

L'actualité en 3 patients : IOA complexe

Tristan Ferry

tristan.ferry@univ-lyon1.fr

Infectious and Tropical Diseases Unit, Croix-Rousse Hospital, Hospices Civils de Lyon, Claude Bernard Lyon1 University, Lyon
Centre International de Recherche en Infectiologie, CIRI, Inserm U1111, CNRS UMR5308, ENS de Lyon, UCBL1, Lyon, France
Centre de Référence des IOA complexes de Lyon (CRIOAc Lyon)

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

IOA complexe

L'orateur ne souhaite pas répondre

- Consultant ou membre d'un conseil scientifique
- Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents
- Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations
- Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique

OUI NON

OUI NON

OUI NON

OUI NON

Monsieur L. né en 1938, 62 kg

- **Antécédents médicaux :**
 - HTA
 - Dyslipidémie
 - AOMI avec sténose à 50 % de l'artère iliaque primitive gauche et à 35% de l'artère iliaque primitive droite
 - Cardiopathie ischémique, revascularisée par triple pontage. Pas de dysfonction du ventricule gauche
 - **Insuffisance rénale chronique d'origine vasculaire (40-45 mL/min)**
 - AVC ischémique vertébrobasilaire, puis AVC temporal gauche infra centrimétrique d'origine thromboembolique probable le 21/12/19, sans séquelles
 - Deux carcinomes basocellulaire infiltrant

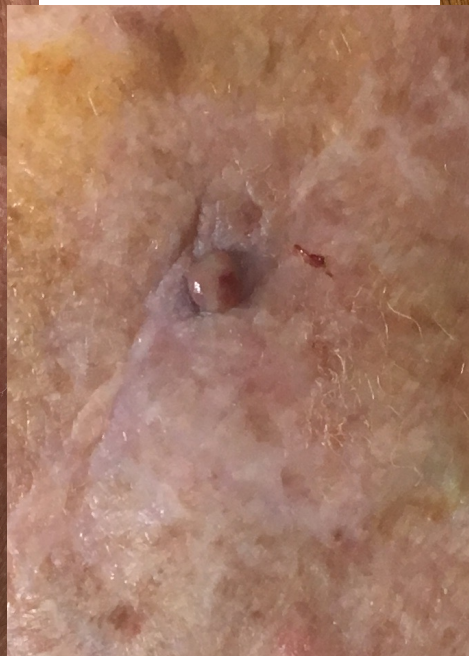
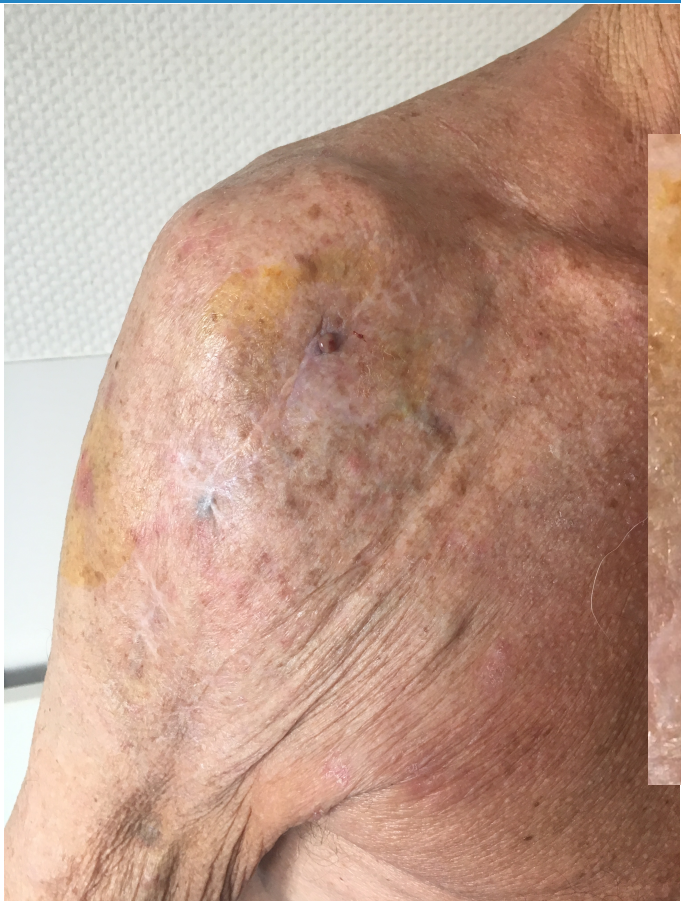
Monsieur L. né en 1938, 62 kg

- **Antécédents chirurgicaux :**
 - Cure de hernie inguinale bilatérale
 - Prothèse totale des genoux bilatérale (2006, 2012)
 - Chirurgie de la coiffe des rotateurs de l'épaule gauche (2009)
 - **Prothèse inversée de l'épaule droite pour omarthrose (Février 2016)**
 - Triple pontage coronarien (22/10/2017) compliqué d'une médiastinite à *Pseudomonas* et *Klebsiella*
- **Allergies :**
 - Amoxiciline (2015) : Urticaire du membre supérieur et du thorax à J3 du début d'un traitement par amoxicilline-acide clavulanique

