

## Sécurité du tédizolide en tant que thérapie antimicrobienne suppressive pour les patients souffrant d'une infection ostéo-articulaires complexe à Gram-positif : résultats de l'étude de cohorte TediSAT

T. Ferry, A. Conrad, E. Senneville, S. Roux, C. Dupieux-Chabert, A. Dinh, S. Lustig, S. Goutelle, T.-T. Pham, F. Valour

# Conflits d'intérêt

Invité pour ce congrès par MSD

(mais après publication de l'étude)

# Introduction

- **Infections ostéo-articulaires sur implants** (prothèse ou ostéosynthèse)
  - Difficiles à traiter, traitements prolongés, chirurgies multiples
  - Pathogènes les plus fréquents :
    - *Staphylococcus aureus*
    - Augmentation des infections à Gram-positif multi-résistants
      - Staphylocoques à coagulase négative
      - Entérocoques résistants à la vancomycine
  - Eradication pathogène pas toujours possible



# Introduction

- **Infections ostéo-articulaires sur implants** (prothèse ou ostéosynthèse)
    - Difficiles à traiter, traitements prolongés, chirurgies multiples
    - Pathogènes les plus fréquents :
      - *Staphylococcus aureus*
      - Augmentation des infections à Gram-positif multi-résistants
        - Staphylocoques à coagulase négative
        - Entérocoques résistants à la vancomycine
  - Eradication pathogène pas toujours possible
- > Thérapie antimicrobienne suppressive (préserver la fonction)

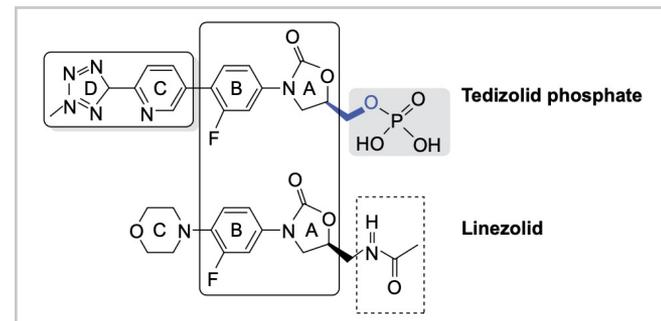
IDSA GUIDELINES



# Introduction

- **Linézolide (LZD)**

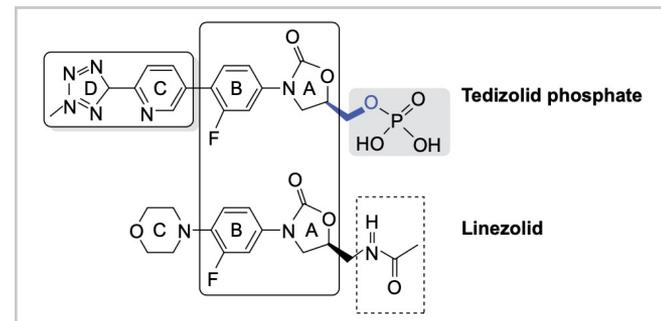
- Classe des oxazolidinones, 600 mg 2x/j PO
- Actif contre ces BMR à Gram-positif dans la plupart des cas
- MAIS, risques de :
  - Myélotoxicité
  - Polyneuropathie
  - Interactions médicamenteuses avec risque de syndrome sérotoninergique



# Introduction

- **Linézolide (LZD)**

- Classe des oxazolidinones, 600 mg 2x/j PO
- Actif contre ces BMR à Gram-positif dans la plupart des cas
- MAIS, risques de :
  - Myélotoxicité
  - Polyneuropathie
  - Interactions médicamenteuses avec risque de syndrome sérotoninergique



- **Tédizolide (TZD)**

- 2ème de la classe des oxazolidinones, 200 mg 1x/j PO, validé pour les infections des tissus mous
- Pas d'ajustement à la fonction rénale ou en cas d'insuffisance hépato-cellulaire
- Moins actif sur la synthèse de protéines mitochondriales → moins d'effets secondaires ?
- Plus longue durée étudiée : 12 semaines (Senneville et al.), case reports

Douros A et al., *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2015;11(12):1849-59  
Senneville E et al., *Antibiotics (Basel).* 2020;10(1)  
Matin A et al., *Int J Antimicrob Agents.* 2017;49(4):488-92  
Ferry T et al., *Open Forum Infect Dis.* 2018;5(10):ofy246  
Ferrandez et al., *Drug Des Devel Ther.* 2016 Dec 22;11:65-82

