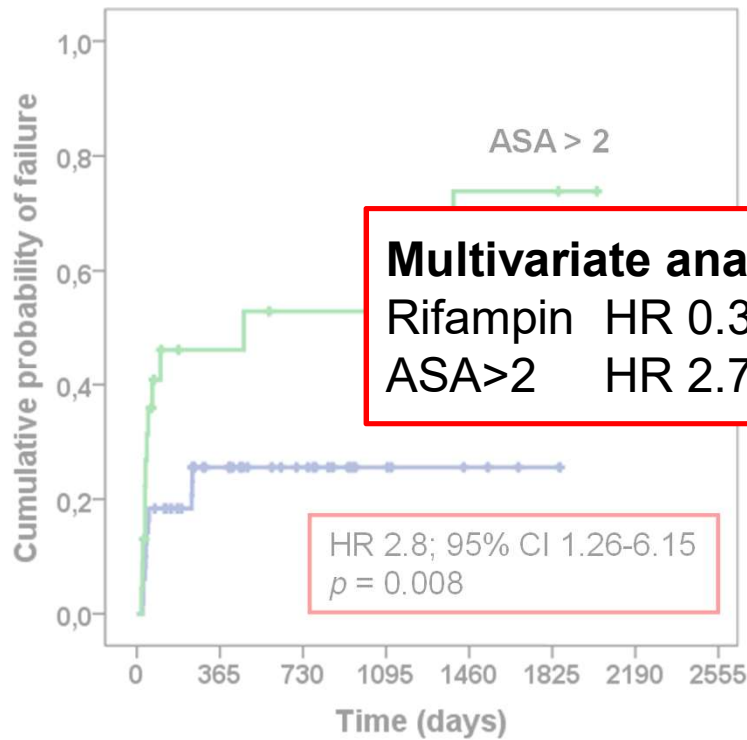
RESULTS



RESULTS



RESULTS

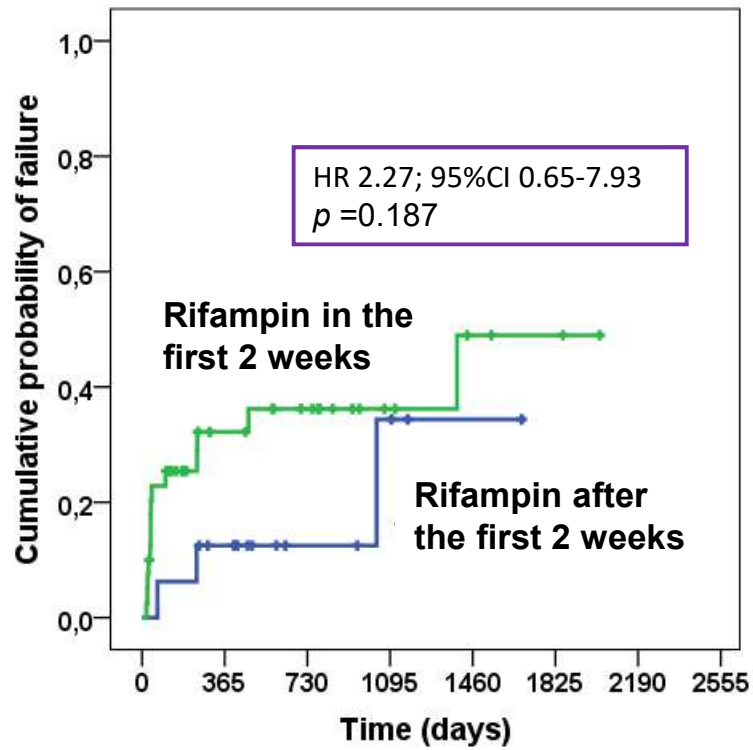


Multivariate analysis

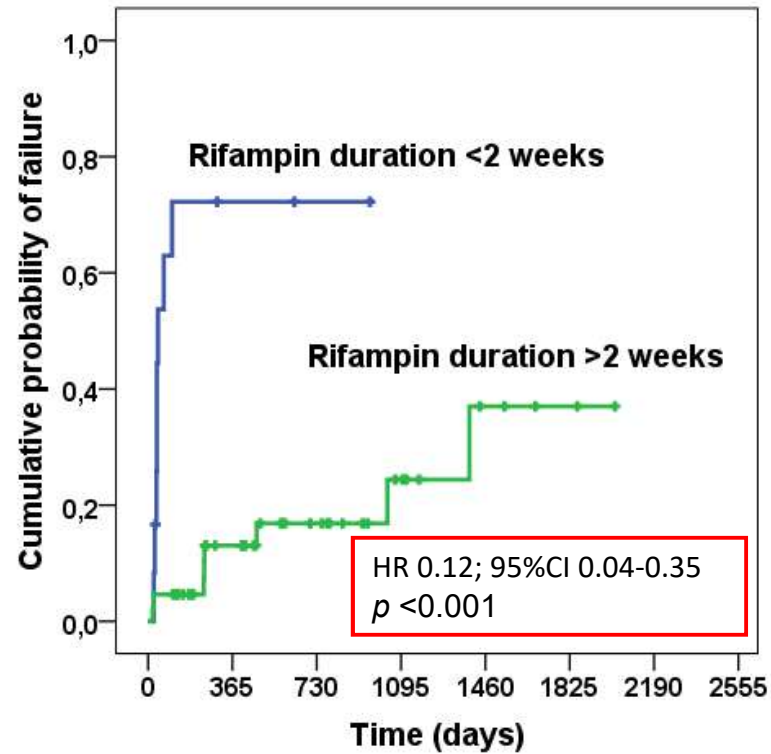
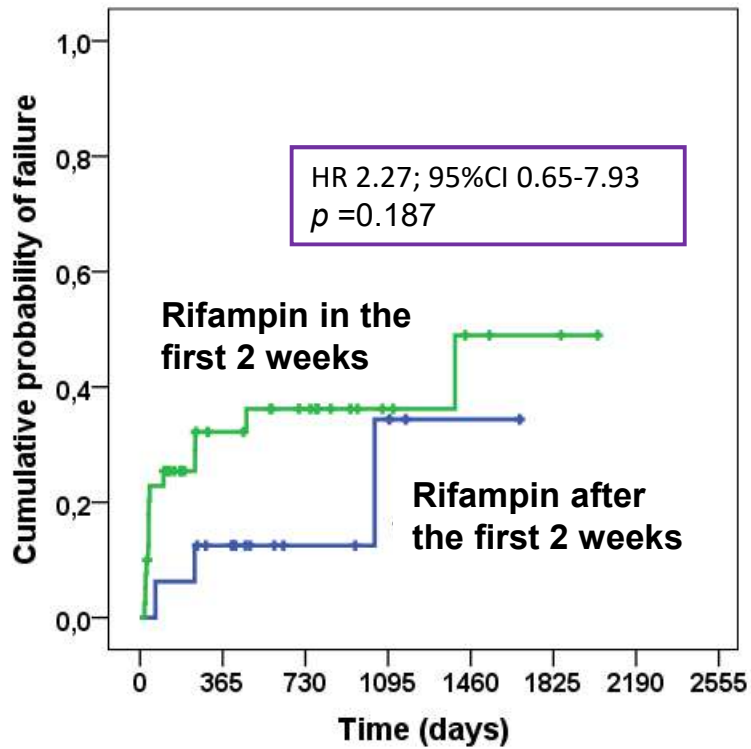
Rifampin HR 0.39; 95% CI 0.16-0.94, $p = 0.035$

ASA>2 HR 2.73; 95% CI 1.23-6.06, $p = 0.014$

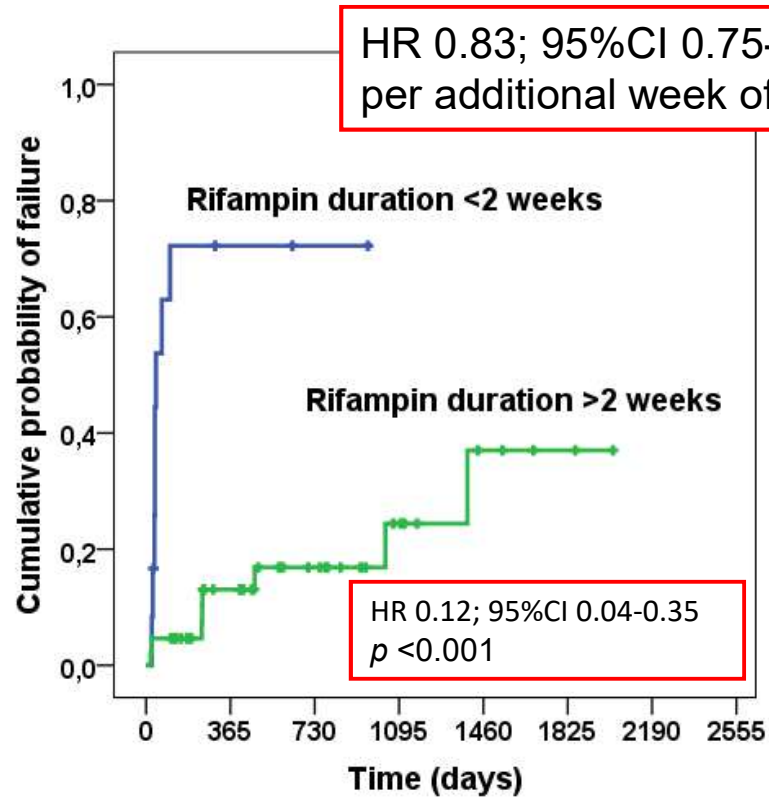
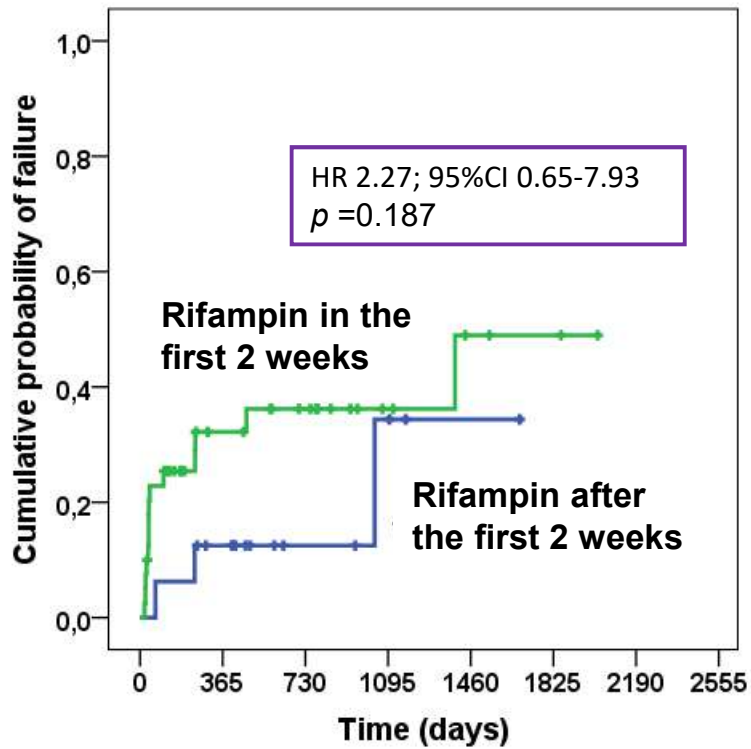
RESULTS



RESULTS



RESULTS



CONCLUSION

- Risk factors for treatment failure :
 - ASA score > 2
 - Treatment without rifampin
 - Rifampin duration < 2 weeks



CONCLUSION

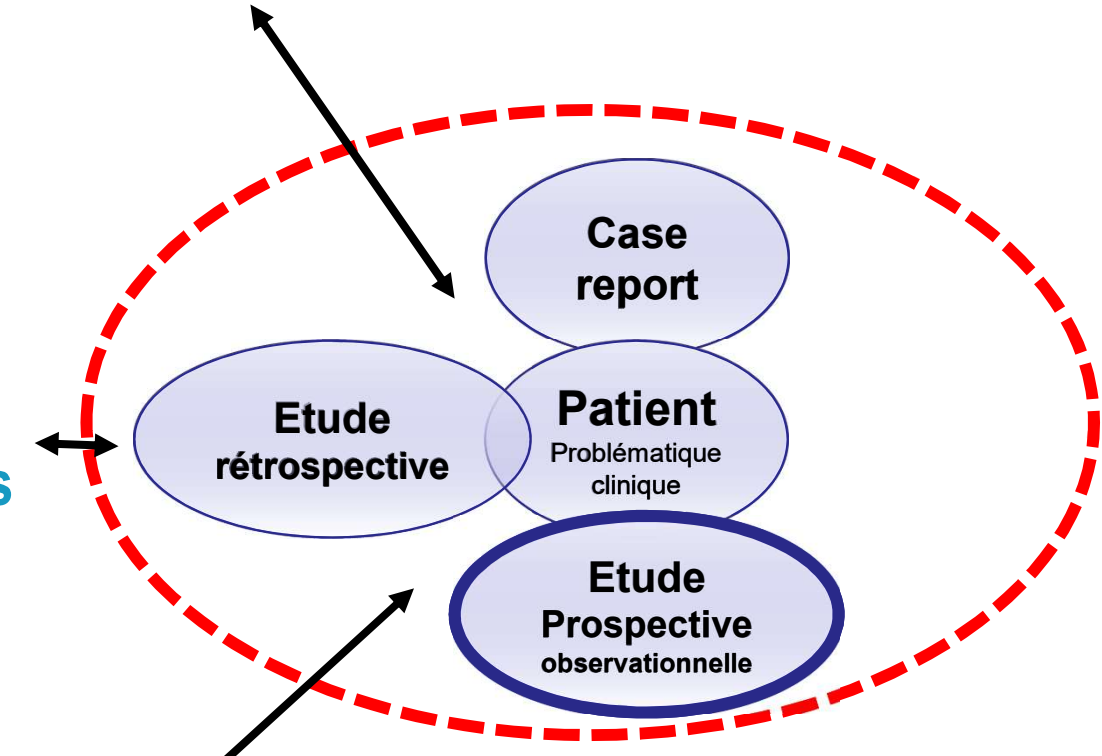
- Risk factors for treatment failure :
 - ASA score > 2
 - Treatment without rifampin
 - Rifampin duration < 2 weeks
- 25% of the patients did not receive rifampin !
 - Need for new molecules?



RECHERCHE EN
INFECTIOLOGIE

Microbiologie

Autres
spécialités



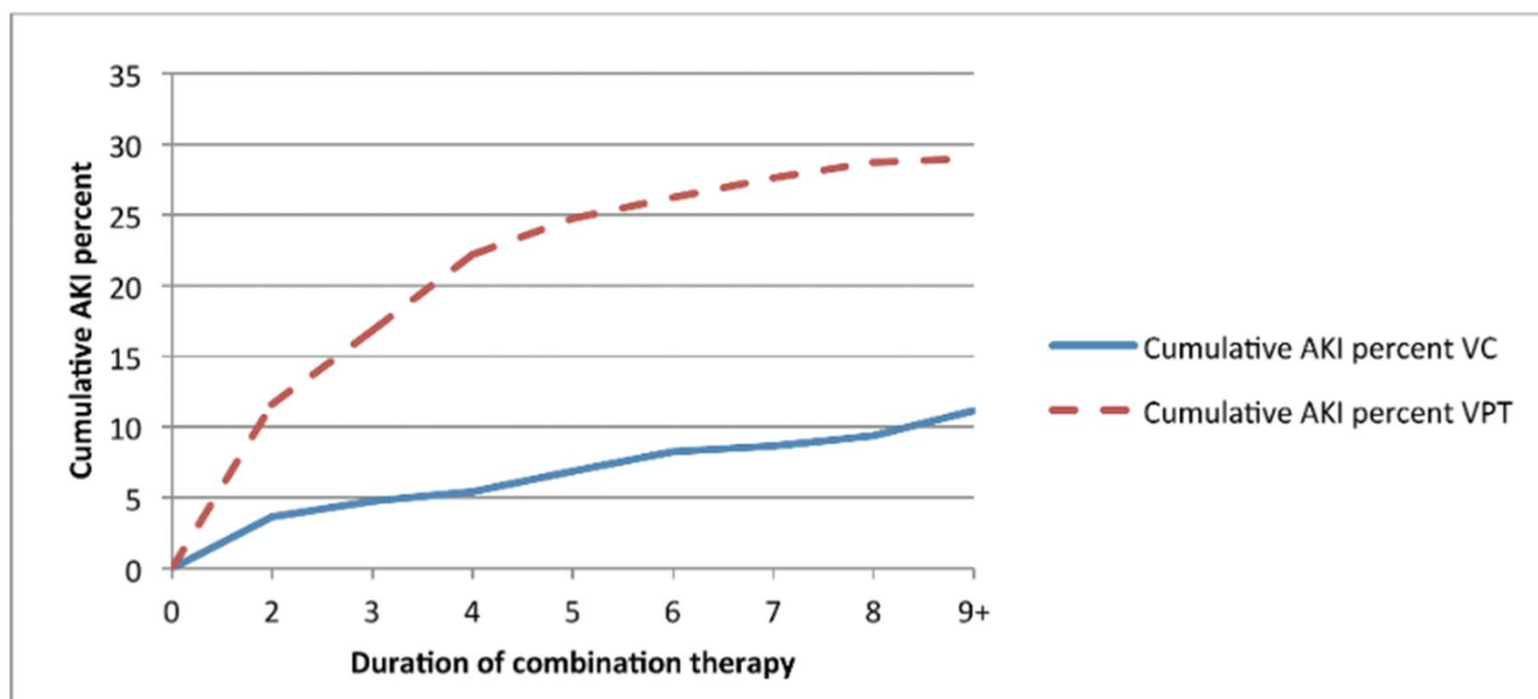
Epidémiologie

CCA

DESC

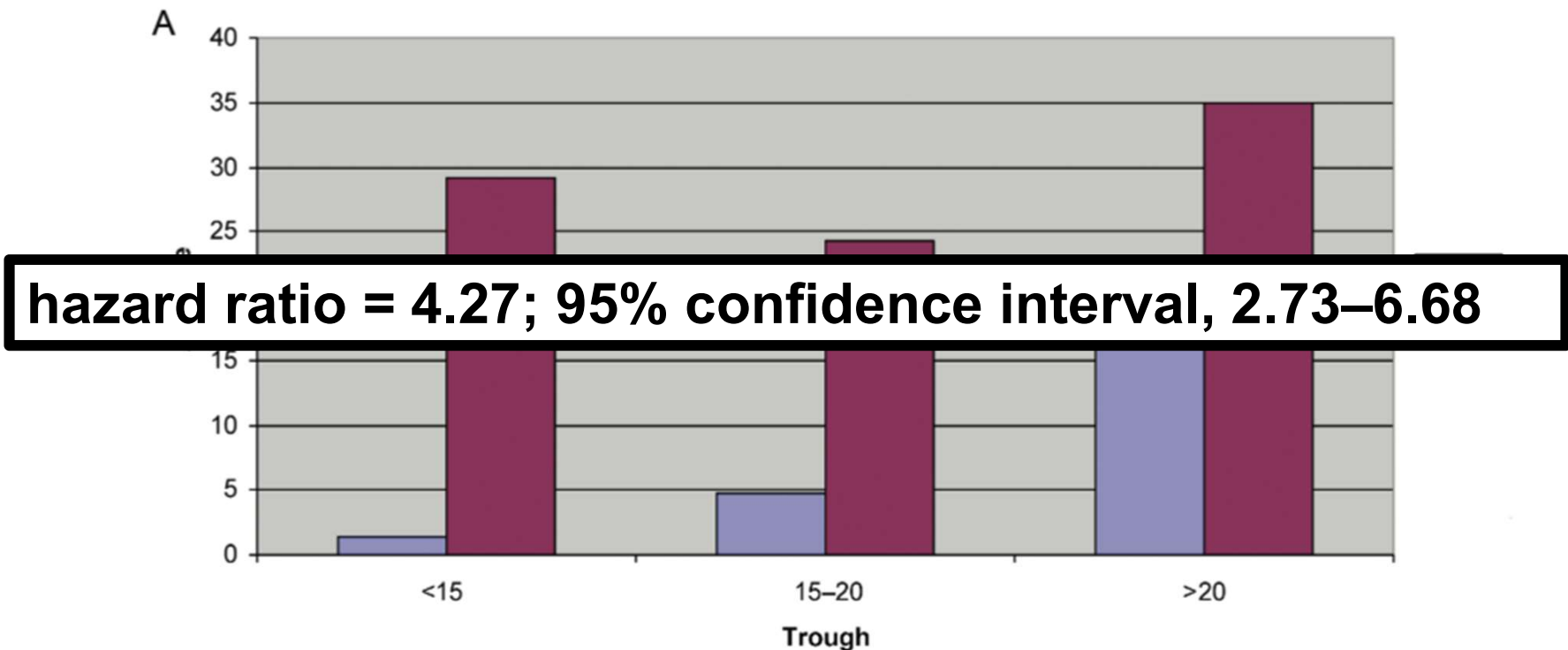
Risk of Acute Kidney Injury in Patients on Concomitant Vancomycin and Piperacillin–Tazobactam Compared to Those on Vancomycin and Cefepime

Bhagyashri Navalkele,^{1,2} Jason M. Pogue,^{2,7} Shigehiko Karino,^{1,2} Bakht Nishan,² Madiha Salim,² Shantanu Solanki,² Amina Pervaiz,² Nader Tashtoush,² Hamadullah Shaikh,² Sunitha Koppula,² Jonathan Koons,² Tanveer Hussain,² William Perry,² Richard Evans,³ Emily T. Martin,³ Ryan P. Mynatt,⁴ Kyle P. Murray,⁵ Michael J. Rybak,^{2,4,6} and Keith S. Kaye^{1,2}



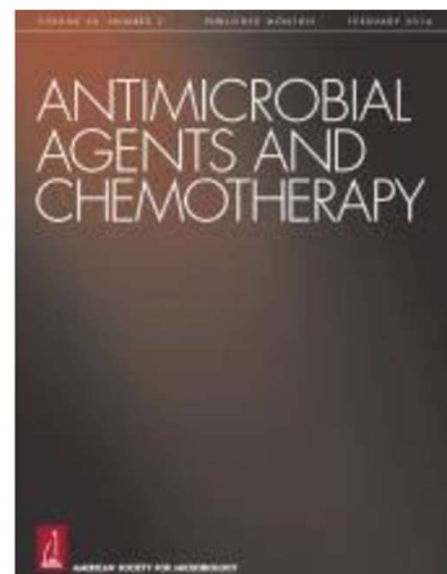
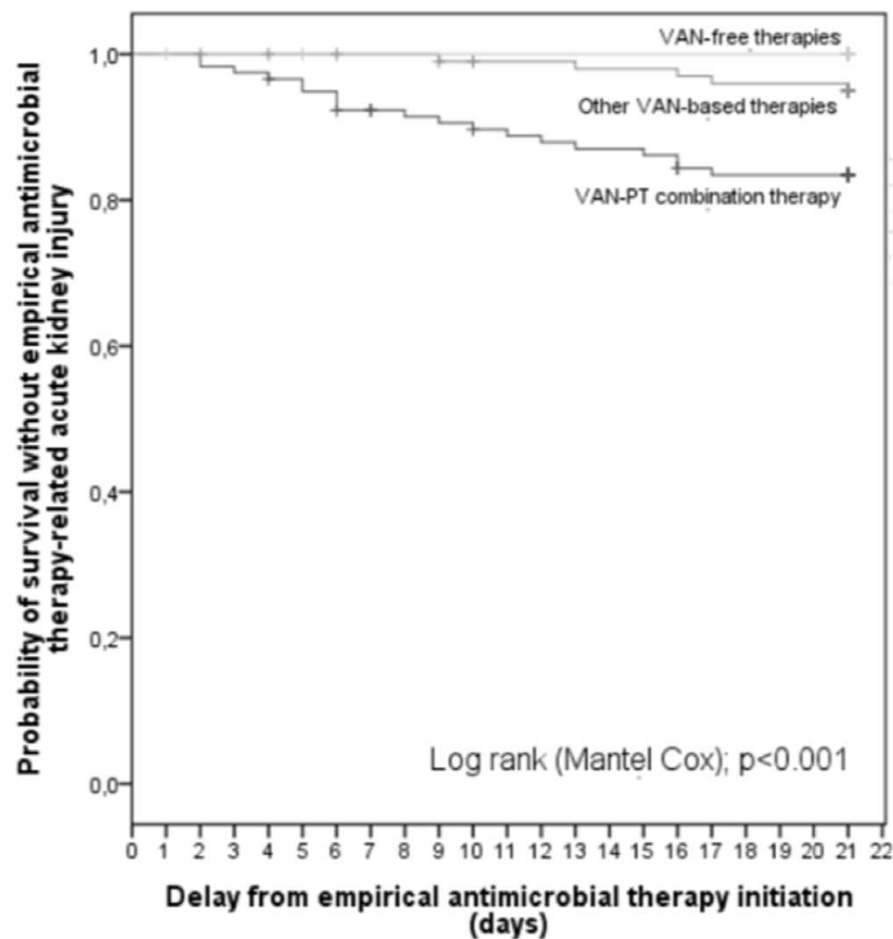
Risk of Acute Kidney Injury in Patients on Concomitant Vancomycin and Piperacillin–Tazobactam Compared to Those on Vancomycin and Cefepime

Bhagyashri Navalkele,^{1,2} Jason M. Pogue,^{2,7} Shigehiko Karino,^{1,2} Bakht Nishan,² Madiha Salim,² Shantanu Solanki,² Amina Pervaiz,² Nader Tashtoush,² Hamadullah Shaikh,² Sunitha Koppula,² Jonathan Koons,² Tanveer Hussain,² William Perry,² Richard Evans,³ Emily T. Martin,³ Ryan P. Mynatt,⁴ Kyle P. Murray,⁵ Michael J. Rybak,^{2,4,6} and Keith S. Kaye^{1,2}



Tolerability of prosthetic joint infection empirical antimicrobial therapy: a prospective cohort study.