# Introduction

But de l'étude : évaluer la sécurité de TZD comme thérapie antimicrobienne suppressive (*Suppressive Antimicrobial Therapy* = SAT)

But de l'étude : évaluer la sécurité de TZD comme thérapie antimicrobienne suppressive (*Suppressive Antimicrobial Therapy* = SAT)

Cohorte TediSAT

# Méthode

- Etude de cohorte prospective, monocentrique, entre janvier 2017 et décembre 2020
- CRIOAc Lyon
- Infection de prothèse articulaire ou d'ostéosynthèse avec nécessité d'une thérapie antimicrobienne suppressive par TZD
- Cas discutés en RCP avec validation de la seule option per os = TZD
- Pas de critère d'exclusion
- Objectifs :
  - Evaluer la **tolérance** du TZD comme thérapie antimicrobienne suppressive
  - Evaluer l'**efficacité** du TZD en tant que thérapie antimicrobienne suppressive

# Résultats - Caractéristiques à baseline

- **17 patients**
- Sexe masculin : 13 (76%)
- Age médian : **73 ans** (IQR : 69-81)
- IMC moyen :  $28.1 \pm 5.1$  kg/m<sup>2</sup>
- Score ASA moyen :  $2.2 \pm 0.6$
- **Type infection, n (%)**
  - IPA genou : 10 (59%)
  - IPA hanche : 5 (29%)
  - IPA épaule : 1 (6%)
  - Clou intramédullaire fémoral : 1 (6%)

# Résultats - Caractéristiques à baseline

- **17 patients**
- Sexe masculin : 13 (76%)
- Age médian : **73 ans** (IQR : 69-81)
- IMC moyen :  $28.1 \pm 5.1$  kg/m<sup>2</sup>
- Score ASA moyen :  $2.2 \pm 0.6$
- **Pathogènes, n :**
  - **Staphylocoques à CoN** : 16 (76.2%)
  - *Corynebacterium striatum* : 2
  - *E. faecium* vanco-R : 1
  - Co-infection avec Gram nég : 3
- **Type infection, n (%)**
  - IPA genou : 10 (59%)
  - IPA hanche : 5 (29%)
  - IPA épaule : 1 (6%)
  - Clou intramédullaire fémoral : 1 (6%)
- **Type de chirurgie, n (%)**
  - **DAIR** : 13 (76.5%)
  - Arthrodèse : 1
  - Changement en 1 temps : 1
  - Changement clou en 1 temps : 1
  - Pas d'intervention : 1