Triffault-Fillit C^{1,2}, Valour F^{3,2,4}, Guillo R^{3,2}, Tod M^{3,5,6}, Goutelle S^{3,5,6}, Lustig S^{3,6,7}, Fessy MH^{3,6,8}, Chidiac C^{3,2,4}, Ferry T^{3,2,4}, Lyon BJI study group.



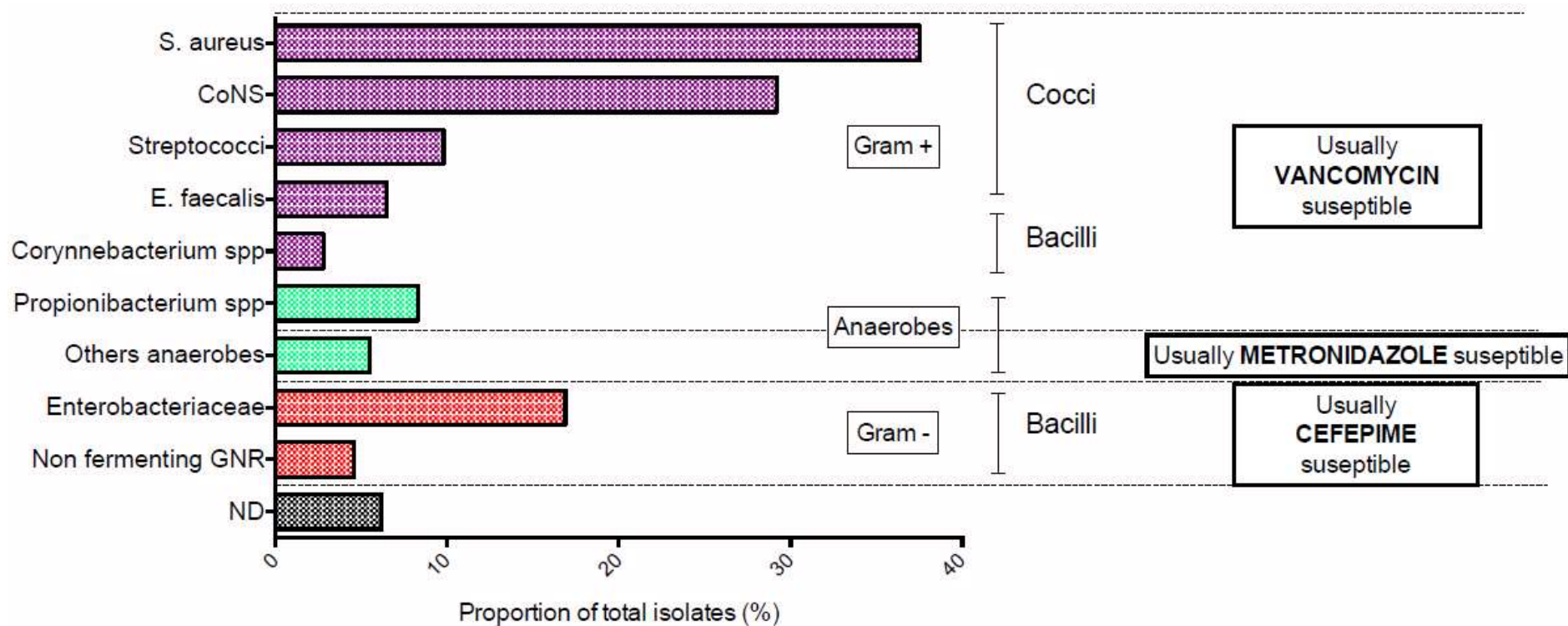
Depuis janvier 2017
Vancomycine + Céfépime

Original article

Microbiologic epidemiology depending on time to occurrence of prosthetic joint infection: a prospective cohort study

C. Triffault-Fillit^{1,2,*}, T. Ferry^{1,2,7}, F. Laurent^{1,3,7}, P. Pradat⁴, C. Dupieux^{1,3,7},
A. Conrad^{1,2,7}, A. Becker^{1,2}, S. Lustig^{1,5,7}, M.H. Fessy^{1,6,7}, C. Chidiac^{1,2,7},
F. Valour^{1,2,7} for the Lyon BJI Study Group⁸

Infections post-opératoires aiguës de prothèse (<1 mois)

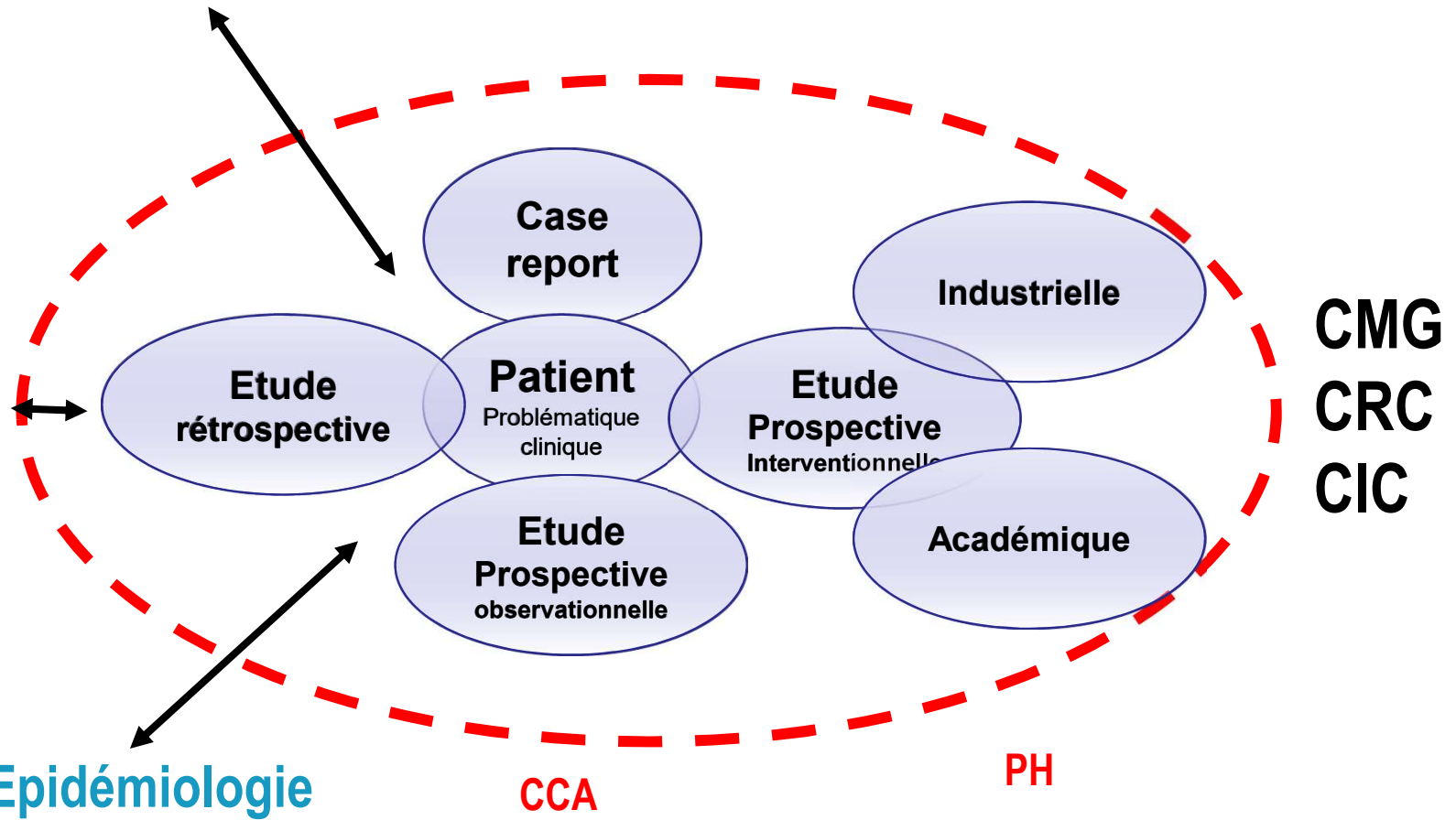


RECHERCHE EN INFECTIOLOGIE

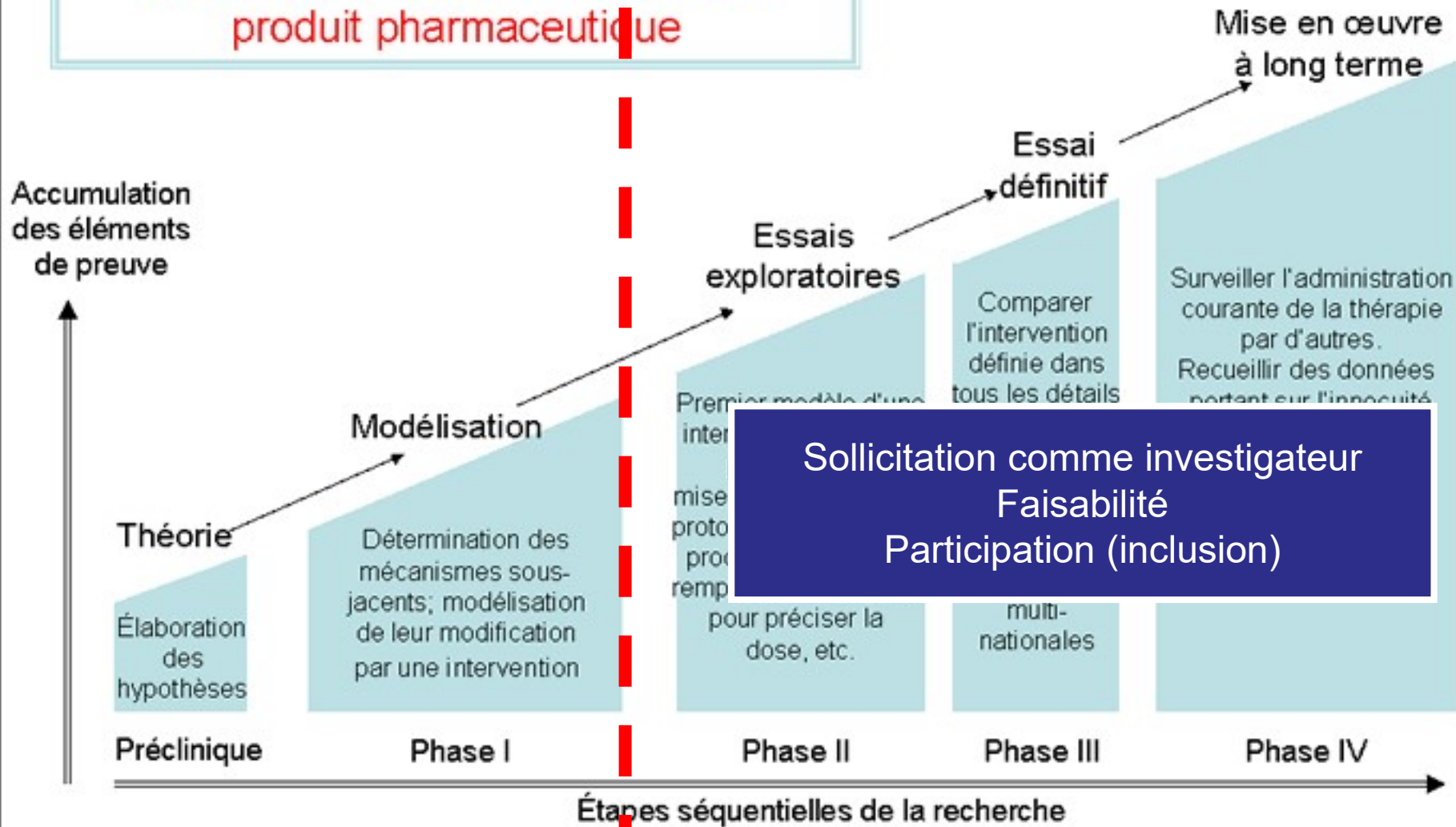
Microbiologie

**Autres
spécialités**

Epidémiologie



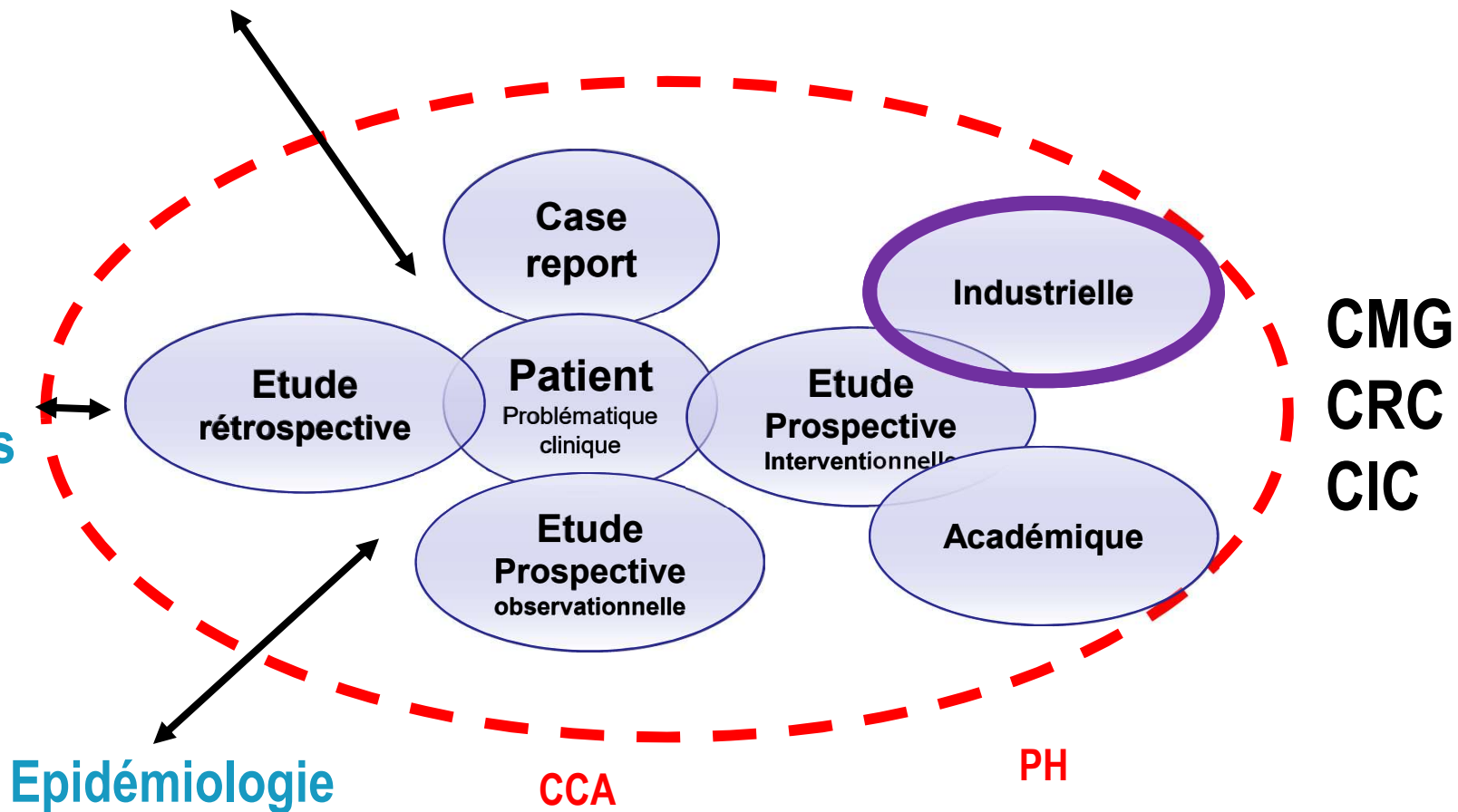
Phases caractéristiques de la recherche en vue de la mise en marché d'un produit pharmaceutique



RECHERCHE EN INFECTIOLOGIE

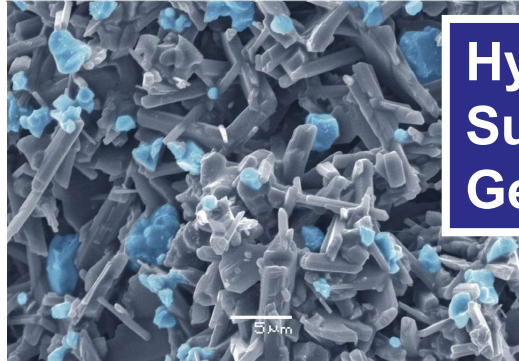
Microbiologie

Autres
spécialités

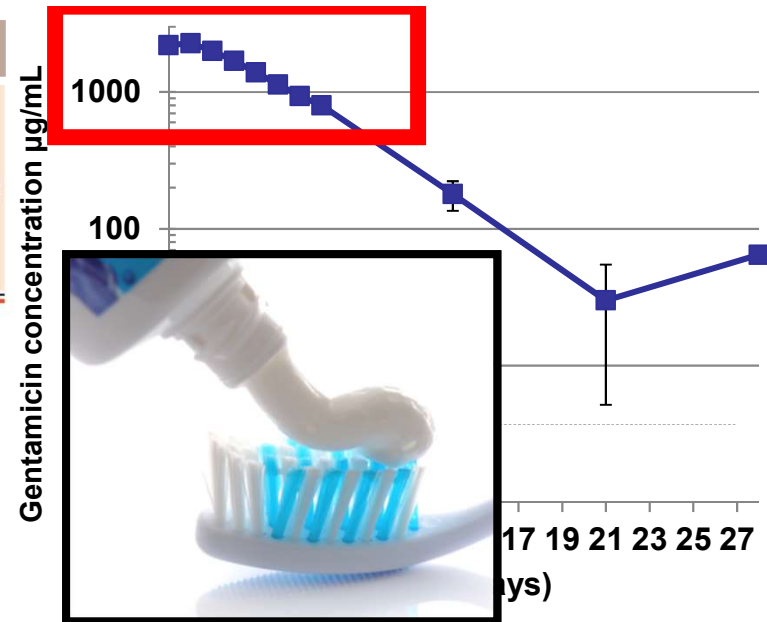


Pharmacokinetics of gentamicin eluted from a regenerating bone graft substitute

IN VITRO AND CLINICAL RELEASE STUDIES



Hydroxyapatite
Sulfate de calcium
Gentamicine



Régénération osseuse, Résorbable, sous forme de pâte

■ GENERAL ORTHOPAEDICS

Single-stage treatment of chronic osteomyelitis with a new absorbable, gentamicin-loaded, calcium sulphate/hydroxyapatite biocomposite

A PROSPECTIVE SERIES OF 100 CASES

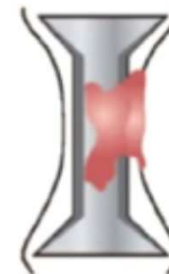
Mac Nally M. et al.

Oxford Bone infection unit

Bone Joint J 2016;98-B:1289–96.



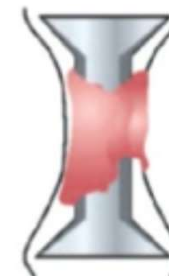
Localized



Cierny & Mader Stage III and IV

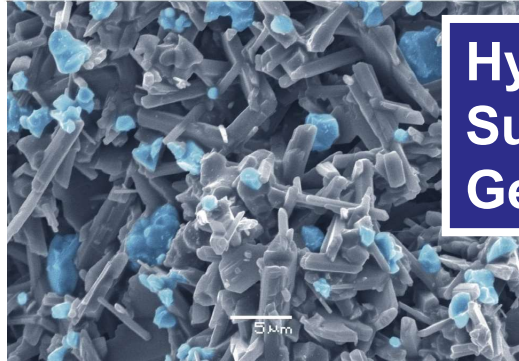


Diffuse

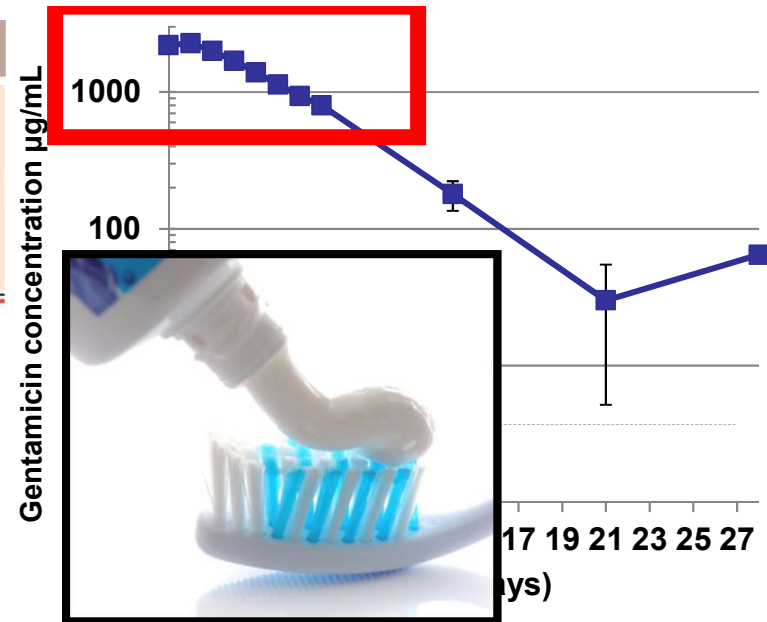


Pharmacokinetics of gentamicin eluted from a regenerating bone graft substitute

IN VITRO AND CLINICAL RELEASE STUDIES



Hydroxyapatite
Sulfate de calcium
Gentamicine



Régénération osseuse, Résorbable, sous forme de pâte

■ GENERAL ORTHOPAEDICS

Single-stage treatment of chronic osteomyelitis with a new absorbable, gentamicin-loaded, calcium sulphate/hydroxyapatite biocomposite

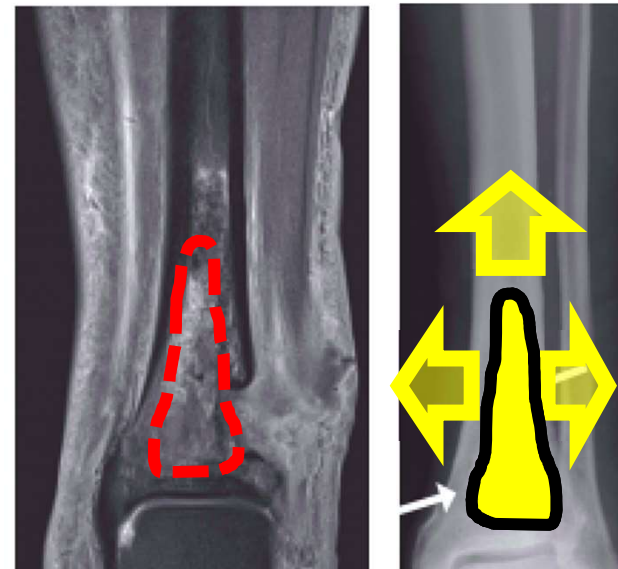
A PROSPECTIVE SERIES OF 100 CASES

Mac Nally M. et al.

Oxford Bone infection unit

Bone Joint J 2016;98-B:1289–96.