Patient ID	Infection episode	Sampling Date	Pathogens	PEN	AMX	OXA	CTX	KAN	GEN	TOB	STR	ERY	LCM	PRI	TET	TGC	OFX	SXT	RIF	FOF	FA	VAN	TEC	DAP	LZD
1	Previous episode	09.07.16	<i>S. epidermidis</i>	R		R		R	R	R		R	R	R	S		R	R	S	S	R	S	S		S
	At the time of surgery	07.07.17	<i>S. epidermidis</i>	R		R		R	R	R		R	R	R	S		R	R	S	S	R	S	S	S	S
2	Previous episode	06.01.14	<i>Helcococcus kunzii</i>		S		S		S			I	R	S					S	S		S			
	Previous episode	06.01.14	<i>E. faecalis</i>		S							S	R	I					S	I		S			
	Purulent discharge swab culture	07.05.18	<i>S. aureus</i>	R		S		S	S	S		S	S	S	S		S	S	S	S	S	S	S		S
	Purulent discharge swab culture	07.05.18	<i>C. striatum</i>	R	R			S	S			R	R		S		R	R	S			S	S		S
3	Previous episode	02.12.13	<i>S. epidermidis</i>	R		R		S	S	S		R	R		S		S	R			R	S			S
	Previous episode	11.10.13	<i>S. epidermidis</i>			S		R	R	R		R	R		S		R	R			R	S			S
	JP before surgery	13.09.18	<i>S. epidermidis</i>			S		S	S	S		S	S	S	S		S	S	S	S	S	S			S
	At the time of surgery	08.11.18	No growth																						
4	Previous episode	23.05.18	<i>S. epidermidis</i>			S		S	S	S		R	S	S	S		S	S	S	S	R	S	S	S	S
	JP before surgery	19.07.18	<i>S. epidermidis</i>			S		S	S	S		R	S	S	S		S	S	S	S	S	S	S		S
	At the time of surgery	10.01.19	<i>S. epidermidis</i>	R		R		R	R	R		R	R	R	S		R	I	S	S	R	S	S		S
5	At the time of surgery	10.12.18	<i>S. epidermidis</i>	R		R		R	R	R		R	R		R		R	R	S	R	R				
6	Previous episode	28.07.16	<i>S. epidermidis</i>	R		R		R	R	R		R	R	R	S		R	R	S	S	R	S			S
	JP before surgery	20.06.19	<i>S. epidermidis</i>			S		S	S	S		R	S	S	R		S	S	S	S	R	S			S
	At the time of surgery	28.06.19	<i>S. epidermidis</i>			S		S	S	S		R	S	S	R		S	S	S	S	R	S		S	S
	At the time of surgery	28.06.19	<i>S. hominis</i>			S		S	S	S		R	S	S	S		S	S	S	R	S	S	S	S	S
7	At the time of surgery	28.01.20	<i>S. epidermidis</i>	R		R		R	R	R		S	R	R	R		R	I	R	S	R	S	S	S	S
8	Previous episode	29.04.19	<i>S. aureus</i>	R		S		S	S	S		S	S	S	S		S	S	S	S	S	S	S		
	Previous episode	17.10.19	<i>S. aureus</i>	R		S		S	S	S		S	S	S	S		S	S	S	S	S	S	S		
	At the time of surgery	26.03.20	<i>S. epidermidis</i>	R		R		R	R	R		R	R	S	R		R	I	R	R	R	S	S	S	S
9	Previous episode	04.02.16	<i>S. epidermidis</i>	R		R		R	R	R		R	R		I		R	R			R	S			S
	JP before surgery	17.11.17	<i>S. epidermidis</i>	R		R		R	R	R		R	R	S	I		R	R	R	R	R	S		S	S