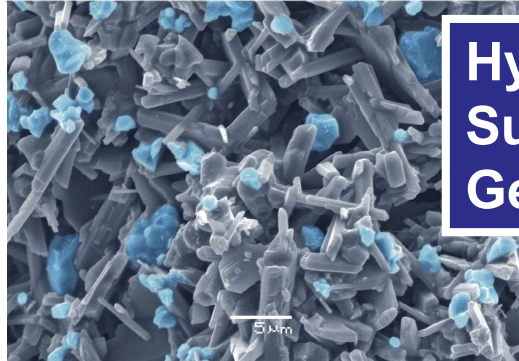
One-stage surgery



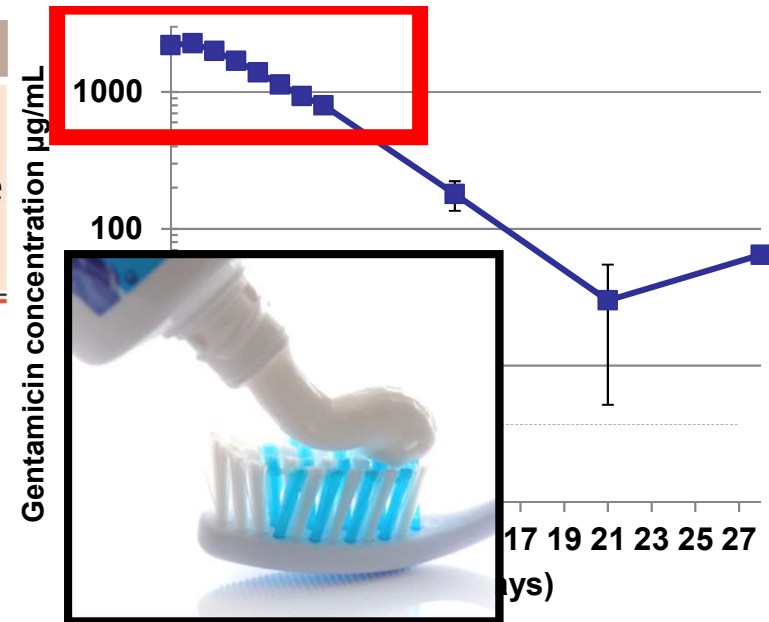
96% guérison

Pharmacokinetics of gentamicin eluted from a regenerating bone graft substitute

IN VITRO AND CLINICAL RELEASE STUDIES



Hydroxyapatite
Sulfate de calcium
Gentamicine



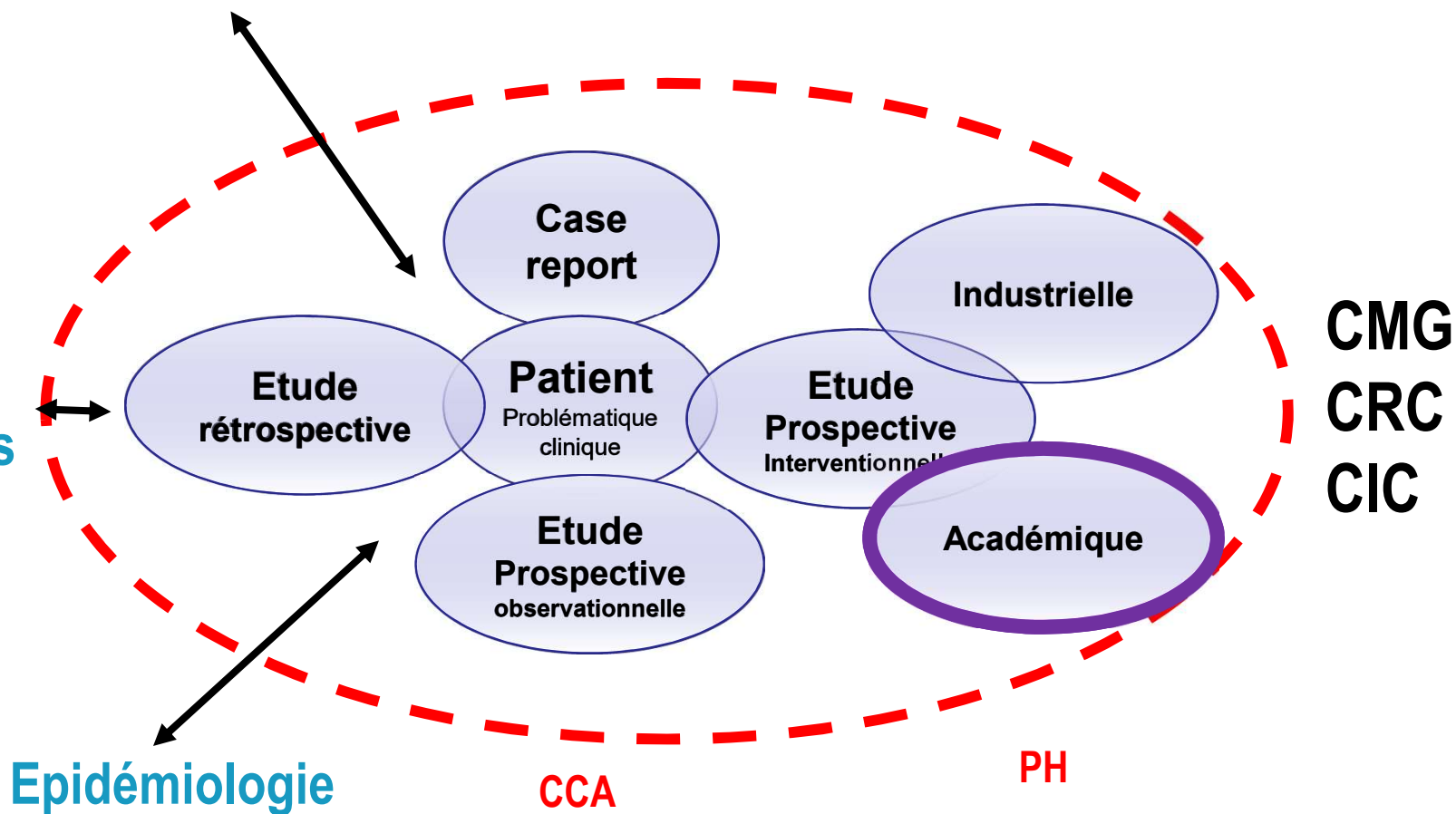
Régénération osseuse, Résorbable, sous forme de pâte

Essai thérapeutique randomisé « Certitude »
 Evaluation par le comité scientifique des CRIOAc
 200 patients (Cerament™ G vs. Standard of care)
 Réseau des CRIOAc
 Début Hiver 2018

RECHERCHE EN INFECTIOLOGIE

Microbiologie

**Autres
spécialités**



EVRIOS : Evaluation comparative de faibles et fortes doses de Rifampicine dans le traitement des Infections Ostéo-articulaires à Staphylocoques.

Proposition PHRC National 2014

Randomisation faible dose

Poids (kg)	Nombre de gélules à 300 mg	mg/kg
40-45	1 (en une fois par jour)	7,5-6,6
46-76	2 (en une fois par jour)	13-8
77-100	3 (en une fois par jour)	11,8-9
> 100	4 (en deux fois par jour)	< 9

Phase 4

16 centres investigateurs

460 participants

Randomisé en ouvert

Randomisation forte dose

Poids (kg)	Nombre de gélules à 300 mg	mg/kg
40-45	1 (en une fois par jour)	22,5-17,3
46-76	2 (en deux fois par jour)	22,6-17,9
77-100	3 (3 gélules le matin et 2 le soir)	22-18,3
101-120	4 (en deux fois par jour)	21,7-18,6
121-150	5 (4 gélules le matin et 3 le soir)	21,4-21
> 150	6 (en deux fois par jour)	< 21

Tableau 2. Proposition de traitement antibiotique selon le micro-organisme retrouvé

	Traitement initial	Relais oral exclusif ¹
Staphylocoques multisensibles²		
Poids ≤ 70 kg	Oxacilline ou cloxacilline ³ IV 1,5 g/4 h OU Cefazoline ⁴ 1 g/6 h IV	Ofloxacin ^{5,6,7} à la dose de 200 mg 2x/j ET rifampicin ^{8,9} 900 mg 1x/j
Poids > 70 kg	Oxacilline ou cloxacilline ³ IV 2 g/4 h OU Cefazoline ⁴ 2 g/8 h IV	Ofloxacin ^{5,6,7} à la dose de 200 mg 3x/j ET rifampicin ^{8,9} 600 mg 2x/j

Notes d'utilisation explicatives

¹ Le relais oral exclusif ne peut s'envisager que si l'aspect local est favorable, et que si l'antibiogramme définitif du micro-organisme en cause est disponible.

⁶ Les fluoroquinolones peuvent être introduites plus tôt, *per os*, en association avec le traitement intraveineux.

⁷ Concernant le SAMS et l'utilisation des fluoroquinolones, la ciprofloxacine et la lévofloxacine sont des alternatives à l'ofloxacine. Le recul d'utilisation de l'ofloxacine est supérieur à celui de la lévofloxacine. À noter que la ciprofloxacine a un spectre plus large (anti-*Pseudomonas*) que l'ofloxacine et devrait être réservée aux infections à bactéries Gram négatif.

⁹ Concernant le SAMS et l'utilisation de la rifampicine, le choix de ne pas l'introduire immédiatement est dicté par le souci de ne pas induire de résistance en cas d'évolution défavorable (inoculum élevé persistant).

2017



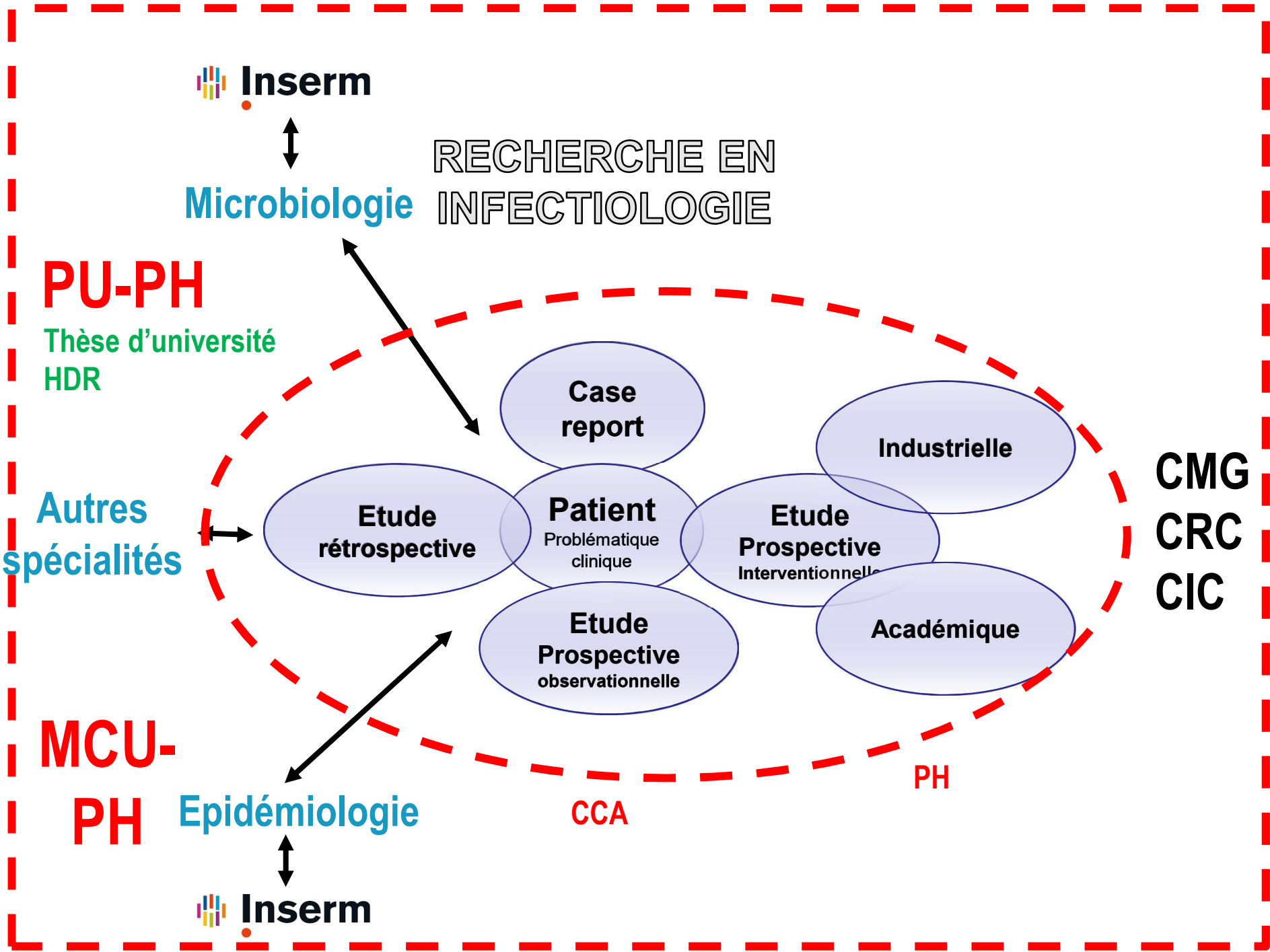
Sequential phase treatment (biofilm-embedded bacteria)

Staphylococcus spp

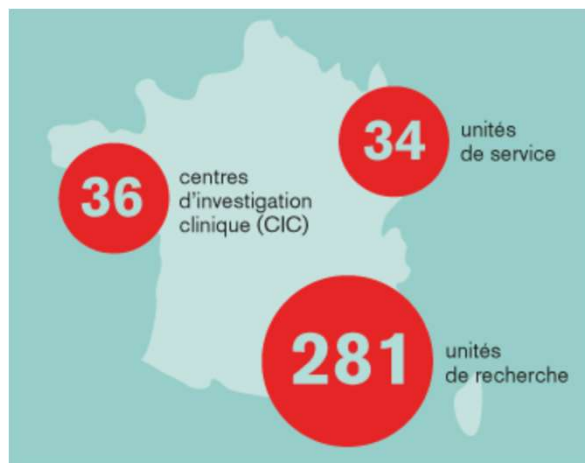
Treatment of choice

Rifampin + levofloxacin po	Until completing 8 weeks
Alternatives without fluoroquinolones	
Rifampin po + (daptomycin or fosfomicin) iv	2-4 weeks, then oral treat.
Rifampin + (LNZ, fusidic, CMX, clindamycin, or minocyclin) po	Until completing 8 weeks of treat.
Alternatives without rifampin	
Daptomycin iv + (fosfomicin or cloxacillin) iv	2-6 weeks, then oral treat.
Daptomycin iv + (LNZ or CMX or levofloxacin) po	2-6 weeks, then oral treat.
Levofloxacin + (LNZ, CMX, clindamycin or fusidic) po	Until completing 8 weeks of treat.
LNZ + (CMX or fusidic) po	Until completing 8 weeks of treat.
Clindamycin + fusidic po	Until completing 8 weeks of treat.
Levofloxacin or moxifloxacin or CMX or LNZ po	Until completing 8 weeks of treat.

Rifampin, 600 mg/24h po; levofloxacin, 500-750 mg/24h po; moxifloxacin, 400 mg/24h po; ciprofloxacin, 400 mg/12h iv or 750-1000 mg/12h po; linezolid, 600 mg/12h po; fusidic acid, 500 mg/8h po; fosfomicin, 2 g/6h iv; colistin, 6-9 millions IU/d (8-12h) iv; co-trimoxazole 800/160 mg/8h po; clindamycin, 600 mg/6-8h po; minocycline, 200 mg/d po



2017



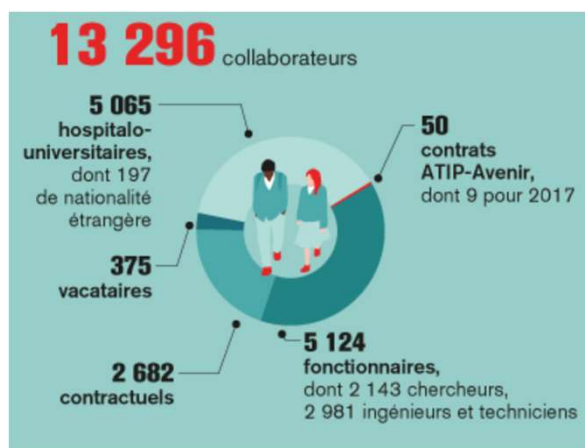
LES PUBLICATIONS

13 220

publications scientifiques
(articles, lettres, revues)
en 2017



*Web of Science

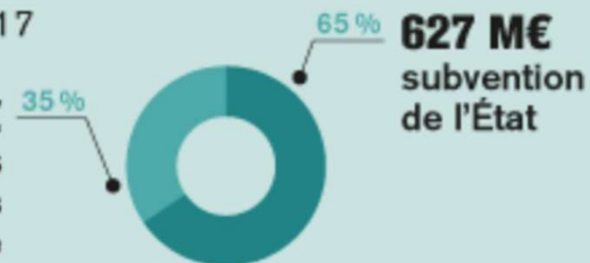


LE BUDGET

957 M€

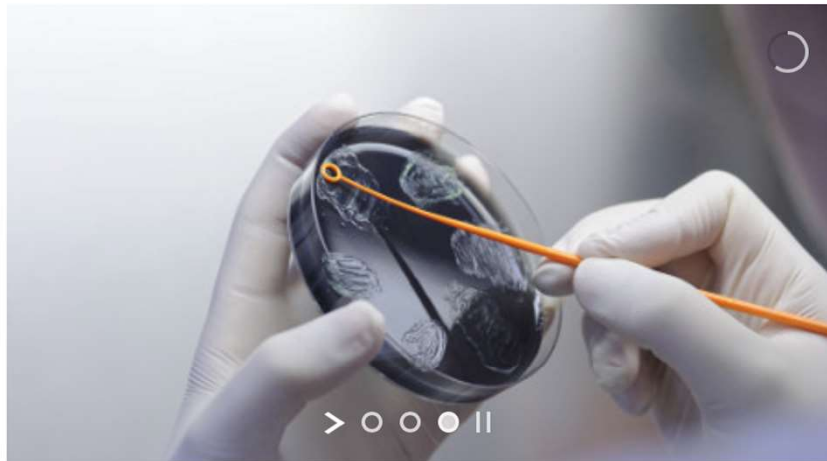
en 2017

330 M€
ressources externes
dont 291 M€ en contrats
de recherche





ACCUEIL

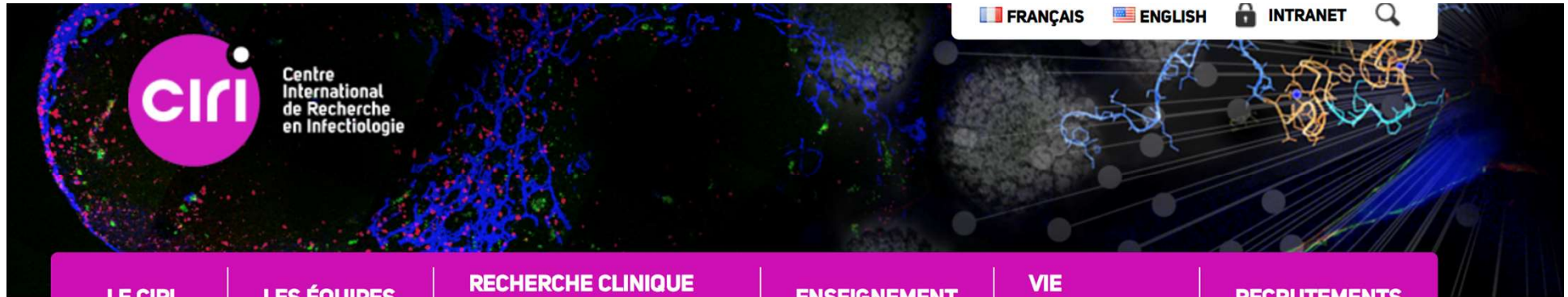


« COMPRENDRE LES MALADIES INFECTIEUSES POUR MIEUX LES CONTRÔLER »

telle est la devise du Centre International de Recherche en Infectiologie, le CIRI ! Le CIRI a été créé au 1er janvier 2013 par l'Inserm, le CNRS, l'ENS de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1. Avec ces tutelles ainsi qu'avec ses partenaires, l'Institut Pasteur, la Fondation Mérieux et les Hospices Civils de Lyon, le CIRI regroupe plus de 20 équipes derrière un objectif : la lutte contre les maladies infectieuses, deuxième cause de mortalité dans le monde. Par une approche pluridisciplinaire alliant la microbiologie (bactériologie et virologie), l'immunologie, la biologie cellulaire, la recherche clinique et l'épidémiologie, sans oublier sa forte interface avec le monde industriel, il se veut un Centre de Recherche ouvert sur l'innovation thérapeutique et un acteur majeur de la médecine de prévention et du traitement des maladies infectieuses.



Découvrir le CIRI →



LE CIRI

LES ÉQUIPES

RECHERCHE CLINIQUE
ET TECHNOLOGIQUE

ENSEIGNEMENT

VIE
ETUDIANTE

RECRUTEMENTS

Sylvain BAIZE, Unité de Biologie des Infections Virales Emergentes (Institut Pasteur) – Unit of Biology of Emerging Viral Infections (Pasteur Institute)

Xavier CHARPENTIER, Transfert de gène horizontal chez les bactéries pathogènes – Horizontal gene transfer in bacterial pathogens

Andrea CIMARELLI, Interaction hôte pathogène lors de l'infection lentivirale – Host-Pathogen Interaction during Lentiviral Infection

Francois-Loïc COSSET, Virus enveloppés, vecteurs et immunothérapie – Enveloped viruses, Vectors and Immunotherapy

Thierry DEFANCE, Lymphocytes B effecteurs et mémoires – Effector and memory B cells

Patricia DOUBLET, Pathogénèse des légionelles- Legionella pathogenesis

Marlène DREUX, Trafic Vésiculaire, réponse Innée et Virus – Vesicular trafficking, Innate response and Viruses

Mathias FAURE, Autophagie infection immunité – Autophagy Infection Immunity

Henri GRUFFAT, Herpesvirus oncogènes – Oncogenic Herpesviruses

Thomas HENRY, Inflammasome et infections bactériennes – Inflammasome and bacterial infections

Branka HORVAT, Immunobiologie des infections virales – Immunobiology of Viral Infections

Bruno LINA, Virpath- Grippe, de l'émergence au contrôle – Virpath- Influenza, from emergence to control

Vincent LOTTEAU, Biologie cellulaire des infections virales – Cell biology of viral infection

Renaud MAHIEUX, Oncogénèse rétrovirale – Retroviral Oncogenesis

Jacqueline MARVEL, Immunité et lymphocytes cytotoxiques – Immunity and cytotoxic lymphocytes

Jean-François NICOLAS, Immunologie de l'allergie cutanée et vaccination – Immunology of skin allergy and vaccination

Théophile OHLMANN, Contrôle traductionnel des ARNm eucaryotes et viraux – Translational control of Eukaryotic and Viral RNAs

Glaucia PARANHOS-BACCALA, Laboratoire des pathogènes émergents (Fondation Mérieux) – Emerging Pathogens Laboratory (Fondation Mérieux)

Bénédicte PY, Inflammasome NLRP3 – NLRP3 Inflammasome

François VANDENESCH, Pathogénie des Staphylocoques – Staphylococcal Pathogenesis

Viktor VOLCHKOV, Base moléculaire de la pathogénicité virale – Molecular Basis of Viral Pathogenicity

Thierry WALZER, Réponse immunitaire innée dans les maladies infectieuses et auto-immunes – Innate immunity in infectious and autoimmune diseases

< ACCUEIL / LES ÉQUIPES / EQUIPES / PATHOGÉNIE DES STAPHYLOCOQUES / THÈMES DE RECHERCHE

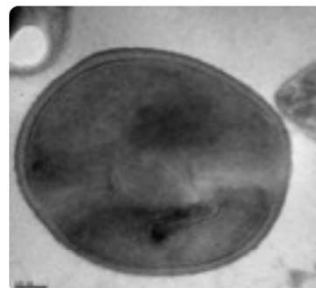
PATHOGÉNIE DES STAPHYLOCOQUES

Afficher tout



INSERM U1111

THÈMES DE RECHERCHE



STAPHYLOCOQUES
Centre National de Référence



PATHOGÉNIE DES STAPHYLOCOQUES: DE LA BACTÉRIE AUX RÉPONSES DE L'HÔTE

Staphylococcus aureus (SA) représente une menace majeure pour la santé publique dans le monde (30% des infections nosocomiales et communautaires). La pathogénèse de SA dépend de l'expression de nombreuses adhésines et exoprotéines qui altèrent les défenses de l'hôte et des cellules. L'expression de ces facteurs de virulence est étroitement régulée par un réseau complexe impliquant des facteurs transcriptionnels et des ARN régulateurs. Notre objectif est d'obtenir une caractérisation globale des maladies à SA par une approche intégrative, de la paille au lit du malade et inversement, pour comprendre l'occurrence, les mécanismes de maladies et la clairance microbienne.