	At the time of surgery	08.11.18	<i>S. epidermidis</i>	R		R		R	R	R		R	R	S	I		R	R	R	S	R	S		S	S

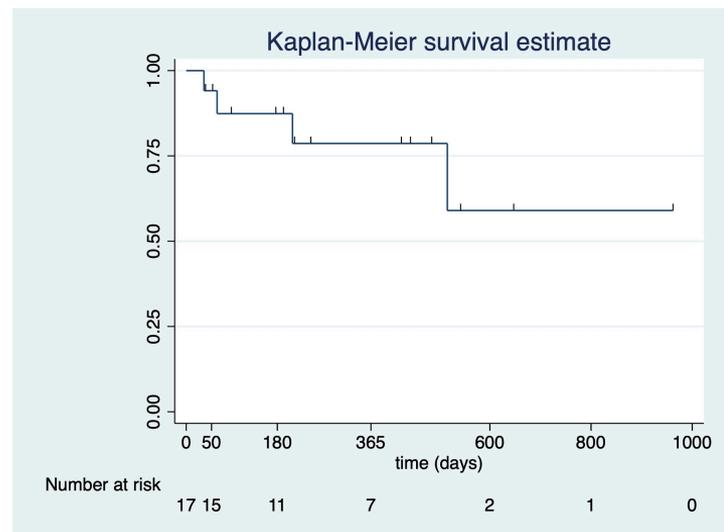
Patient ID	Infection episode	Sampling Date	Pathogens	PEN	AMX	OXA	CTX	KAN	GEN	TOB	STR	ERY	LCM	PRI	TET	TGC	OFX	SXT	RIF	FOF	FA	VAN	TEC	DAP	LZD
10	Previous episode	04.02.11	<i>S. epidermidis</i>	R		R		R	R	R		R	R	S			R	S	R	S	R	S	S	S	S
	JP before surgery	07.06.18	<i>S. epidermidis</i>			S		R	R	R		R	R	S	S		R	S	R	R	R	S	S	S	S
	At the time of surgery	10.01.19	<i>S. epidermidis</i>			S		R	R	R		R	R	S	S		R	R	R	R	R	S		S	S
11	Previous episode	27.08.18	<i>S. epidermidis</i>	R		R		R	R	R		R	R	R	S		R	R	S	S	R	S		S	S
	At the time of surgery	05.07.19	<i>S. aureus</i>			S		S	S	S		R	S	S	S		S	S	S	R	S	S	S		S
12	At the time of surgery	12.06.19	<i>S. capitis</i>			S		S	S	S		S	S	S	S		S	S	S	R	S	S	S	S	S
	At the time of surgery	12.06.19	<i>E. faecium</i>	R	R						R	R		S		S	R	R	R	R		R	R	S	S
13	At the time of surgery	15.02.20	<i>S. epidermidis</i>			S		S	S	S		R	S	S	S		S	S	S	S	S	S			S
	At the time of surgery	15.02.20	<i>C. striatum</i> (PCR)																						
14	Previous episode	07.10.15	<i>S. epidermidis</i>	R		R		R	R	R		S	R	R	S		R	R	R	S	R	S	S		S
	JP before surgery	17.08.18	<i>S. epidermidis</i>	R		R		R	R	R		S	S	S	R		R	S	S	S	R	S		S	S
	At the time of surgery	24.03.20	<i>S. epidermidis</i>	R		R		R	R	R		R	S	S	R		R	S	S	S	R	S		S	S
	At the time of surgery	24.03.20	<i>S. aureus</i>	R		S		S	S	S		S	S	S	S		S	I	S	S	S	S	S	S	S
15	Previous episode	07.09.18	<i>S. capitis</i>	R		R		R	R	R		R	R	S	S		R	S	R	R	S	S	S		S
	Previous episode	09.08.19	<i>S. aureus</i>	R		S		S	S	S		S	S	S	S		S	S	S	S	S	S	S		S
	JP before surgery	03.07.20	<i>S. caprae</i>			S		S	S	S		R	R	S	R		S	S	S	R	S	S	S		S
	At the time of surgery	26.08.20	No growth																						
16	Previous episode	04.07.19	<i>S. aureus</i>	R		R		R	S	R		S	S	S	S		R	S	S	S	S	S	S		S
	JP before surgery	27.03.20	<i>S. epidermidis</i>	R		R		R	R	R		R	R	S	R		R	R	R	S	S	S	S		S
	At the time of surgery	26.08.20	No growth																						
17	Previous episode	25.08.15	<i>S. aureus</i>	R		S		S	S	S		R	S	S	S		S	S	S	S	S	S			S
	At the time of surgery	22.08.20	<i>C. striatum</i>	R					R				R		R		R	R	R			S		S	S