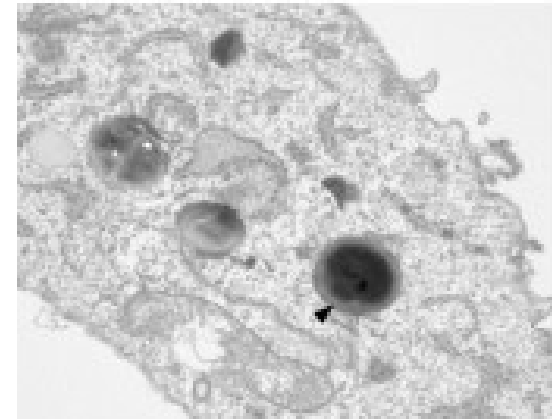
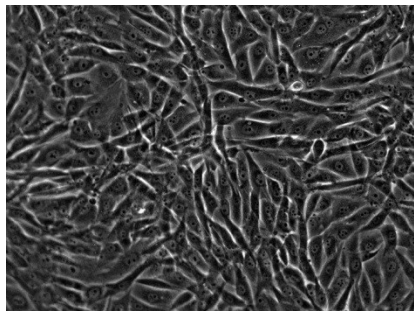
Antimicrobial Activity against Intraosteoblastic *Staphylococcus aureus*

Florent Valour,^{a,b} Sophie Trouillet-Assant,^b Natacha Riffard,^b Jason Tasse,^b Sacha Flammier,^b Jean-Philippe Rasigade,^{b,c} Christian Chidiac,^{a,b} François Vandenesch,^{b,c,d} Tristan Ferry,^{a,b} Frédéric Laurent,^{b,c,d} on behalf of the Lyon Bone and Joint Infection Study Group

Infectious Diseases Department, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France^a; INSERM U1111, International Centre for Research in Infectiology, Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France^b; Laboratory of Bacteriology, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France^c; French National Reference Center for Staphylococci, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France^d



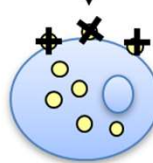
2015



INVASION (2h)



Lysostaphine
200 µg/mL

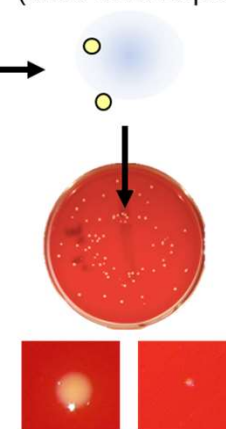


ATB à tester - 24h

- . Cos
- . Cmin = Cos/3
- . Cmax = Cos x 3



Lyse cellulaire
(choc osmotique)

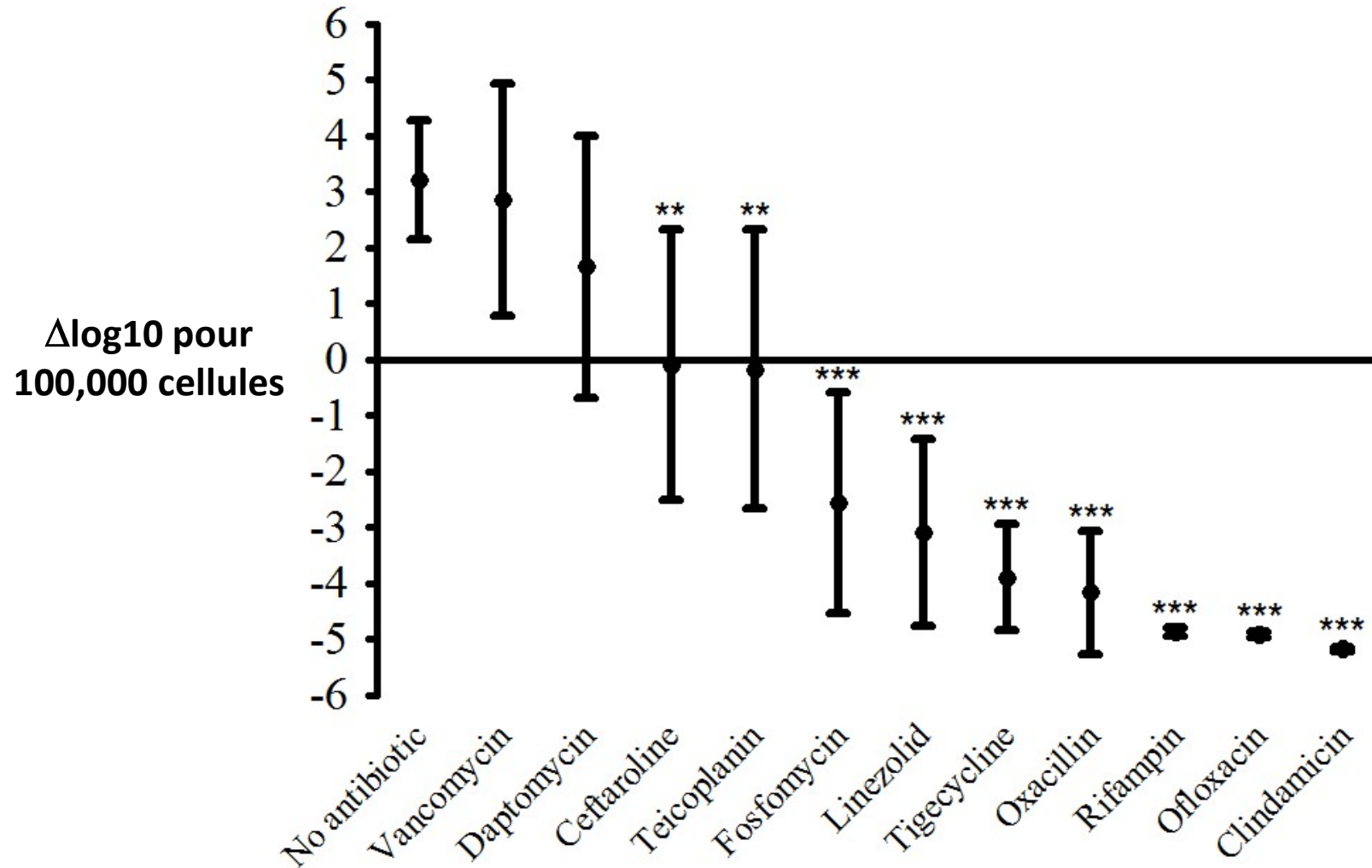


Numération des
bactéries
internalisées par
étalement des
lysats



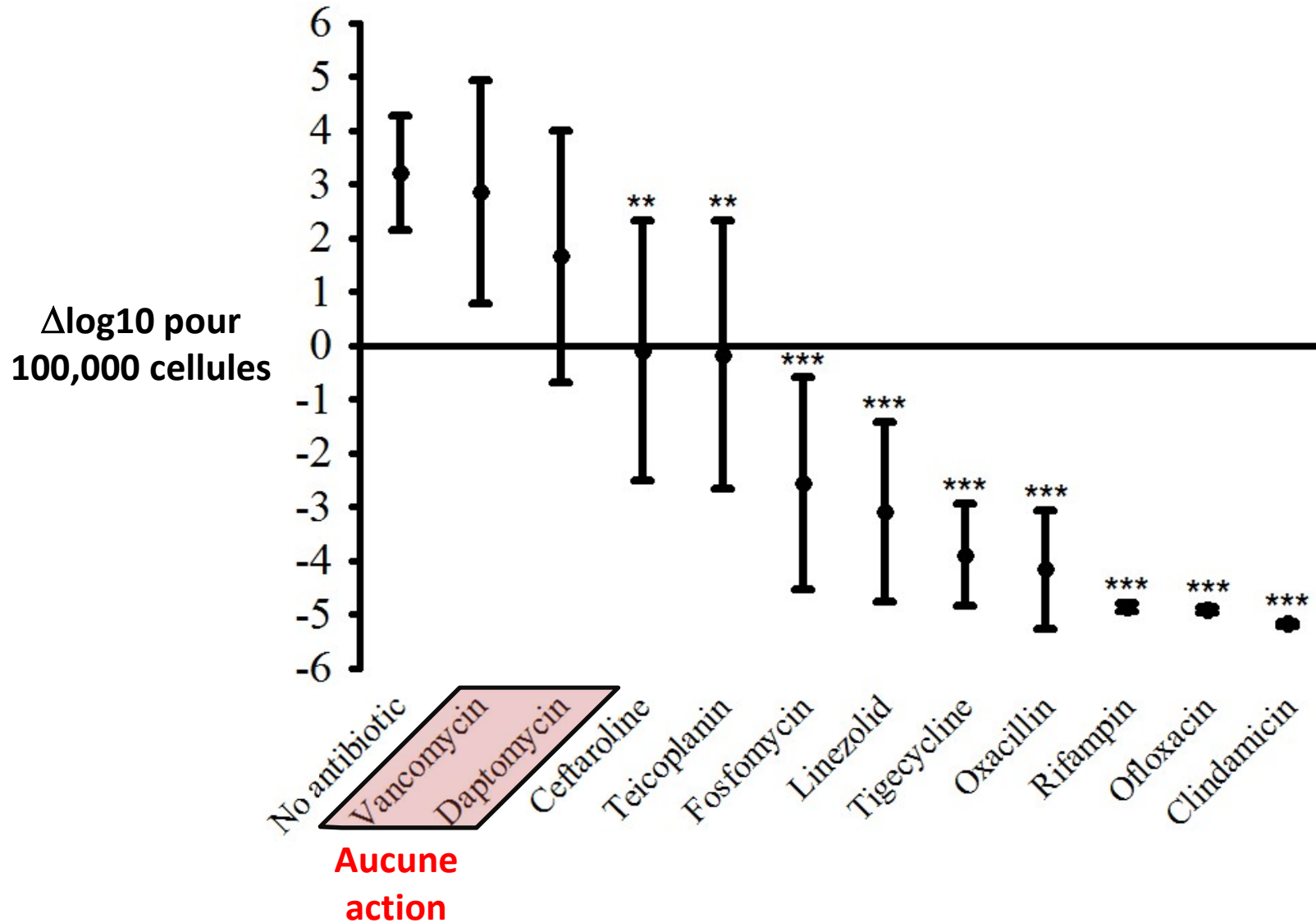
Action intracellulaire à concentration osseuse

Valour et al. BJI Study Group. *Antimicrob Agents Chemother* 2015



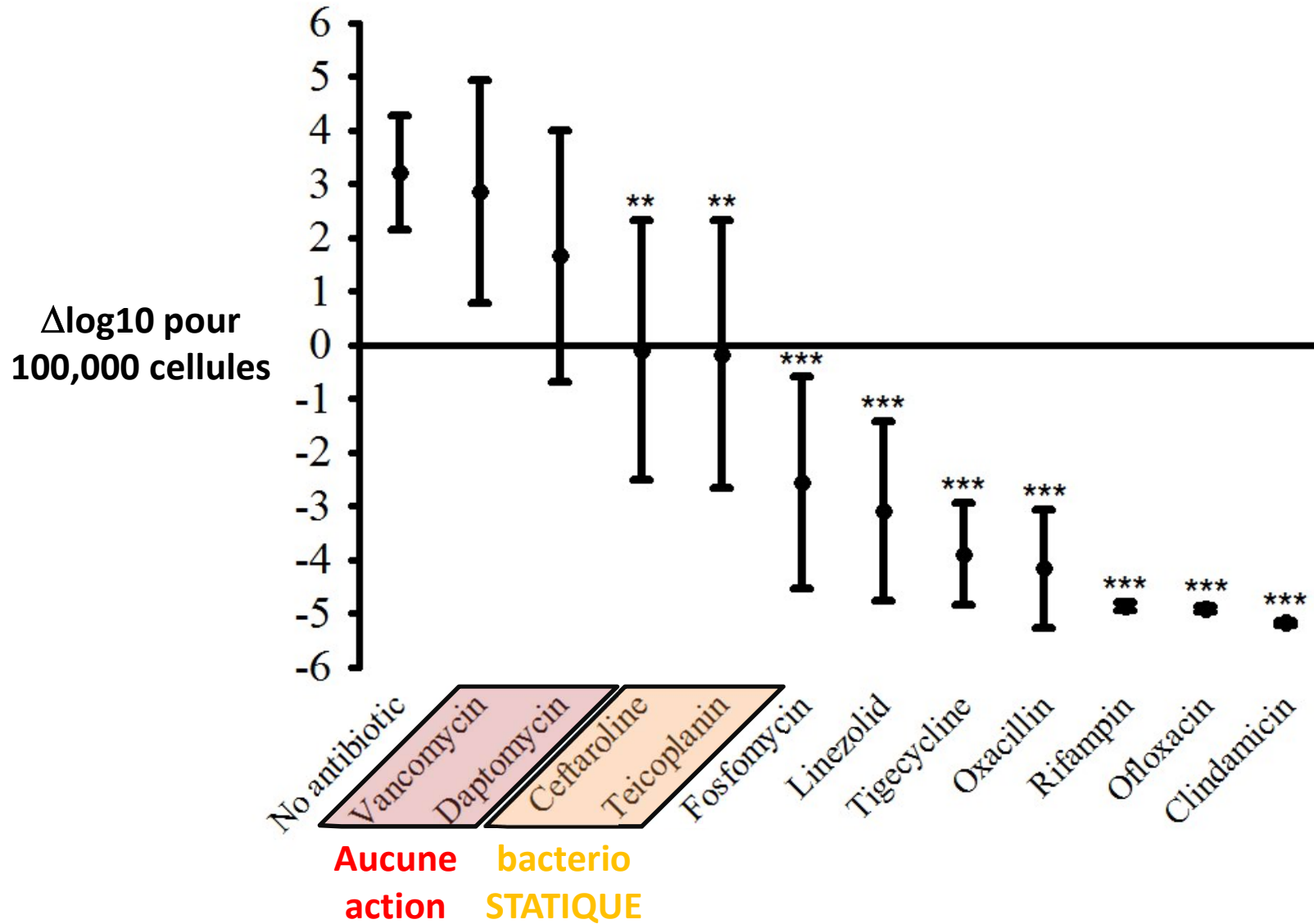
Action intracellulaire à concentration osseuse

Valour et al. BJI Study Group. *Antimicrob Agents Chemother* 2015



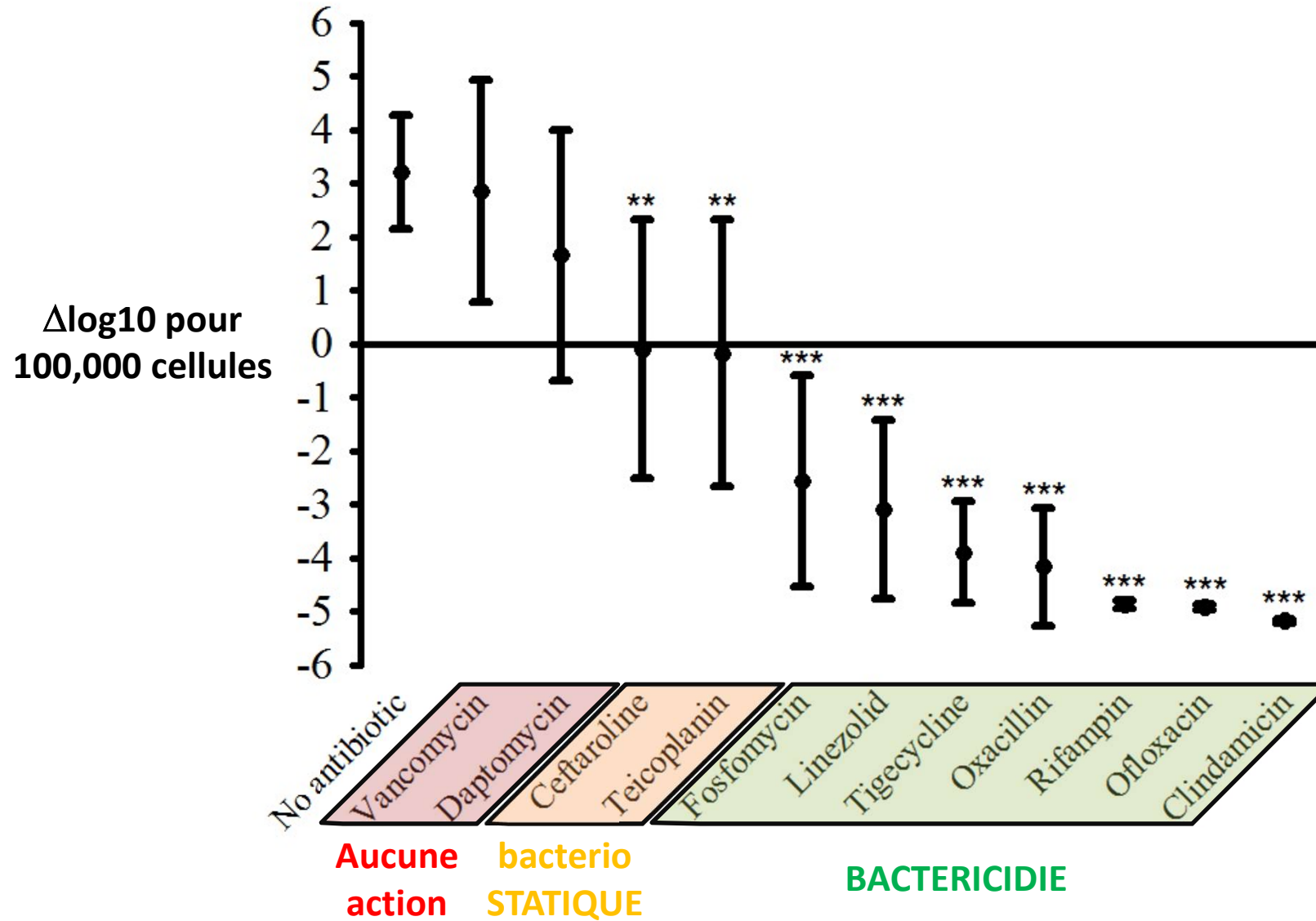
Action intracellulaire à concentration osseuse

Valour et al. BJI Study Group. *Antimicrob Agents Chemother* 2015



Action intracellulaire à concentration osseuse

Valour et al. BJI Study Group. *Antimicrob Agents Chemother* 2015

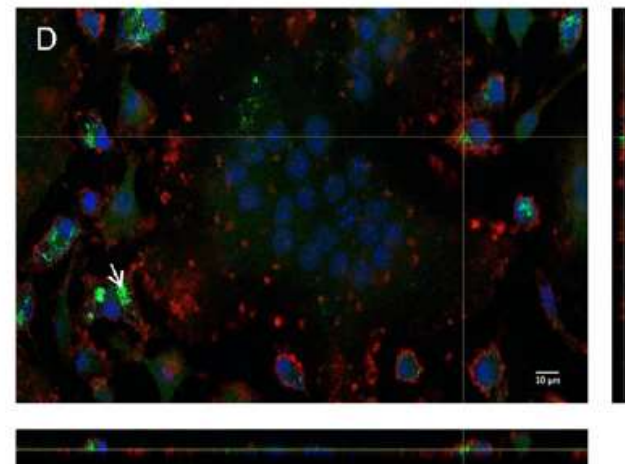
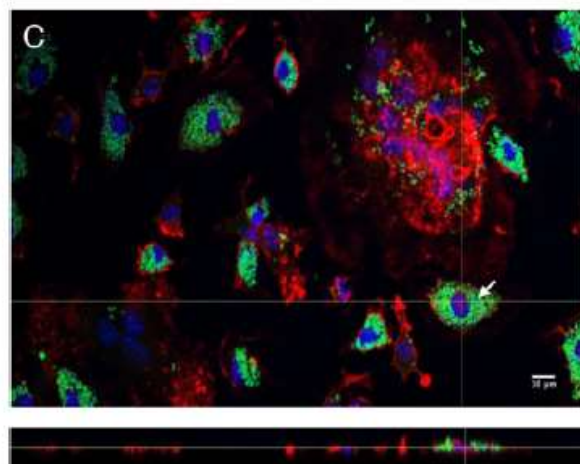
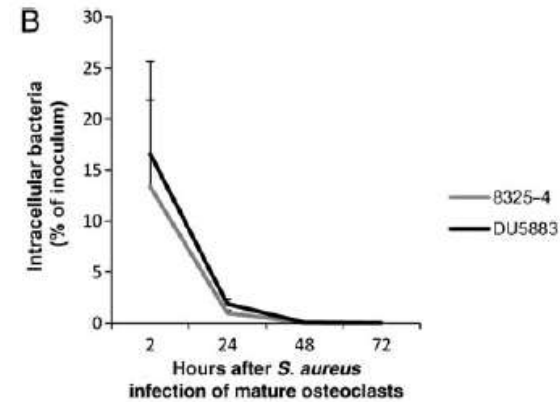
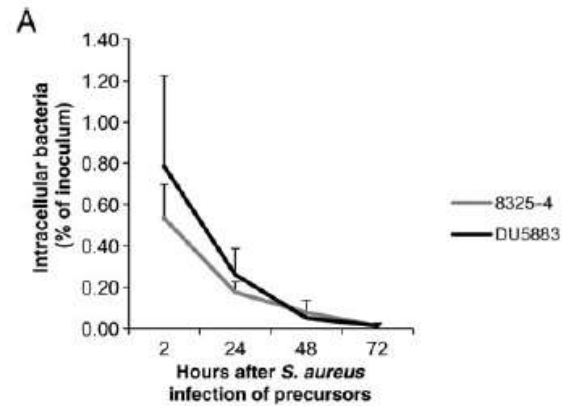


Dual Impact of Live *Staphylococcus aureus* on the Osteoclast Lineage, Leading to Increased Bone Resorption



Sophie Trouillet-Assant,^{1,2,3,4,5,6} Marlène Gallet,^{4,5,6,7} Pauline Nauroy,^{4,5,6,7} Jean-Philippe Rasigade,^{1,2,3,4,5,6}
 Sacha Flammier,^{1,2,3,4,5,6} Peggy Parroche,^{2,3,4,5,6} Jacqueline Marvel,^{2,3,4,5,6} Tristan Ferry,^{1,2,3,4,5,6} Francois Vandenesch,^{1,2,3,4,5,6}
 Pierre Jurdic,^{4,5,6,7} and Frederic Laurent^{1,2,3,4,5,6}

¹Hospices Civils de Lyon, ²CIRI, International Center for Infectiology Research, University of Lyon, ³Inserm U1111, ⁴Ecole Normale Supérieure de Lyon, ⁵University of Lyon 1, ⁶CNRS, UMR5308 and ⁷Institut de Génomique Fonctionnelle de Lyon, Lyon, France

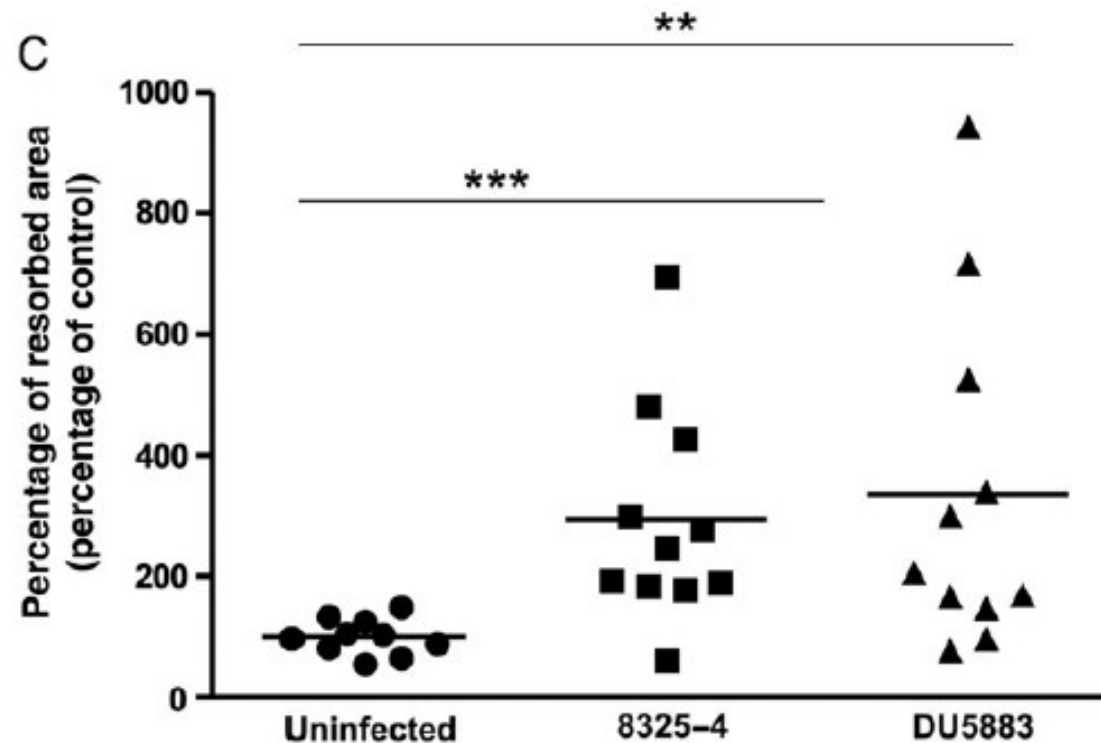
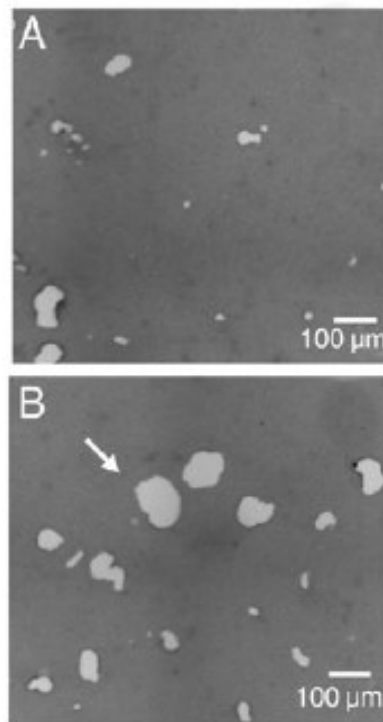


Dual Impact of Live *Staphylococcus aureus* on the Osteoclast Lineage, Leading to Increased Bone Resorption



Sophie Trouillet-Assant,^{1,2,3,4,5,6} Marlène Gallet,^{4,5,6,7} Pauline Nauroy,^{4,5,6,7} Jean-Philippe Rasigade,^{1,2,3,4,5,6}
 Sacha Flammier,^{1,2,3,4,5,6} Peggy Parroche,^{2,3,4,5,6} Jacqueline Marvel,^{2,3,4,5,6} Tristan Ferry,^{1,2,3,4,5,6} Francois Vandenesch,^{1,2,3,4,5,6}
 Pierre Jurdic,^{4,5,6,7} and Frederic Laurent^{1,2,3,4,5,6}

¹Hospices Civils de Lyon, ²CIRI, International Center for Infectiology Research, University of Lyon, ³Inserm U1111, ⁴Ecole Normale Supérieure de Lyon, ⁵University of Lyon 1, ⁶CNRS, UMR5308 and ⁷Institut de Génomique Fonctionnelle de Lyon, Lyon, France

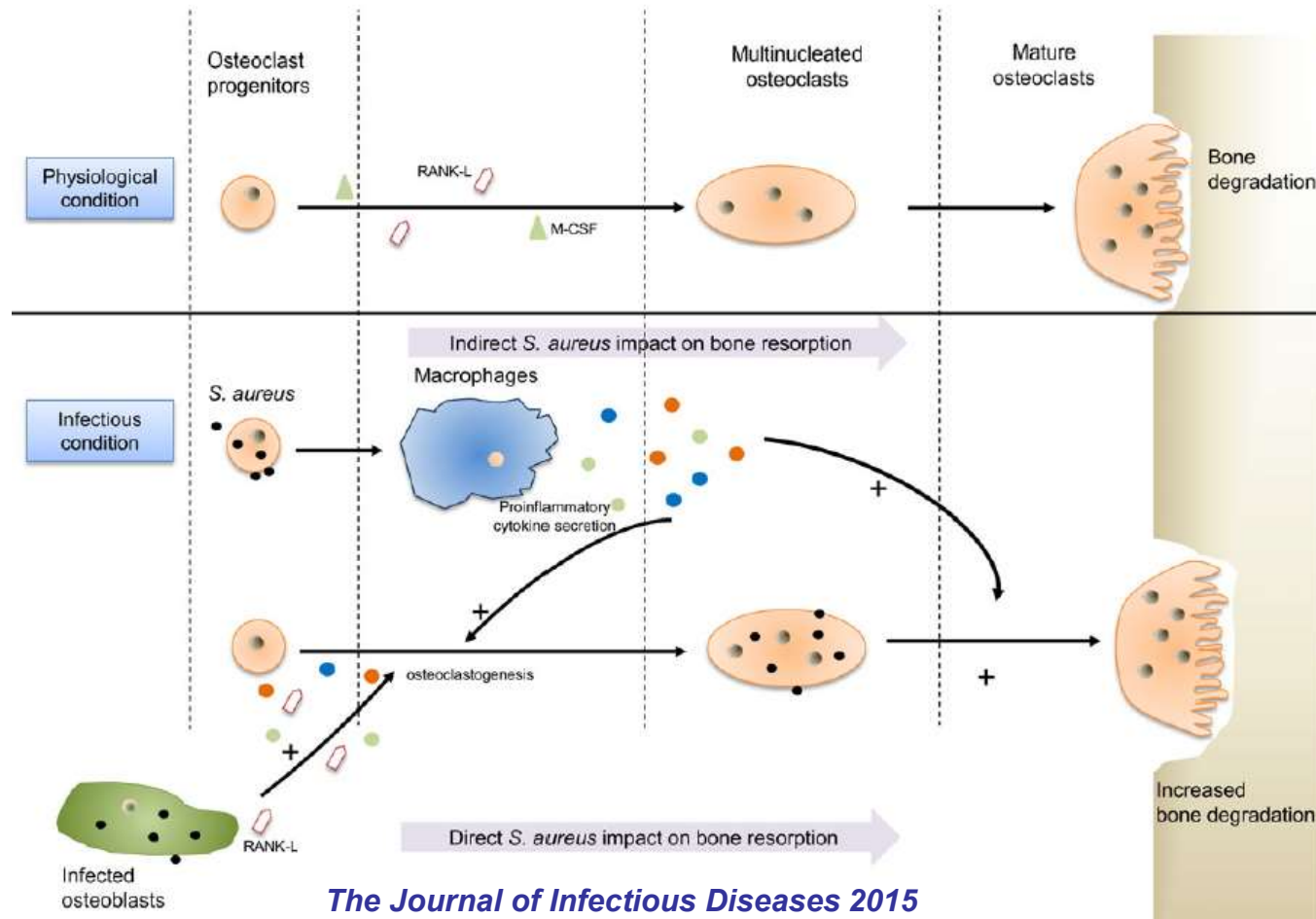


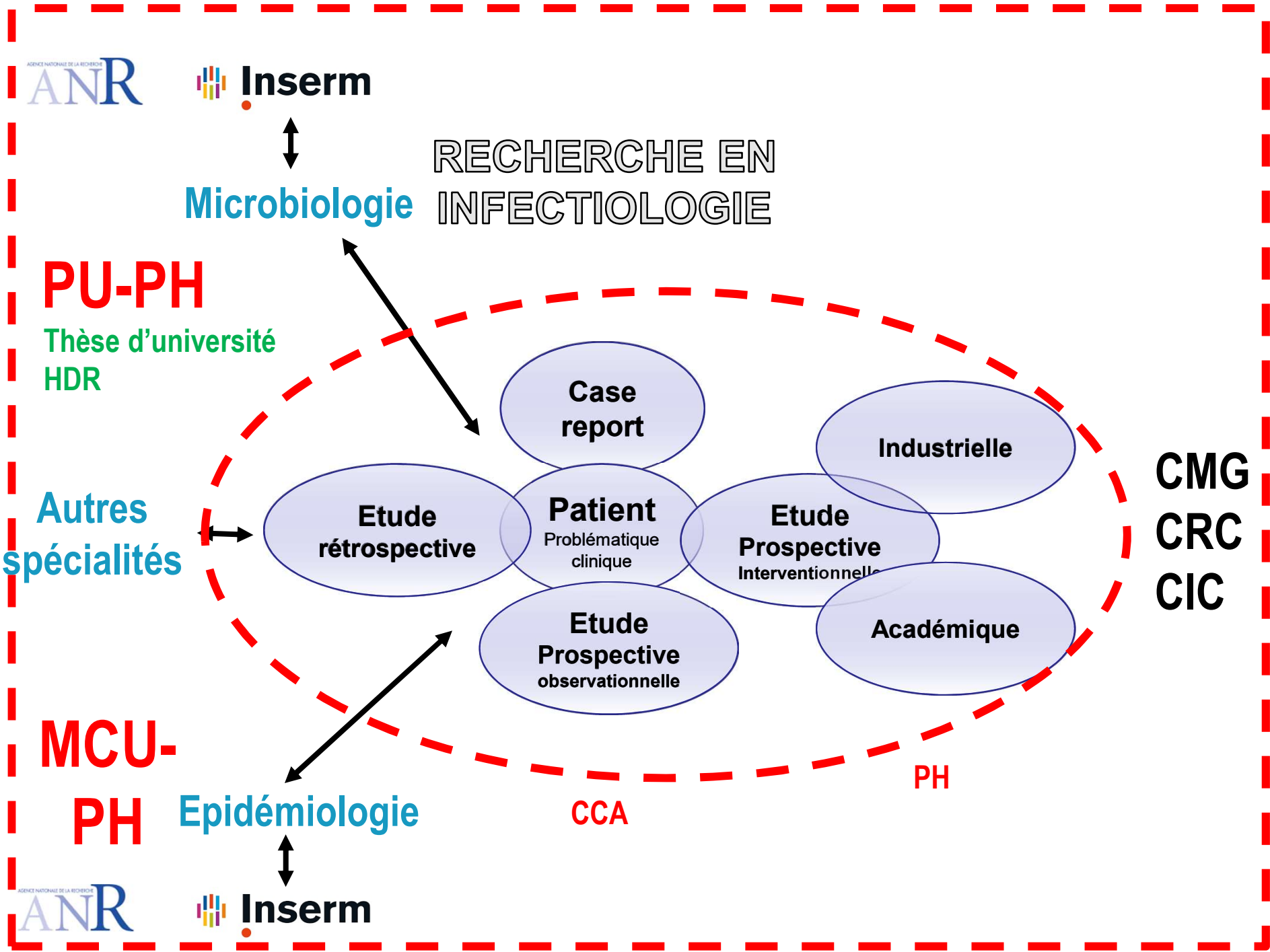
Dual Impact of Live *Staphylococcus aureus* on the Osteoclast Lineage, Leading to Increased Bone Resorption



Sophie Trouillet-Assant,^{1,2,3,4,5,6} Marlène Gallet,^{4,5,6,7} Pauline Nauroy,^{4,5,6,7} Jean-Philippe Rasigade,^{1,2,3,4,5,6}
 Sacha Flammier,^{1,2,3,4,5,6} Peggy Parroche,^{2,3,4,5,6} Jacqueline Marvel,^{2,3,4,5,6} Tristan Ferry,^{1,2,3,4,5,6} Francois Vandenesch,^{1,2,3,4,5,6}
 Pierre Jurdic,^{4,5,6,7} and Frederic Laurent^{1,2,3,4,5,6}

¹Hospices Civils de Lyon, ²CIRI, International Center for Infectiology Research, University of Lyon, ³Inserm U1111, ⁴Ecole Normale Supérieure de Lyon, ⁵University of Lyon 1, ⁶CNRS, UMR5308 and ⁷Institut de Génomique Fonctionnelle de Lyon, Lyon, France







Financer votre projet > Plan d'action 2019



Financer votre projet

Plan d'action 2019 >

AAPG 2019 >

ANR Tour 2019 >

Plan d'action 2019 >

AAPG 2019 >

Règlement financier >

Plan d'action 2019

Feuille de route de l'Agence nationale de la recherche (ANR), le Plan d'action 2019 décrit les actions et les instruments de financement proposés par l'Agence pour l'année à venir. Elaboré en concertation avec les acteurs institutionnels de la recherche, il vise à offrir à l'ensemble des communautés une visibilité générale de l'offre de financement de l'ANR. Le Plan d'action a été adopté par le Conseil d'administration de l'ANR le 3 juillet 2018.

Workpackages

Appel à projets générique

Appel à projets ponctuel IHU, DHU, FHU

Appel à projets ponctuel RHU



En complément, en réduisant le volume des documents du Plan d'action 2019 à moins de 100 pages, ces documents regroupent les textes du Plan d'action et de l'AAPG, et un guide de l'AAPG 2019 qui sera publié :

Ces ch
Téléch...

Financement de la recherche

Echelle Européenne



Programme **Européen** de financement de la recherche et de l'innovation de l'Union européenne pour la période 2014-2020, Horizon 2020 couvre l'ensemble de la chaîne de l'innovation, depuis l'idée jusqu'au marché.

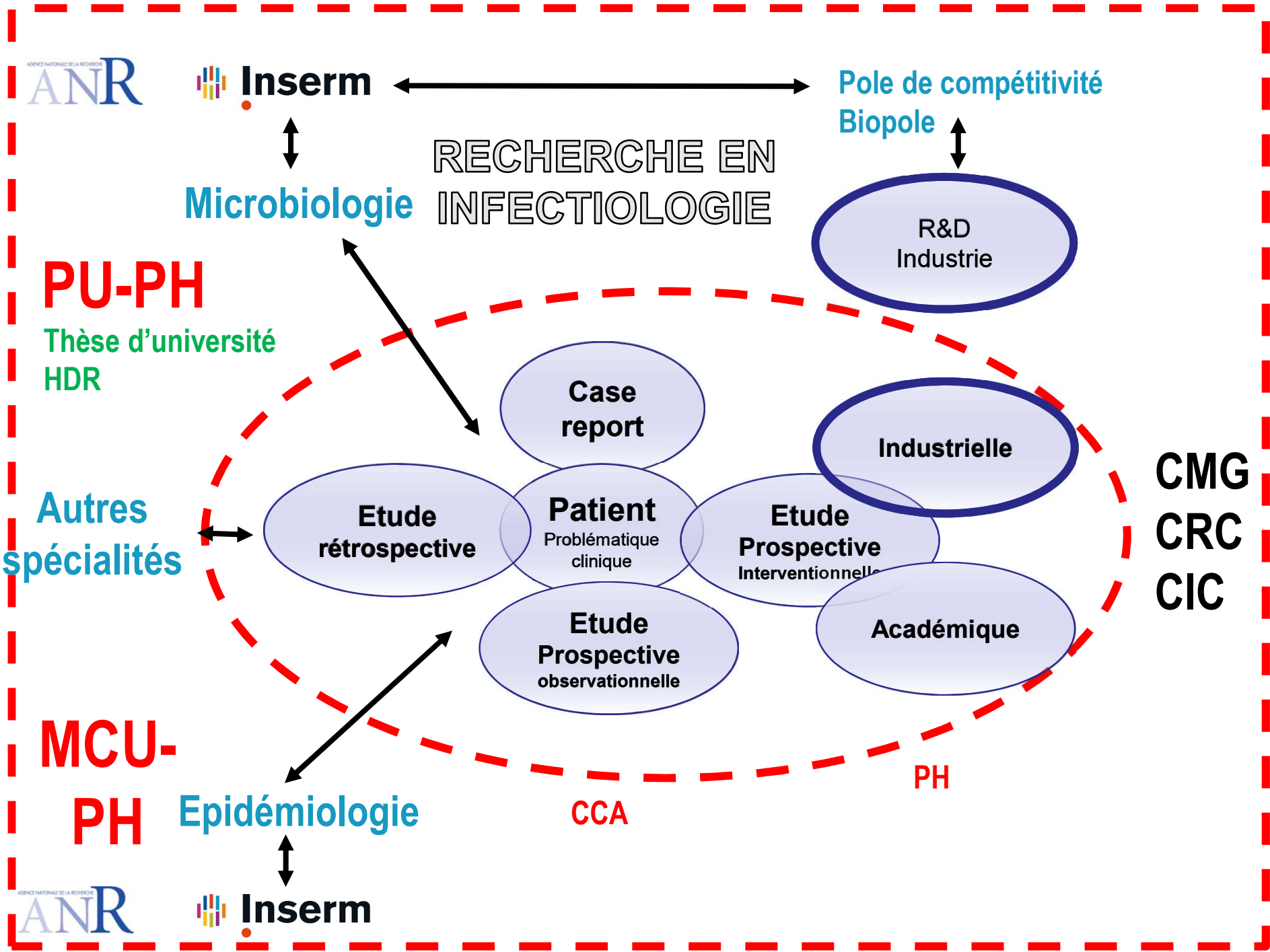
79 milliards d'euros de crédits orientés.

Thèmes multiples : santé, bioéconomie, énergie, transport, climat, sécurité

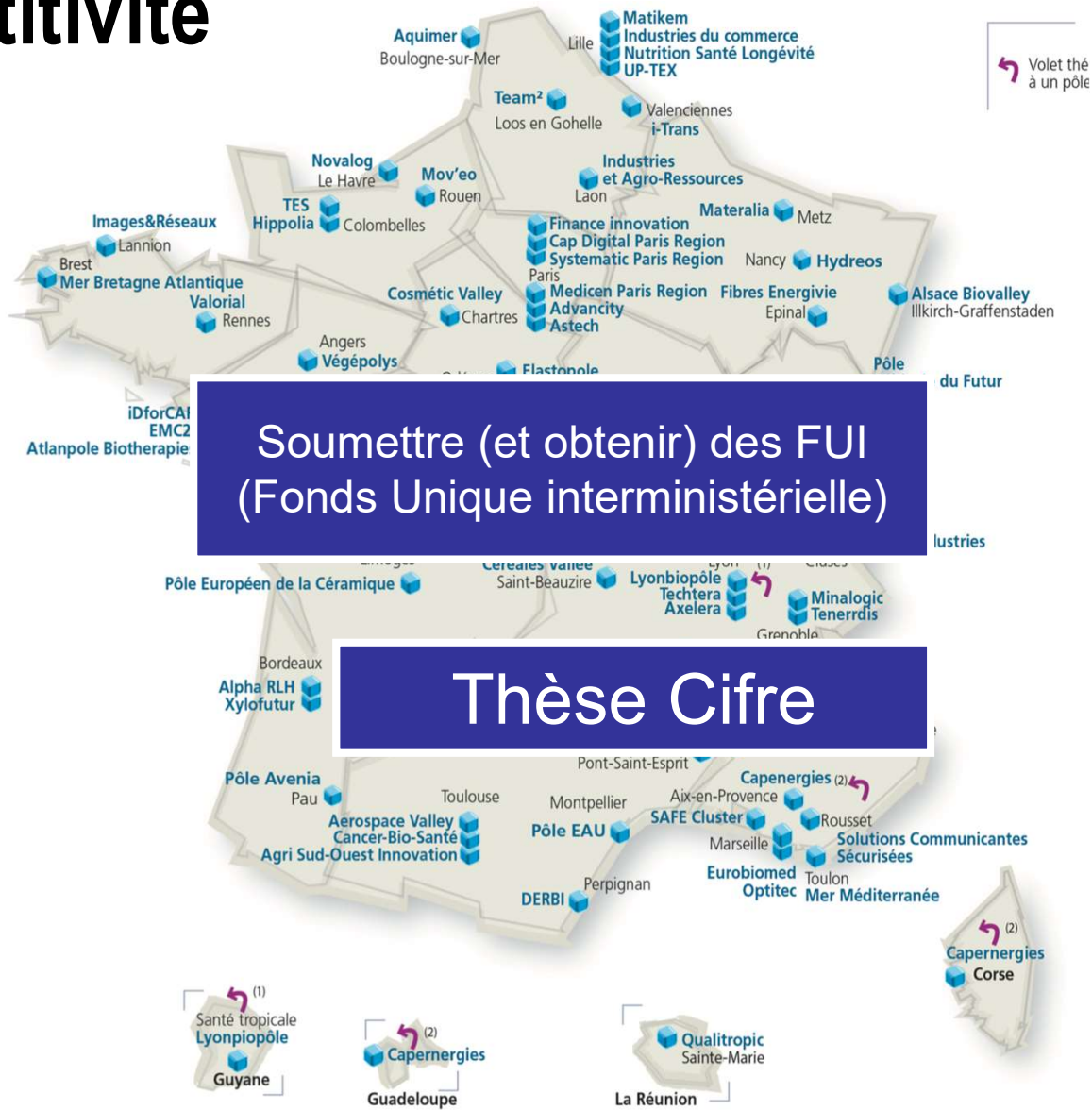
Porté par l'industriel ou par l'académique



Ministère de l'Enseignement supérieur,
de la Recherche et de l'Innovation



Poles de compétitivité Biopole



Initiée en 2004

Mobiliser les facteurs
clefs de la
compétitivité

Capacité d'innovation
industrielle en santé

<http://competitivite.gouv.fr/>



Ministère de l'Enseignement supérieur,
de la Recherche et de l'Innovation



Actualités

- 21/11/2016 - Colloque Phages on MARSeille : Avec la participation d'Alain Dublanchet et Olivier Patey (CHIV). -----
- 05/09/2016 - Reportage sur France Culture : Avec une interview de Guy-Charles de La Horie, Cindy Fevre et Mathieu Médina (Pherecydes). -----

[Toute l'actualité](#)

PHOSA – Cocktail de bactériophages pour lutter contre certaines infections bactériennes ostéoarticulaires provoquées par *Staphylococcus aureus* et *epidermidis* – est un projet de recherche français. Initié et porté par la PME Pherecydes Pharma, PHOSA est soutenu par le financement public dans le cadre du 18e appel à projets "FUI - Fonds Unique Interministériel" et labellisé par les pôles de compétitivité Medicen et Lyonbiopôle.

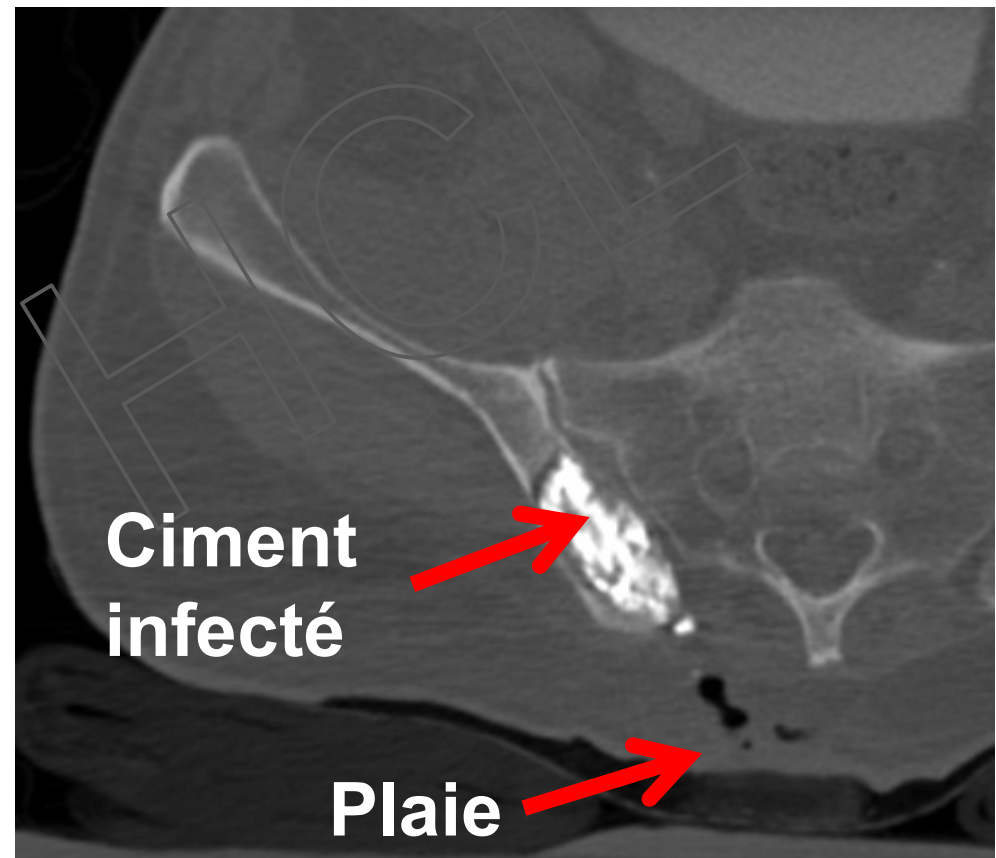
Lancé le 1^{er} janvier 2015 pour 24 mois, l'objectif central de PHOSA est la mise au point d'un cocktail de bactériophages lytiques efficace contre les infections ostéoarticulaires (IOA) provoquées par les staphylocoques. À l'issue du projet, les étapes réglementaires nécessaires au lancement d'un essai clinique chez l'homme (phase I/II) pour le cocktail devront avoir été menées.

Au-delà de Pherecydes Pharma, unique entreprise française spécialisée dans le domaine de la phagothérapie, le Consortium PHOSA rassemble quatre autres partenaires aux expertises complémentaires :

- **Deux PME innovantes** : BioFilm Control et Vivexia ;
- **Deux centres de recherche publics** : le Centre hospitalier intercommunal de Villeneuve-Saint-Georges (CHIV) et les Hospices civils de Lyon (HCL).



- Homme de 62 ans
- **Cancer du poumon évolutif :**
 - Chimiothérapie
 - Métastases osseuses multiples, radiothérapie et cimentoplastie
- 2 mois plus tard : infection de l'articulation sacro-iliaque à une bactérie *P. aeruginosa* multirésistante



Pseudomonas aeruginosa

CMI (mg/l)

Ticarcilline + Ac. Clav	R	
Pipéracilline	R	
Pipéracilline + Tazobactam	R	
Ceftazidime	R	
Céfépime	R	
Aztréonam	I	
Imipénème	R	
Meropenème	I	
Gentamicine	R	
Tobramycine	R	
Amikacine	R	
Ciprofloxacine	R	
Lévofloxacine	R	
Cotrimoxazole	R	
Colistine	S	
Ceftolozane-tazobactam (Etest®)	S	4

R
Résistant

I
Intermédiaire

S
Sensible

Utilisation de bactériophages à titre compassionnel ?