# Résultats - ATB initiale

- **ATB initiale**
  - IV : durée médiane 47 jours (IQR 35-79; range 5-168), suivie par :
  - LZD chez 13 patients
    - 9/13 : effet indésirable sévère :
      - **Myélotoxicité** : 8
      - **Intolérance gastro-intestinale** : 1

# Résultats - Durée d'administration et échecs

- **Durée médiane de TZD : 6 mois (IQR 2-15, range 1-31)**
  - 2 patients avec suivi court (fin du recrutement)
  - 2 échec à 1 et 2 mois
- **Echec de la thérapie antimicrobienne suppressive :**
  - n=4 (23.5%)
    - Fistule : n=3 (à 1, 6 et 16 mois de TZD)
    - Nouvelle infection : n=1 (à 2 mois de TZD)
  - NB : 2 cas de petites fistules intermittentes : décision de poursuivre TZD vu bénéfice → non considérés comme échecs

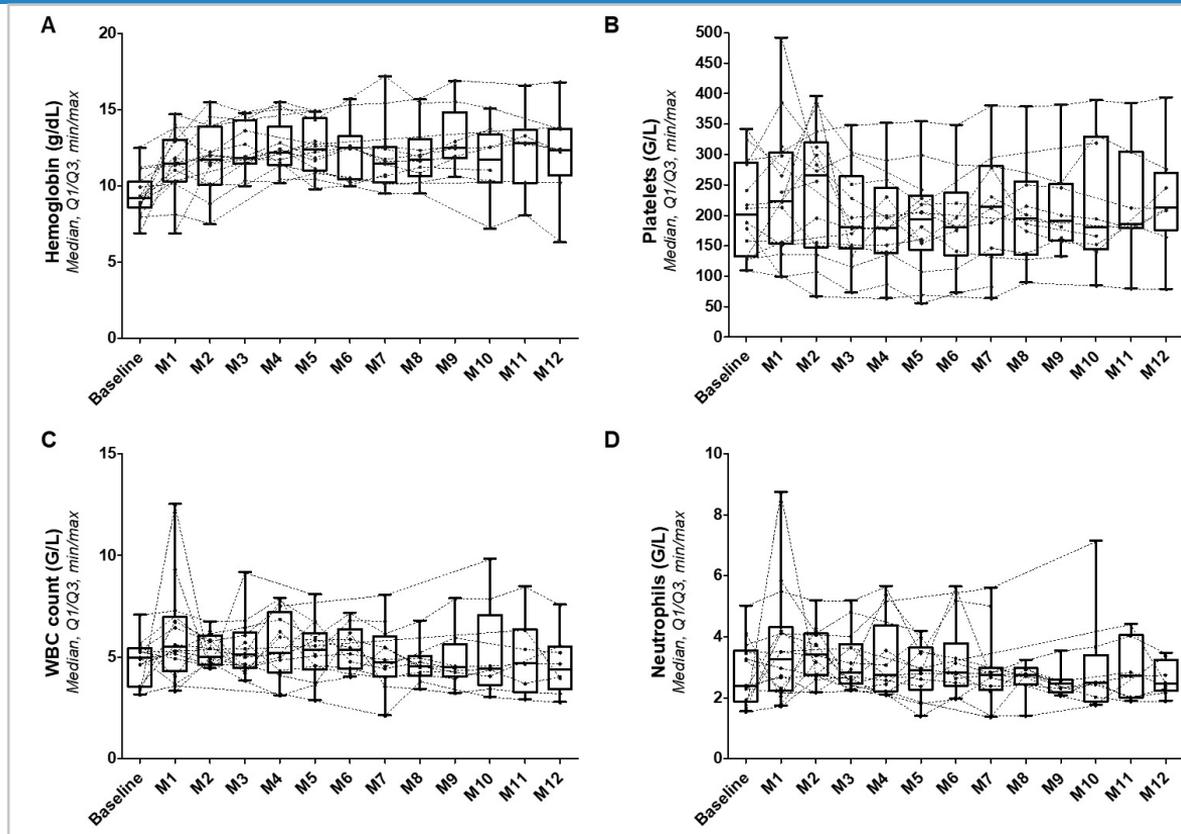


# Résultats - Tolérance et effets indésirables

- **Réversibilité** de tous les effets indésirables liés au LZD (n=9)
- **Pas d'effet indésirable menant à l'arrêt du TZD**, notamment gastro-intestinal ou neurologique
- **Pas d'interactions** médicamenteuses malgré prescription concomitante de :
  - Tramadol (n=4)
  - Anti-dépresseur tricyclique (n=2)
- 1 décès mais d'étiologie autre que son infection chronique

# Résultats - Tolérance hématologique

- Pas différence à 12 mois pour :
  - Plaquettes (p=0.55)
  - Leucocytes (p=0.75)
  - Neutrophiles (p=0.93)
- Augmentation à 12 mois de Hb (+2.95 g/dL ( $\pm 3.55$ ), p=0.051)
- Anémie pré-existante chez 2 patients : stable
- Thrombopénie chez 1 patient (cirrhose) : stable



# Discussion

- **Forces/Faiblesses**

- + Longue durée de traitement et de suivi sans événement indésirable menant à l'arrêt du TZD
- + Efficacité similaire aux autres études évaluant TAS
- Faible nombre de patient

- Traitement **coûteux** (~200€ par jour en France (délivrance hospitalière), ~400\$ aux USA) et pas disponible partout (Suisse)
- Dalbavancine pourrait être une autre option, mais considérée dans notre centre comme plus contraignante

# Conclusion

Le tédizolide semble être une alternative sûre et bien tolérée de thérapie antimicrobienne suppressive dans les infections ostéo-articulaires complexes, lorsqu'aucune autre alternative *per os* n'est disponible

# Remerciements

- **Pr T. Ferry** (CRIOAc Lyon)
- **Pr L. Kaiser** (Hôpitaux Universitaires de Genève)

# 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 Pouderoux, Pierre Chauvelot, Paul Chabert, Johanna Lippman, Evelyne Braun

**Surgeons – Sébastien Lustig**, Elvire Servien, Cécile Batailler, Stanislas Gunst, Axel Schmidt, Eliott 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;

**Microbiologists – Frederic Laurent**, Laetitia Beraud, Tiphaine Roussel-Gaillard, Céline Dupieux-Chabert, 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

# Vème congrès national des CRIOAc



Vème Congrès  
**CRIOAc**  
National



DIRECTION GÉNÉRALE DE L'OFFRE DE SOINS

21 et 22 octobre 2021  
à l'ENS Lyon

PRÉSENTIEL  
& VIRTUEL



22es JN1, Montpellier du 30/08 au 1er/09/2021

<http://crioac2021.univ-lyon1.fr>

**Merci pour votre attention !**