Bactériophages anti-*Staphylocoque*



Bactériophages anti-*P. aeruginosa*

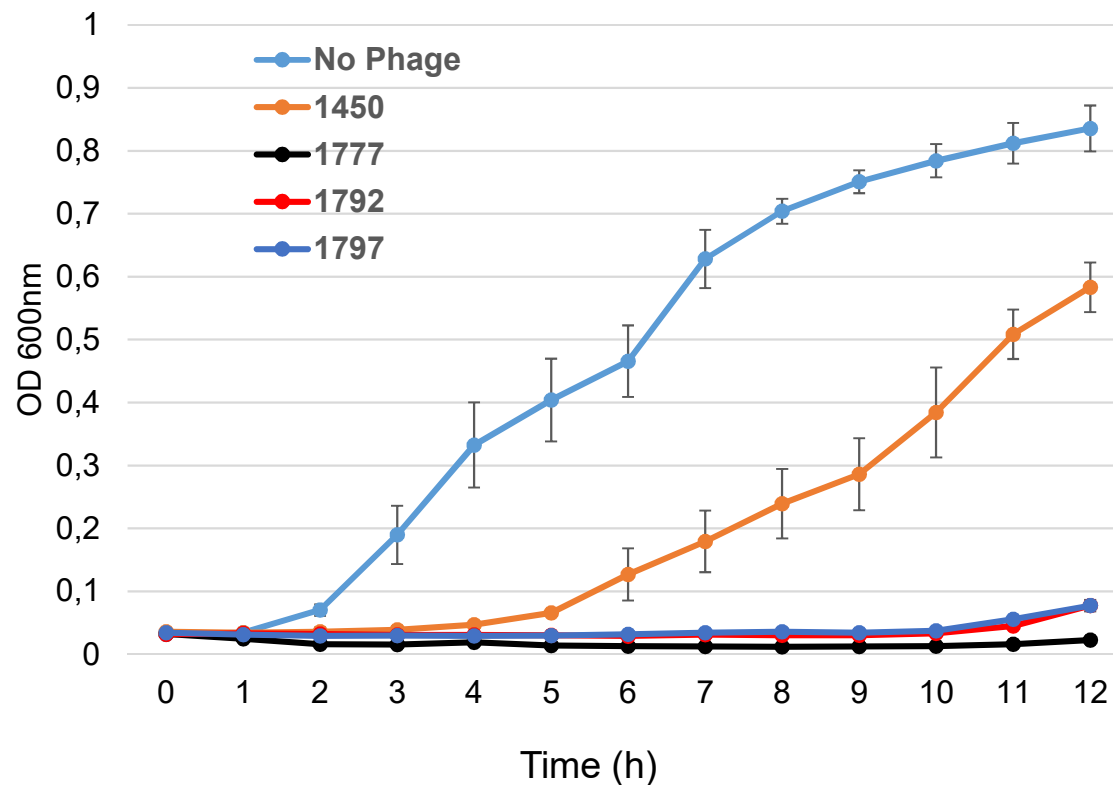


Demande autorisation

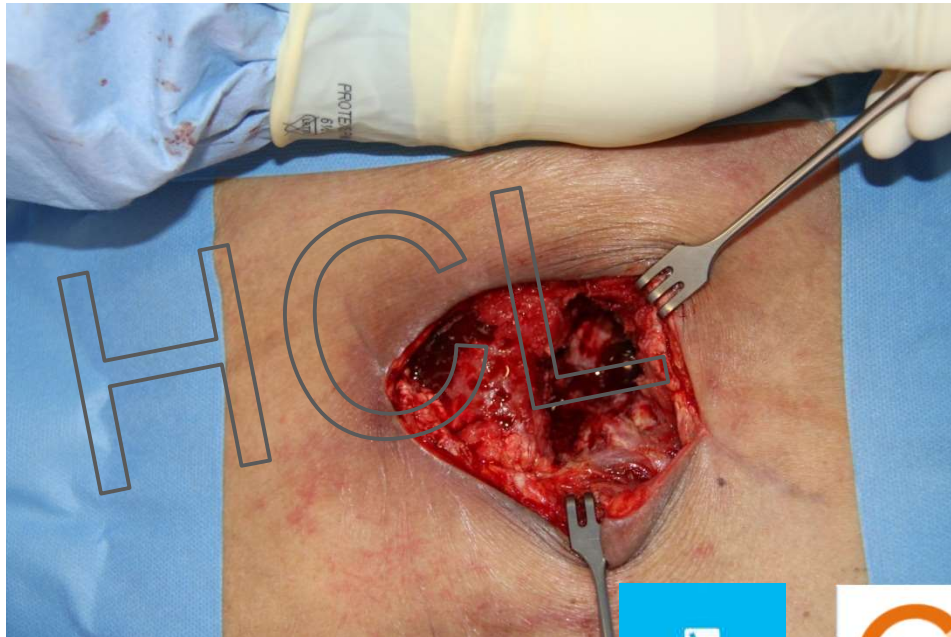


Innovations for the treatment of a complex bone and joint infection due to XDR *Pseudomonas aeruginosa* including local application of a selected cocktail of bacteriophages

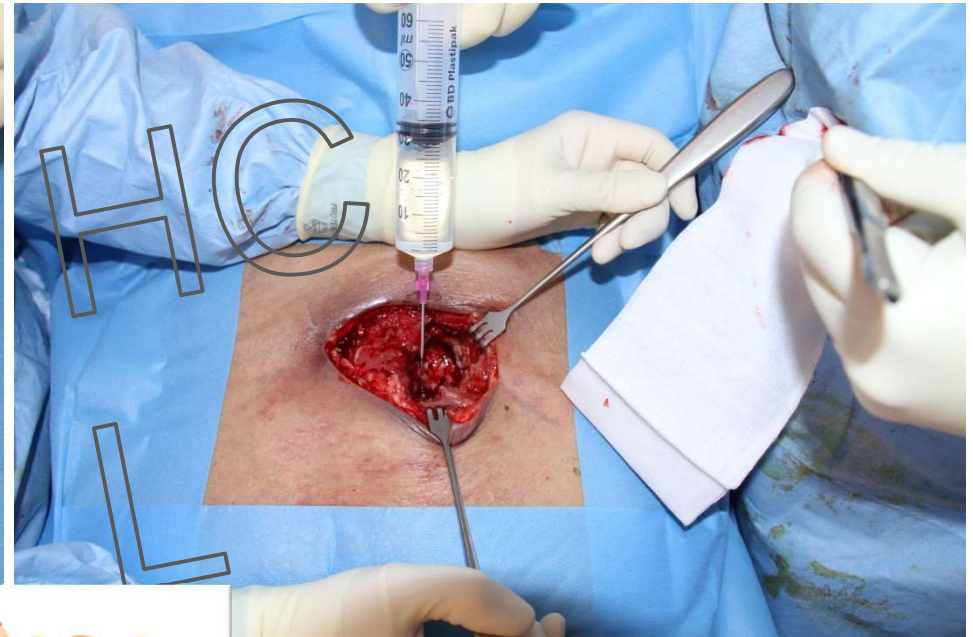
Tristan Ferry ✉, Fabien Boucher, Cindy Fevre, Thomas Perpoint, Joseph Chateau, Charlotte Petitjean, Jérôme Josse, Christian Chidiac, Guillaume L'hostis, Gilles Leboucher, Frédéric Laurent, Lyon Bone and Joint Infection Study Group



Débridement chirurgical



Administration des bacteriophages 10ml directement au contact de l'os

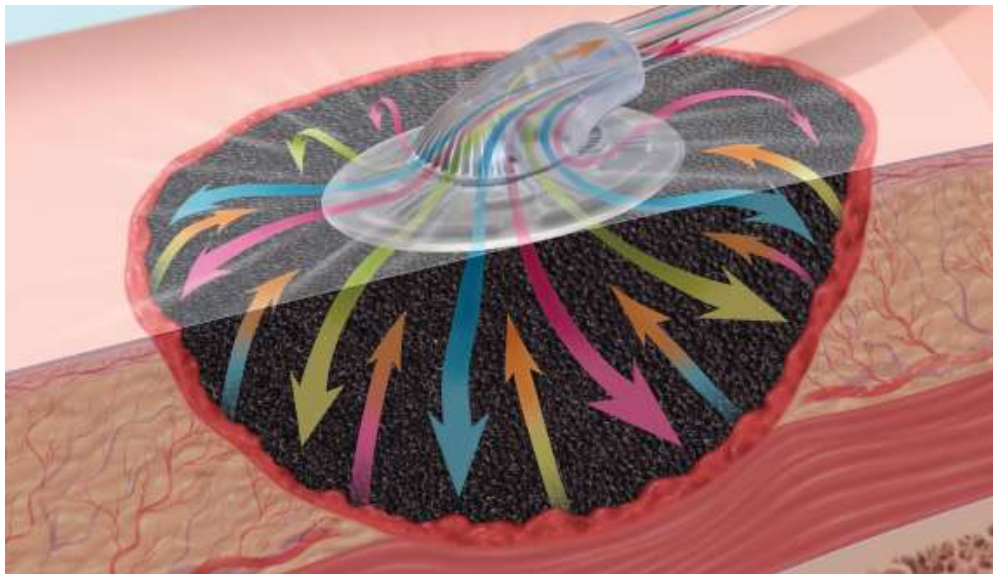


Pansement étanche (patient à plat ventre)



Vacuum assisted closure (VAC) ULTA with instillation of **colistin** repeated 12 times a day:

- 5 min of instillation
- 20 min of break
- 95 min of negative pressure

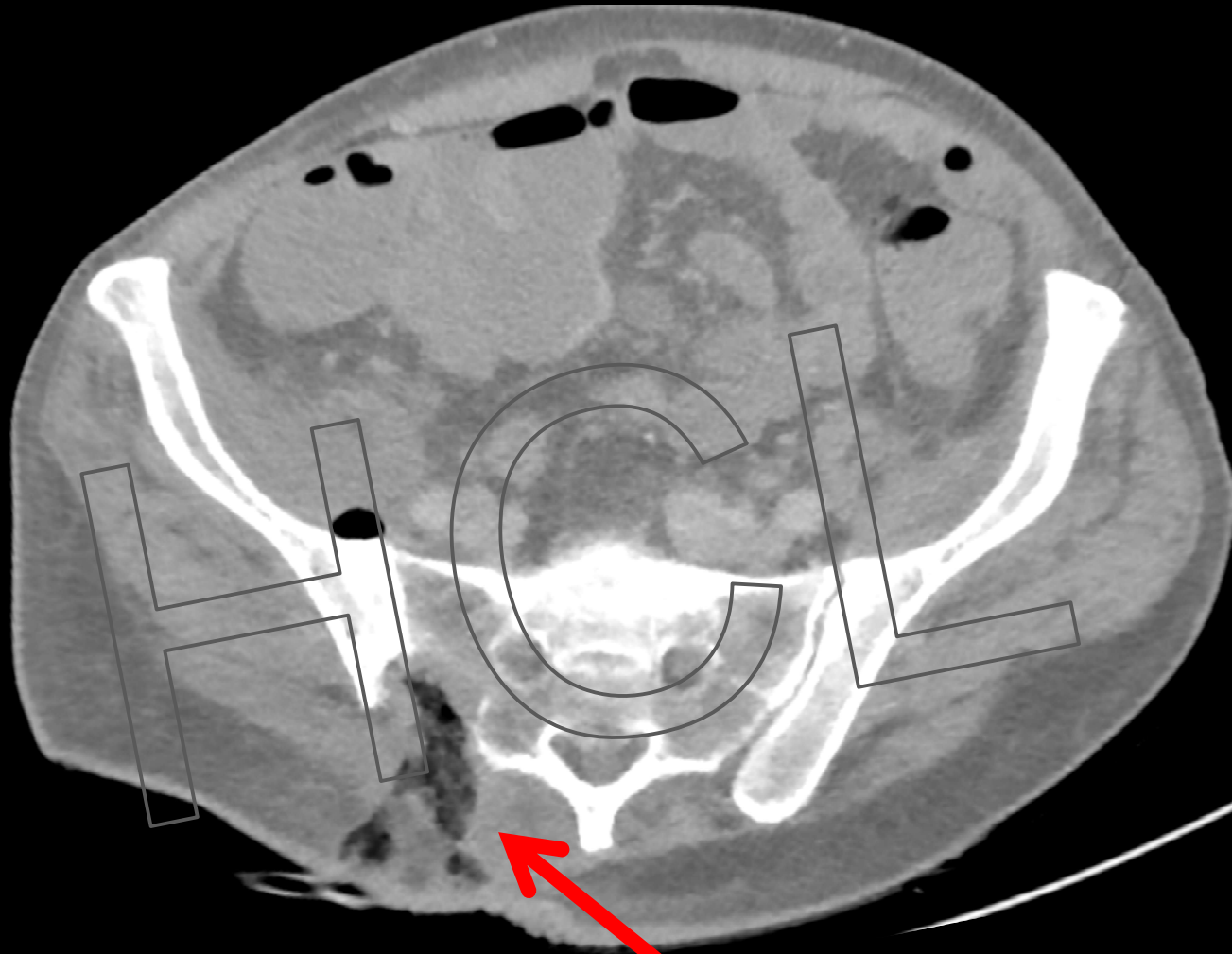


**Phages application repeated at days 3, 6, 9
(4 hours in ventral decubitus)**

Right

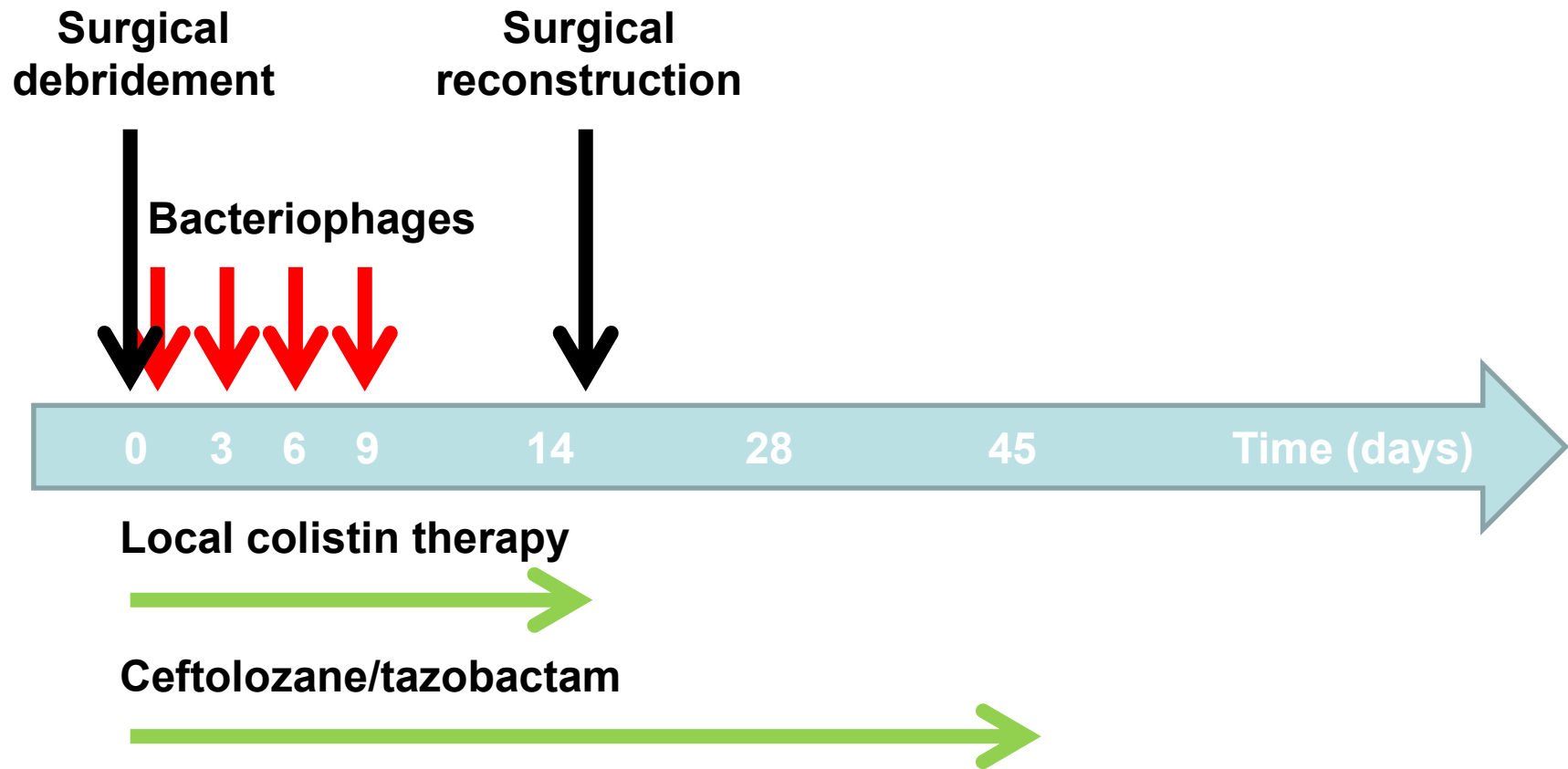
CT scan

Left

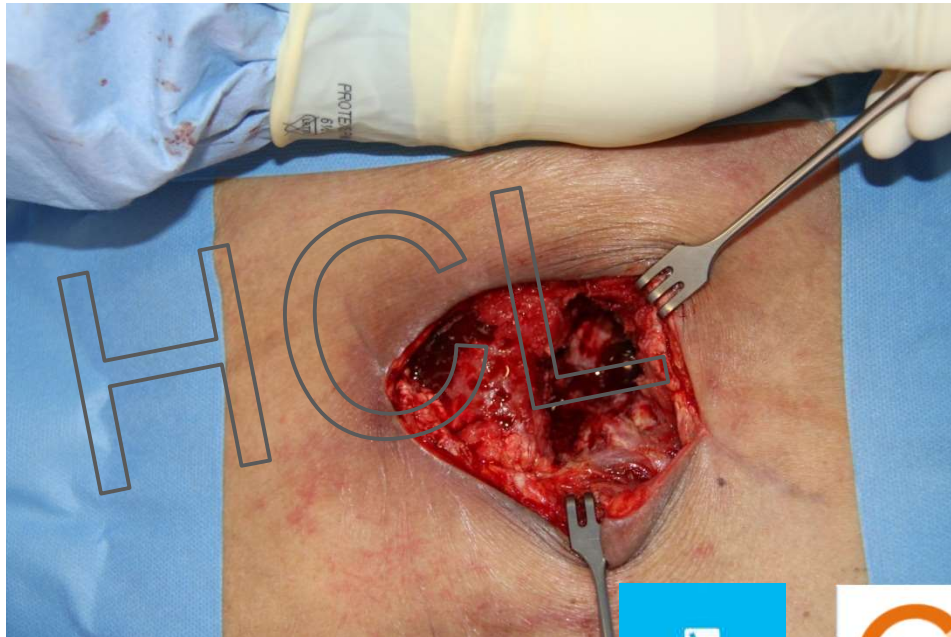


VAC ultra

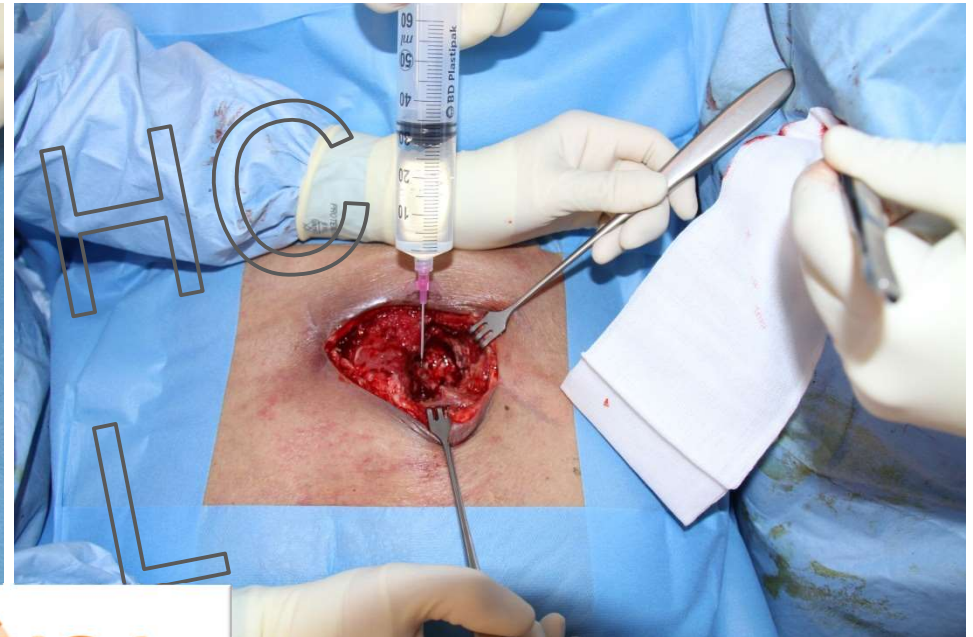
Therapy targeting the *P. aeruginosa* complex bone and joint infection



Débridement chirurgical



Administration des bacteriophages 10ml directement au contact de l'os



2nd temps chirurgical (lambeau)



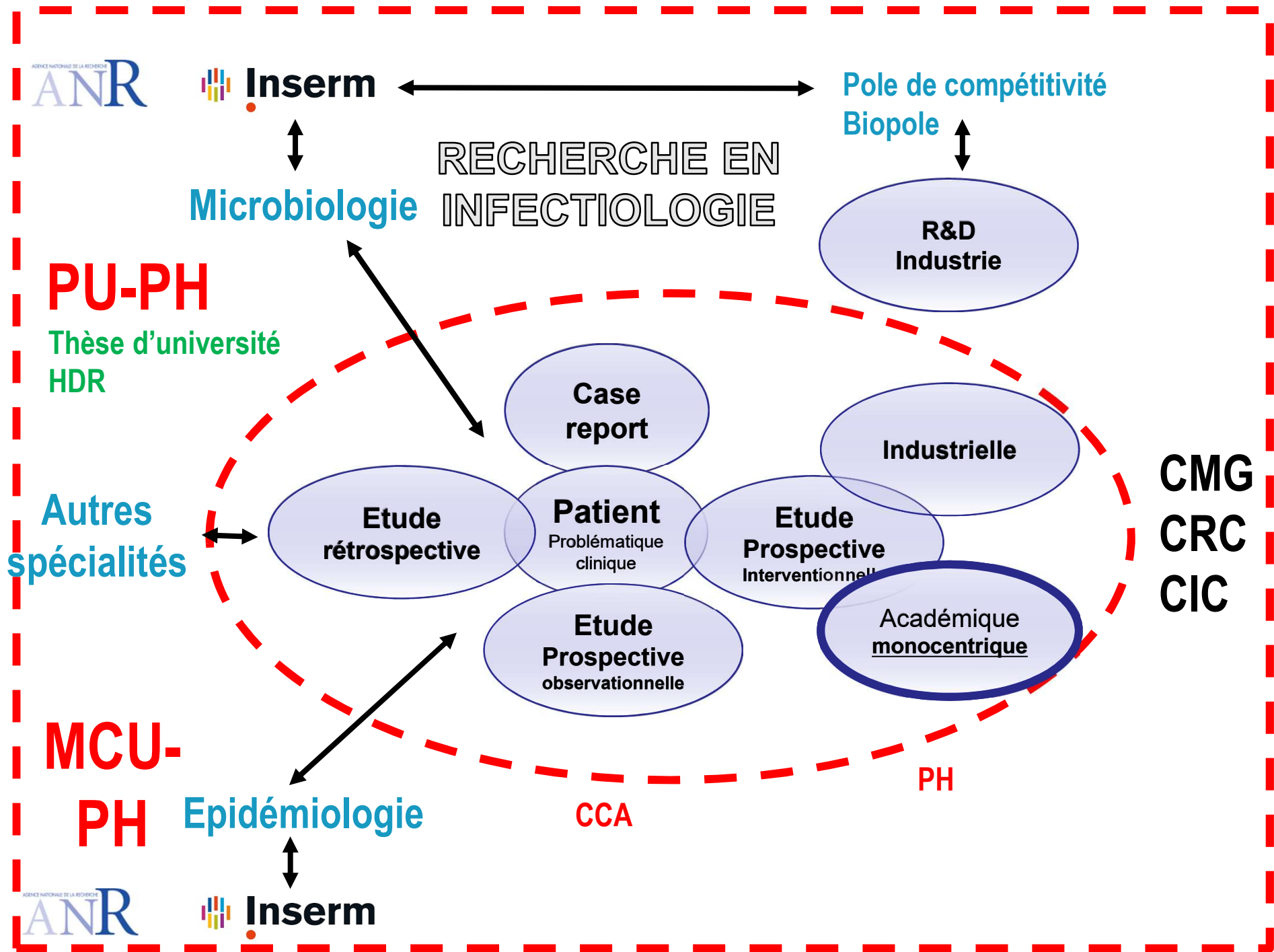
Pansement étanche (patient à plat ventre)



Cicatrisation et guérison

Phagothérapie aux HCL

- Principalement dédiée aux IOA complexes
- Traitement de sauvetage en CRIOAc
- 1 ostéite chronique à *P. aeruginosa* (contiguïté)
- 3 infections de prothèses à *S. aureus*
 - 1 demande de bactériophages anti-*P. aeruginosa* et anti-*S. aureus*
 - 2 demandes de bactériophages anti-*S. aureus*





Pharmacokinetic Variability of Daptomycin during Prolonged Therapy for Bone and Joint Infections

Sylvain Goutelle,^{a,b,c} Sandrine Roux,^d Marie-Claude Gagnieu,^g Florent Valour,^d Sébastien Lustig,^e Florence Ader,^{d,e,f} Frédéric Laurent,^{b,e,f} Christian Chidiac,^{d,e,f} Tristan Ferry,^{d,e,f} on behalf of the Lyon Bone and Joint Infections Study Group

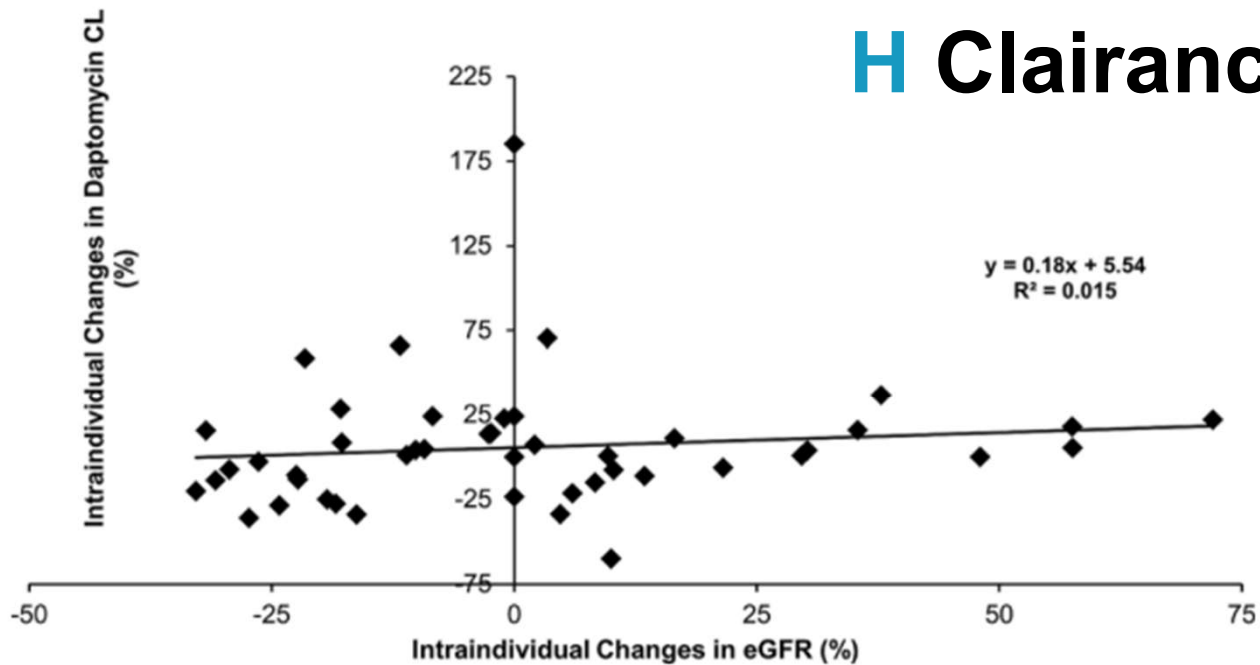
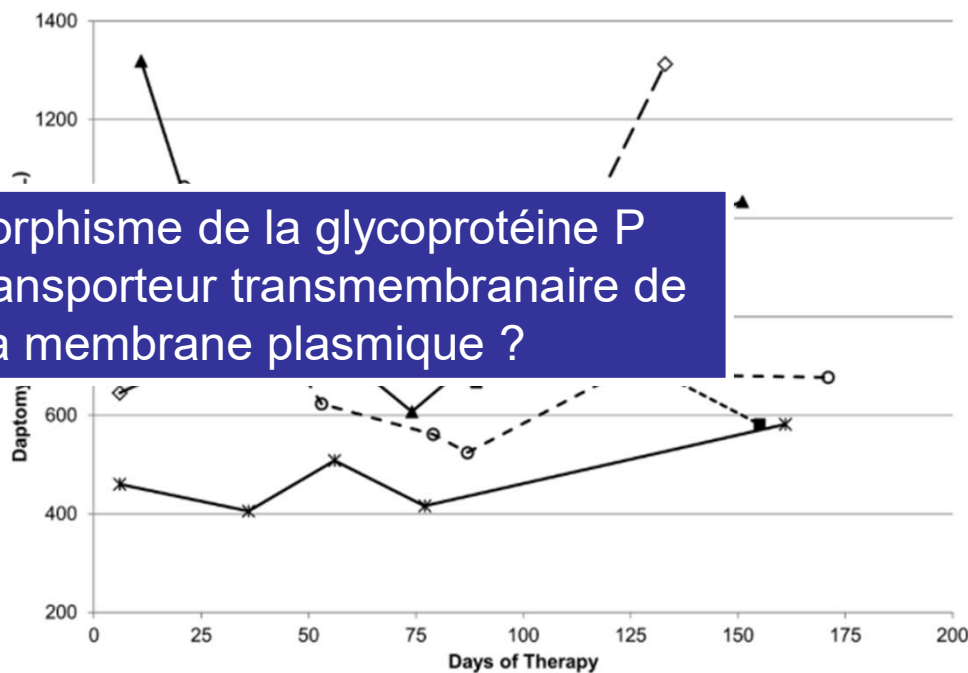


FIG 2 Plot of individual changes in daptomycin clearance over the therapeutic drug monitoring period versus corresponding changes in renal function ($n = 46$ pairs).



Pharmacokinetic Variability of Daptomycin during Prolonged Therapy for Bone and Joint Infections

Sylvain Goutelle,^{a,b,c} Sandrine Roux,^d Marie-Claude Gagnieu,^g Florent Valour,^d Sébastien Lustig,^e Florence Ader,^{d,e,f} Frédéric Laurent,^{b,e,f} Christian Chidiac,^{d,e,f} Tristan Ferry,^{d,e,f} on behalf of the Lyon Bone and Joint Infections Study Group



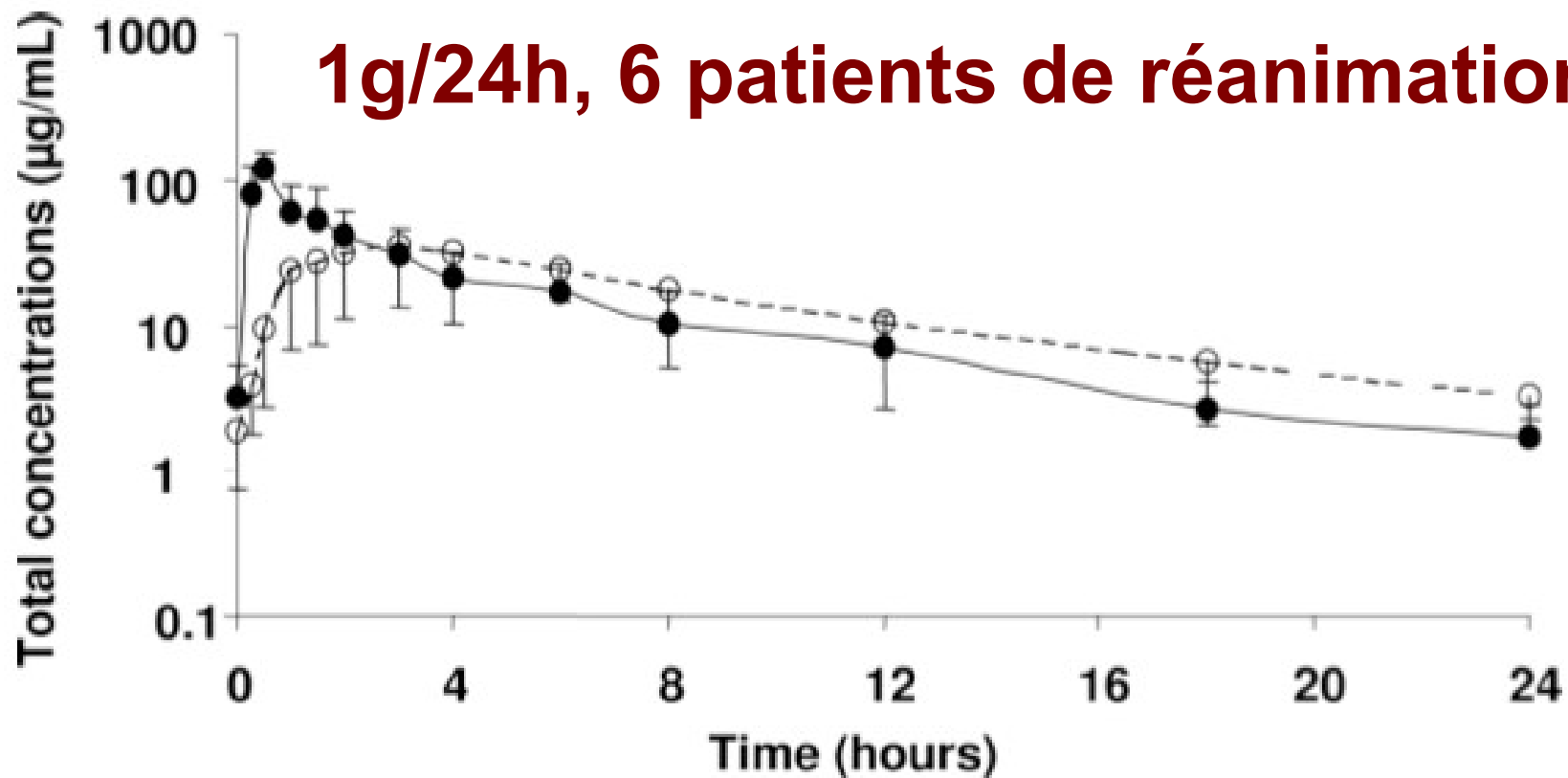
TDM ?
Therapy
Drug
Monitoring

FIG 3 Intraindividual changes in daptomycin AUC during therapy. For ease of graphical display, only data from six individuals who had four or more TDM occasions with the same daptomycin daily dose are shown. The AUC values calculated for 24 h were estimated from the final model.

Pharmacokinetics of Ertapenem following Intravenous and Subcutaneous Infusions in Patients[∇]

Denis Frasca,^{1,3} Sandrine Marchand,^{1,2,3} Franck Petitpas,^{1,3} Claire Dahyot-Fizelier,^{1,2,3}
William Couet,^{1,2,3*} and Olivier Mimoz^{1,2,3}

INSERM, ERI-23, Pôle Biologie Santé, 40 Avenue du Recteur Pineau, Poitiers, France¹; Université de Poitiers, UFR Médecine-Pharmacie, 6 Rue de la Milétrie, Poitiers, France²; and CHU Poitiers, 2 Rue de la Milétrie, Poitiers, France³

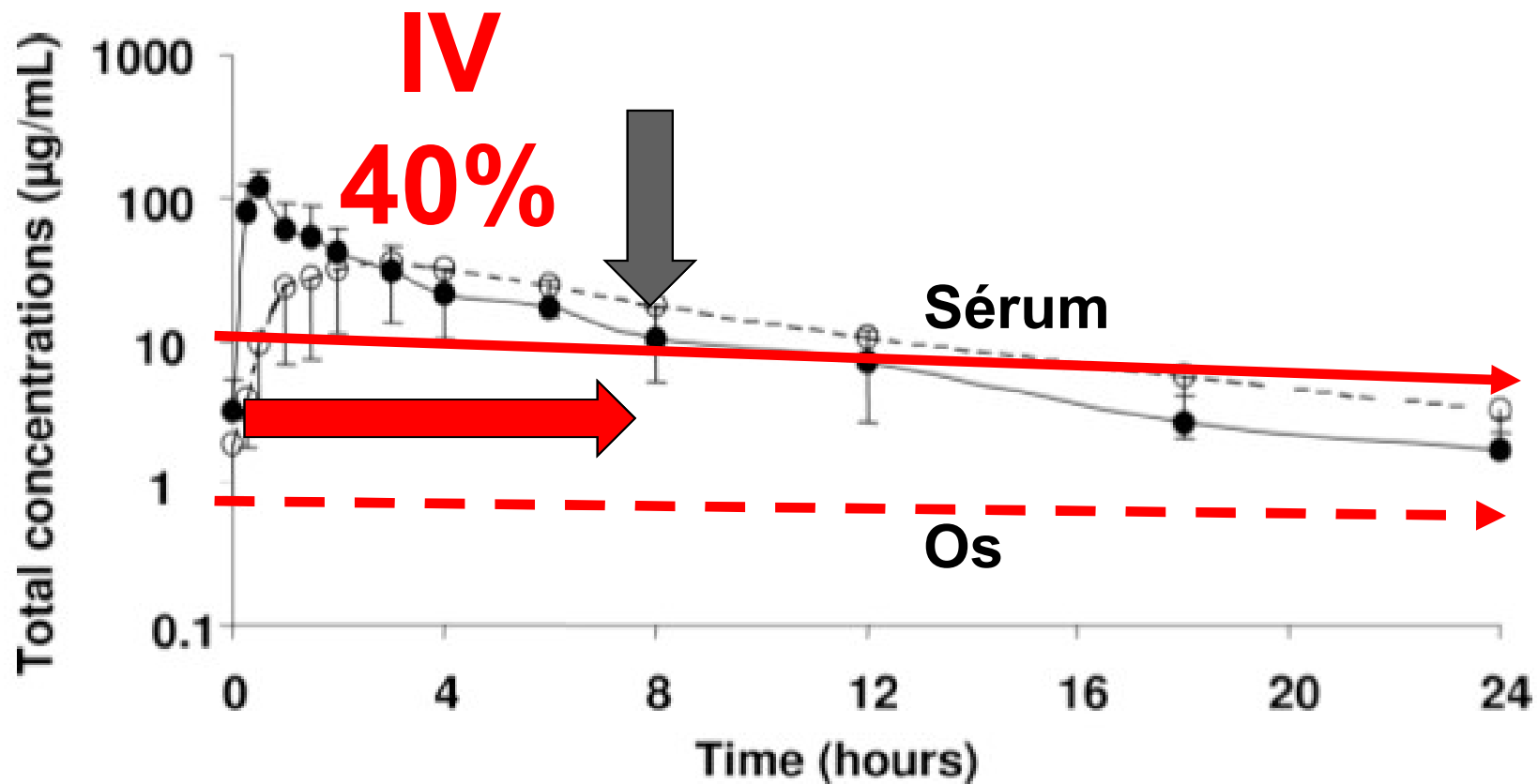


Diffusion of ertapenem into bone and synovial tissues

E. Boselli^{1*}, D. Breilh², S. Djabarouti², J. C. Bel¹, M. C. Saux² and B. Allaouchiche¹

¹Department of Anaesthesiology and Intensive Care, Édouard Herriot, Lyon, France;

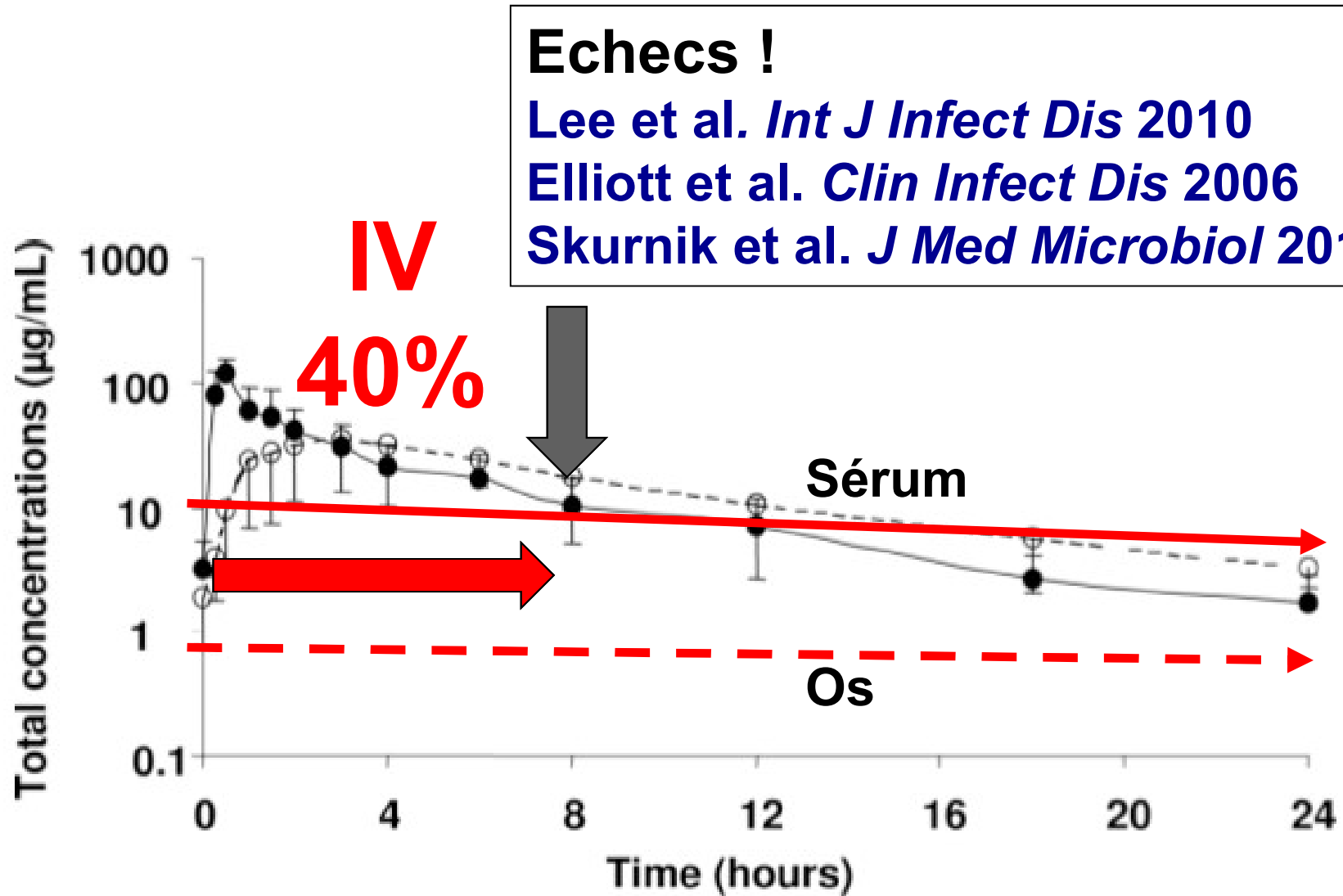
²Clinical Pharmacokinetics Laboratory, Haut-Lévêque Hospital, Pessac, France



HORS
AMM

Ertapénème (Invanz®) et IOA

HORS
AMM



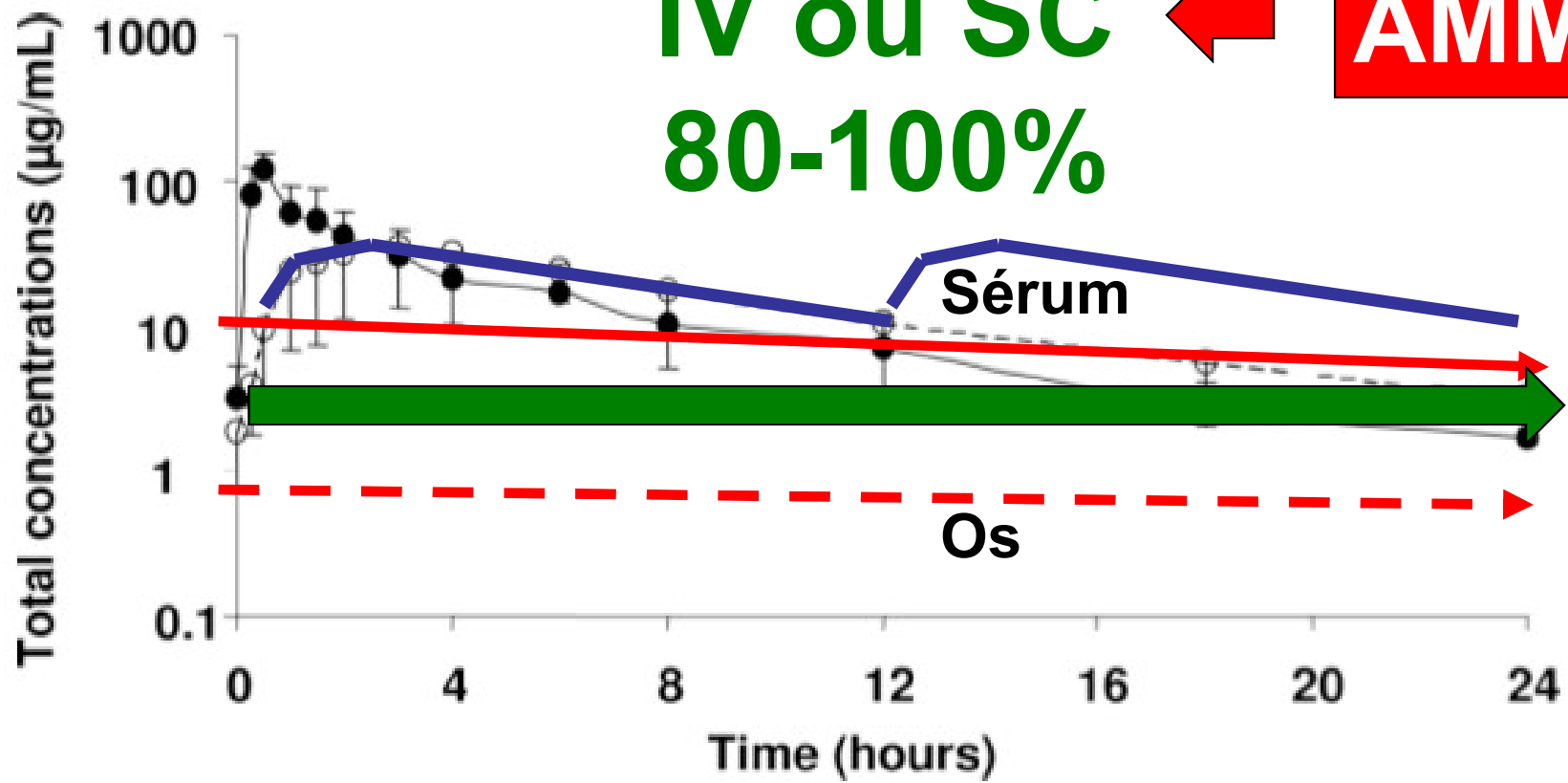
HORS
AMM

Ertapénème (Invanz®) et IOA

HORS
AMM

1g 2x/j
IV ou SC
80-100%

Hors
AMM



Ertapénème (invanz®)



T. Ferry

50cc sérum physiologique
Injection SC lente
chez un patient n'ayant pas
d'anticoagulation curative



Hors AMM

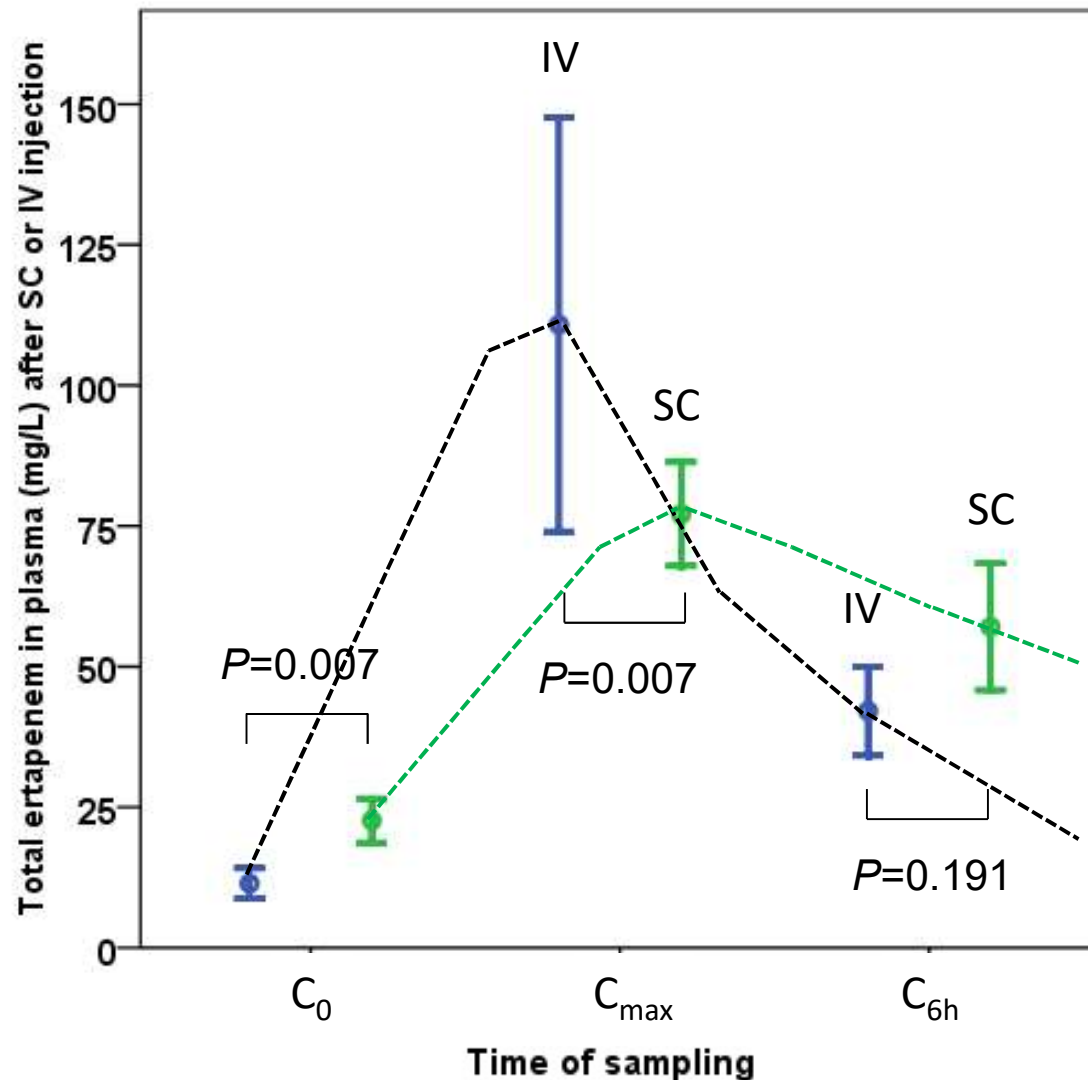
**Pas d'injection
SC directe**



T. Ferry

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

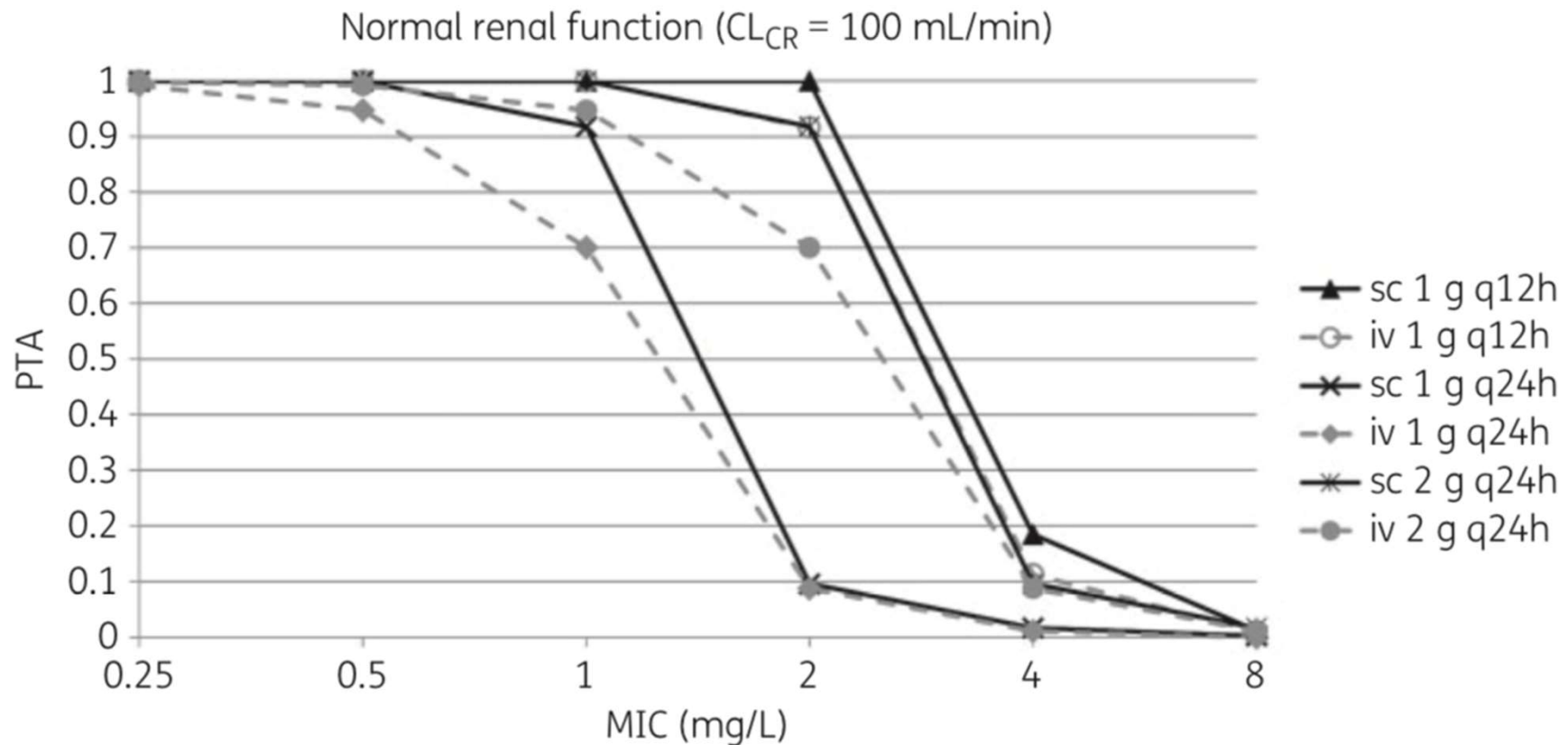
Durée moyenne de 3 mois

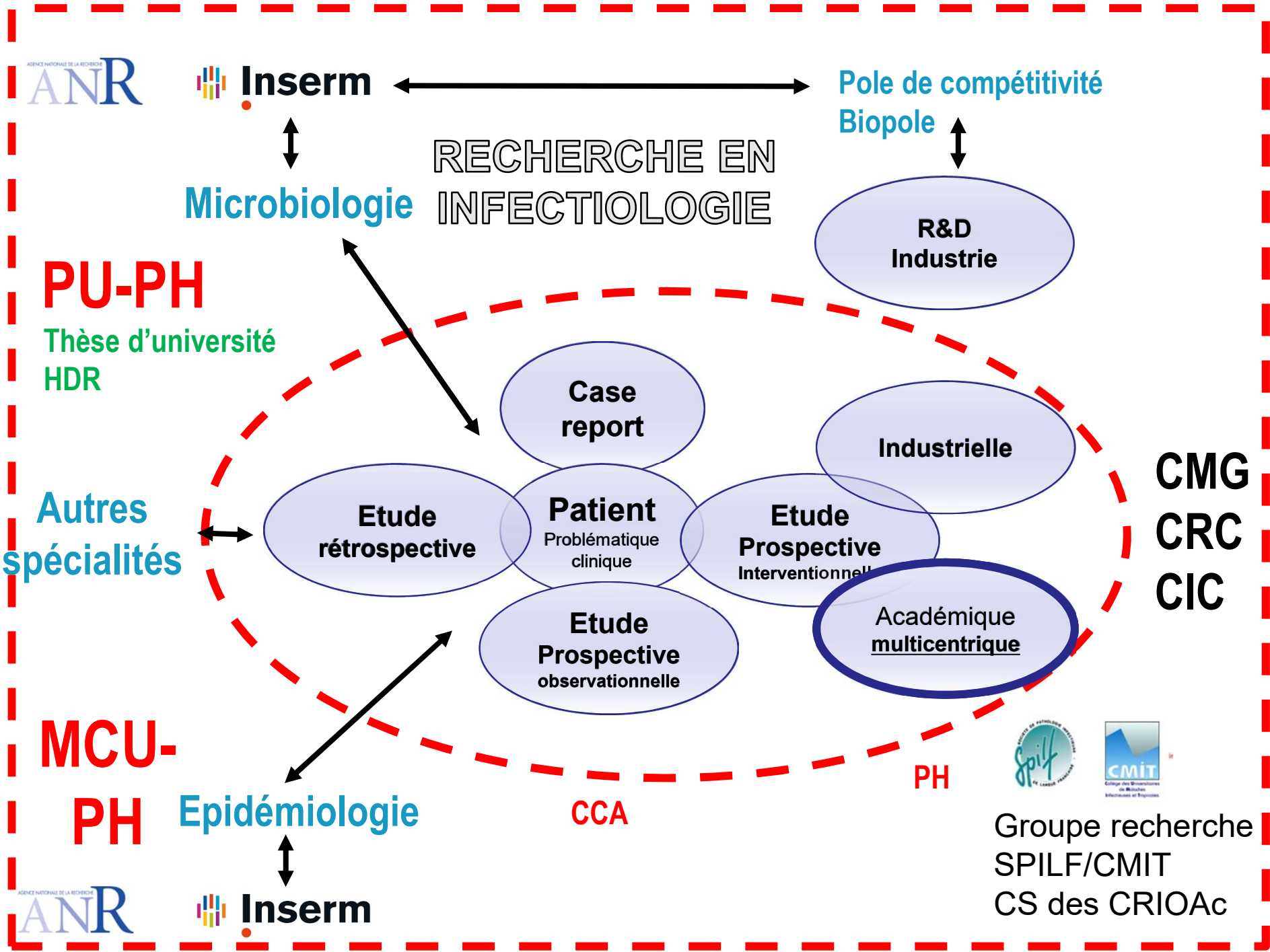
Plus de 1000 injections SC

$t_{1/2}$ 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†



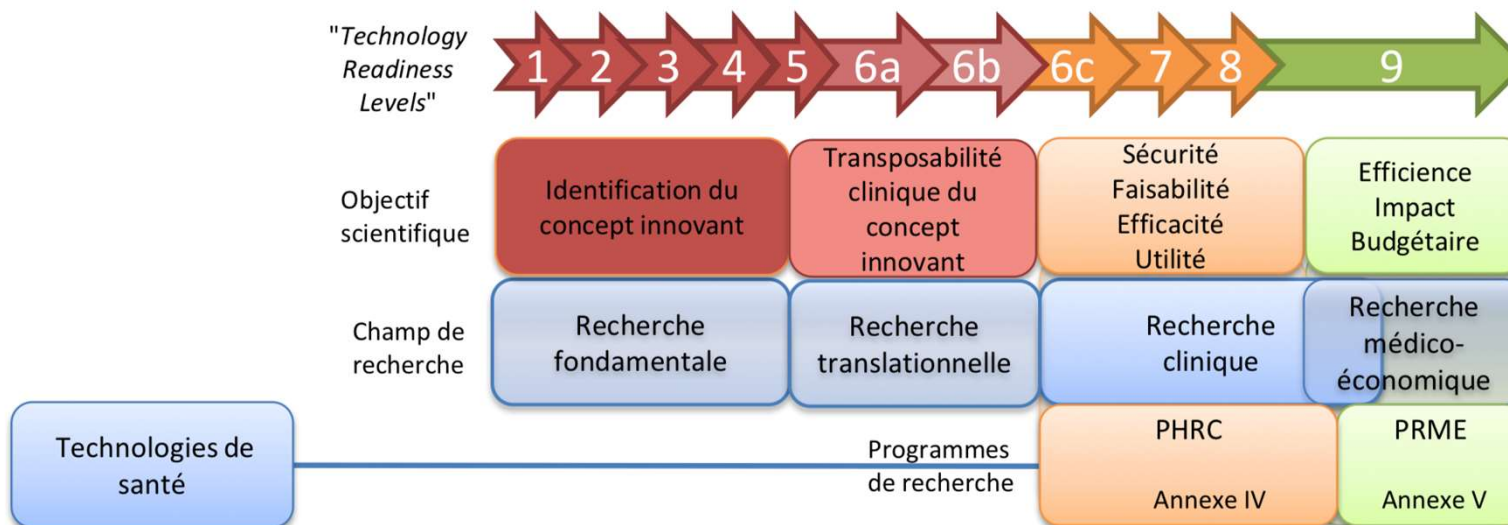


PHRC

Programme hospitalier de recherche clinique

Objectif : Financer la recherche clinique
Evaluation de la sécurité, de la tolérance, de la faisabilité ou de
l'efficacité des technologies de santé.

Chaque année la **direction générale de l'offre de soins (DGOS)**
lance un appel à projets de recherche permettant aux équipes
hospitalières de déposer des dossiers en vue d'obtenir leur
financement dans le cadre de l'enveloppe annuelle disponible.



PHRC 2015

CHU HOPITAUX DE BORDEAUX	Dupon	Michel	Etude de phase 1/2 évaluant la tolérance et l'efficacité de la phagothérapie associée au traitement standard chirurgie et antibiothérapie des arthroplasties de hanche et de genou chez des adultes ayant une infection récidivante à Staphylocoques	PHRC-15-497	PHAGOS
CHU NIMES	Sotto	Albert	Comparaison de l'efficacité du traitement standard associé à la phagothérapie versus le traitement standard plus placebo sur les plaies du pied mono-infectées par <i>S. aureus</i> chez le patient diabétique: essai de supériorité entre deux groupes parallèles, randomisé, multicentrique, en double-aveugle	PHRC-15-239	PhagoPied

**Retour financier des publications
aux structures hospitalières et
hospitalo-universitaires**

Missions d'enseignement, de recherche, de référence et d'innovation – MERRI

- **MERRI – Dotation socle**

- Destinée à financer des activités de recherche, d'enseignement et d'innovation

- Se fonde sur les indicateurs :

- **Publications scientifiques (60 % de la dotation) recueillies dans SIGAPS sur une période de 4 ans**
- Effort d'enseignement (25 % de la dotation) calculé selon le nombre d'étudiants en médecine, pharmacie et odontologie, moyenne sur 3 ans
- Participation aux essais cliniques (SIGREC) (15 % de la dotation) - moyenne sur 3 ans

Missions d'enseignement, de recherche, de référence et d'innovation – MERRI

- **MERRI – Dotation variable**

- Les financements des projets retenus dans les appels à projets DGOS (**PHRC**, PHRIP, PREPS, PRME, PRT)
- Organisation, surveillance et coordination de la recherche, conception des protocoles, gestion et analyse des données (**DRC, CIC, CRC**)
- Coordination territoriale (**GIRCI**)
- Préparation, conservation et mise à disposition des ressources biologiques (**CRB**)

Impact factor

$$IF_x = \frac{\text{Nombre de citations l'année X des articles parus en X-1 et X-2}}{\text{Nombre d'articles publiés en X-1 et X-2}}$$

Thomson/Scientific édite le **JCR** (*Journal Citation Report*) qui contient les Impact Factor de plus de 9000 revues dans de nombreux domaines scientifiques dont la médecine

Grande variabilité inter-discipline



Systeme d' Interrogation, de Gestion et d' Analyse des Publications Scientifiques

Catégorisation au sein de chacune des disciplines

	Part des revues	Catégorie	Couleur
$IF < Q1$	25 %	E	Cyan
$Q1 \leq IF < Q2$	25 %	D	Teal
$Q2 \leq IF < Q3$	25 %	C	Yellow
$Q3 \leq IF < P90$	15 %	B	Orange
$IF \geq P90$	10 %	A	Red

Accès à la classification des revues

Cette fonctionnalité permet :

Titre	2012		2013		2014		2015		2016	
	IF	Cat.	IF	Cat.	IF	Cat.	IF	Cat.	IF	Cat.
ACS Infect Dis		NC		NC		NC	3.6	B	3.6	B
AIDS	6.407	A	6.557	A	5.554	B	4.407	B	5.019	B
AIDS Patient Care STDS	3.09	C	3.576	B	3.497	C	3.578	B	3.236	C
AIDS Read		NC		NC		NC		NC		NC
AIDS Res. Hum. Retroviruses	2.705	D	2.457	D	2.325	D	1.949	D	2.095	D
AIDS Res Ther	1.78	D	1.841	E	1.457	E	1.414	E	1.605	E
AIDS Rev	4.075	B	4.023	B	3.787	C	2.068	D	3.244	C
Am J Infect Control	2.731	C	2.326	D	2.206	C	1.995	C	2.209	C

- | | |
|----|--------------------------------------|
| ML | INFECTIOUS DISEASES |
| MQ | INSTRUMENTS & INSTRUMENTATION |
| MU | INTEGRATIVE & COMPLEMENTARY MEDICINE |
| NE | LIMNOLOGY |
| NI | LOGIC |
| NN | MARINE & FRESHWATER BIOLOGY |

*Laissez la touche "Ctrl" appuyée pour sélectionner plusieurs lignes

Calcul du score



Catégorie	C1	X	Position	C2
A	8		1er Auteur	4
B	6		2ème Auteur	3
C	4		3ème auteur	2
D	3		Autre position	1
E	2			
NC	1		Dernier Auteur	4

Chaque article a un score qui varie de 1 à 32 points

Le score d'une équipe est la somme des scores de tous les articles.

Si un article contient plusieurs auteurs, le score retenu pour l'article correspond au maximum des scores des auteurs, chaque article ne pouvant être comptabilisé qu'1 seule fois.

1 point SIGAPS en 2017 = 529 €

Publication revue de rang A en 1^{er} auteur = 32 = 16 928 €/an pendant 4 ans

Publication revue de rang NC en 1^{er} auteur = 1 = 2 116 €/an pendant 4 ans

Implant-associated ESBL-*Klebsiella pneumoniae* producing small colony variant bone and joint infection in a healthy 40-year-old man

Cécile Ronde-Oustau,¹ Sébastien Lustig,^{2,3,4} Céline Dupieux,^{3,4,5,6} Tristan Ferry,^{3,4,6,7}
on behalf of the Lyon BJI Study group



Figure 1 (A) X-ray of the tibia at admission, showing the unconsolidated bifocal fracture and the tibial nail; (B) Pinpoint colonies on blood agar of ESBL *Klebsiella pneumoniae* from peroperative samples corresponding to the SCV phenotype; (C) Classical phenotype on blood agar of the ESBL *K. pneumoniae* from the same peroperative samples; (D) and (E) X-ray of the tibia (face and profile) 6 months after the end of the antimicrobial therapy showing consolidation, in a patient walking without any pain. ESBL, extended-spectrum β -lactamase; SCV, small colony variant.



Pharmacokinetic Variability of Daptomycin during Prolonged Therapy for Bone and Joint Infections

Sylvain Goutelle,^{a,b,c} Sandrine Roux,^d Marie-Claude Gagnieu,^g Florent Valour,^d Sébastien Lustig,^e Florence Ader,^{d,e,f} Frédéric Laurent,^{b,e,f} Christian Chidiac,^{d,e,f} Tristan Ferry,^{d,e,f} on behalf of the Lyon Bone and Joint Infections Study Group

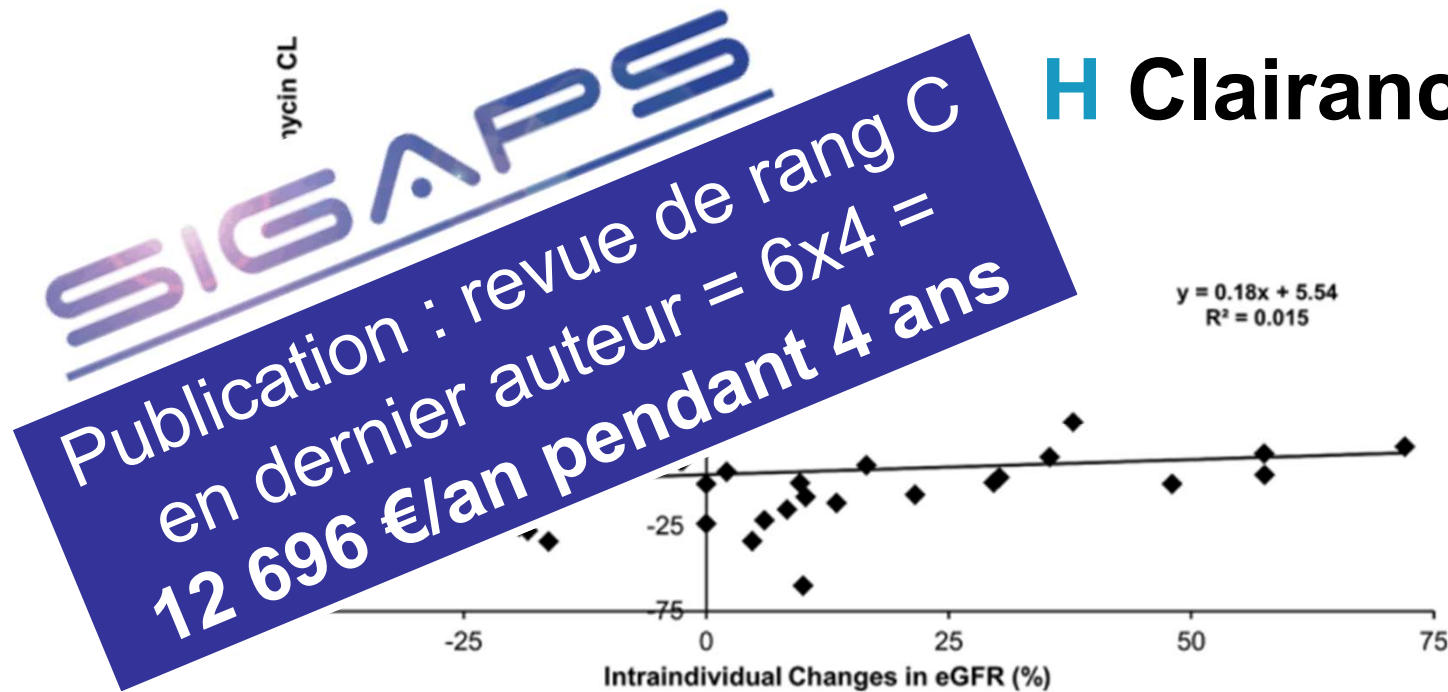


FIG 2 Plot of individual changes in daptomycin clearance over the therapeutic drug monitoring period versus corresponding changes in renal function ($n = 46$ pairs).

Bibliométrie et Evaluation

- Structure hospitalière (dotation MERRI)
- Equipe hospitalière au sein d'une structure
- Equipe de recherche (Haut Conseil de l'évaluation de la recherche et de l'enseignement supérieur – HCERES)
- Individuelle (à visée comparative)
 - SIGAPS
 - *h*-index (Web of Science)

Web of Science

Search Search Results

Tools ▾ Searches

Citation report for **177** results from Web of Science Core Collection between 2002 ▾ and 2019 ▾ Go

You searched for: AUTHOR: ...More

This report reflects citations to source items indexed within Web of Science Core Collection. Perform a Cited Reference Search to include citations to items not indexed within

Total Publications

177 Analyze



1999

2018

h-index

24

Average citations per item

9,93

Sum of Times Cited

1 757

Without self citations

1 690

24 articles publiés cités plus de 24 fois dans la littérature

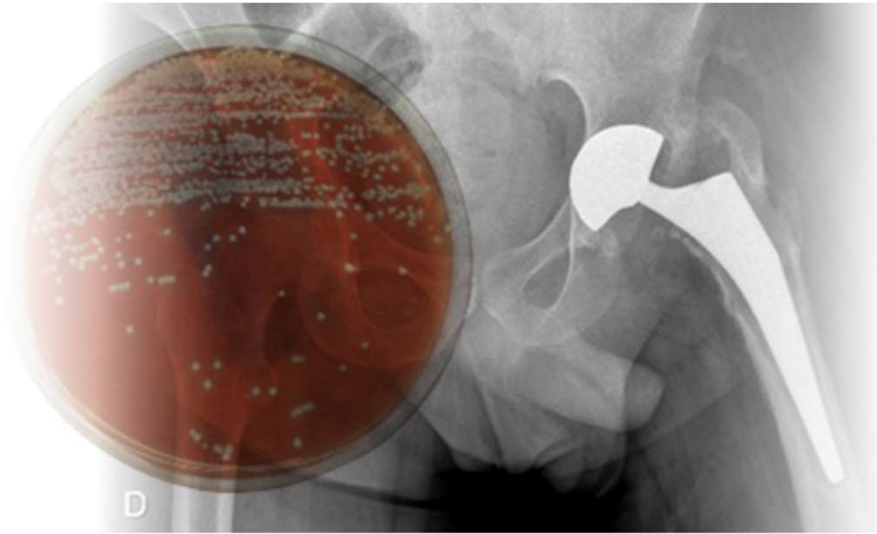


Recherche en Maladies Infectieuses



- **Doit être basée et structurée sur le soin**
 - Complexe
 - Passionnante
 - Plusieurs types de « recherche »
- **Multiplicité des personnes impliquées**
 - Rôle de chacun, participation de tous, rôle transversal des hospitalo-universitaires
 - Interactions multiples
- **Cadre législatif (Loi Jardée) et éthique**

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



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