Monsieur L. né en 1938, 62 kg

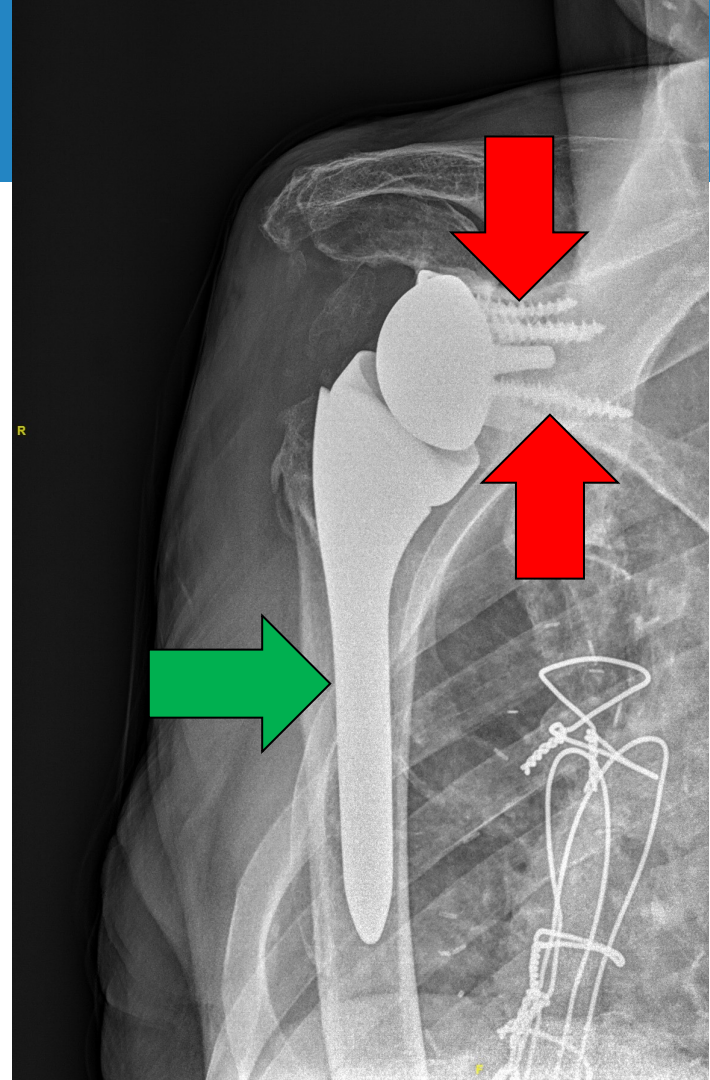
- **Histoire de la maladie :**
 - Février 2016 : **Pose d'une prothèse** inversée de l'épaule droite pour une omarthrose
 - Juillet 2016 : **Infection tardive du site opératoire à *Staphylococcus epidermidis***. Arthrotomie-lavage et traitement par RIFAMPICINE et MINOCYCLINE, puis **antibiothérapie suppressive** par DOXYCYCLINE
 - Aout 2018 : Chute avec traumatisme de l'épaule droite : changement de la glène (vis cassées)
 - **Nouvelle Infection du site opératoire à *Serratia marcescens*** traitée par ERTAPENEME et par COTRIMOXAZOLE (arrêté pour insuffisance rénale)
 - Février 2019 : **Fistule...**
 - **Souhaite être pris en charge à Lyon (phagothérapie)**

Cliniquement



Radiologiquement

- **Cliniquement :**
 - Aucune douleur
 - Fonction conservée
 - Ecoulement ++
- **Radiologiquement**
 - Tige non descellée
 - Implant glénoïdien en place



RCP CRIOAc Lyon « au lit du malade »



- **Proposition :**

- Arthrotomie-lavage, fistulectomie
- Antibiothérapie d'attaque
- Puis antibiothérapie suppressive en tenant compte des antécédents septiques

**Centre de Référence des Infections
Ostéo-Articulaires complexes**

Suppressive antimicrobial therapy (SAT)

Consensus document

2017



Management of prosthetic joint infections. Clinical practice guidelines by the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC)

Some patients may be considered **unsuitable for implant removal**, either because they present with **too many baseline conditions**, or because a **poor functional outcome is foreseen**. In these patients, prolonged or indefinite antimicrobial therapy aiming to control the infection may be considered. This strategy is known as **SAT (suppressive antimicrobial therapy)**.

Suppressive antimicrobial therapy

Diagnosis and Management of Prosthetic Joint Infection: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America^a

2013 

IDSA
Infectious Diseases Society of America

Douglas R. Osmon,¹ Elie F. Berbari,¹ Anthony R. Berendt,² Daniel Lew,³ Werner Zimmerli,⁴ James M. Steckelberg,¹ Nalini Rao,^{5,6} Arlen Hanssen,⁷ and Walter R. Wilson¹

Table 3. Common Antimicrobials Used for Chronic Oral Antimicrobial Suppression (B-III Unless Otherwise Stated in Text)^{a,b}

Microorganism	Preferred Treatment	Alternative Treatment
Staphylococci, oxacillin-susceptible	Cephalexin 500 mg PO tid or qid or Cefadroxil 500 mg PO bid	Dicloxacillin 500 mg PO tid or qid Clindamycin 300 mg PO bid
Staphylococci, oxacillin-resistant	Cotrimoxazole 1 DS tab PO bid Minocycline or doxycycline 100 mg PO bid	
β -hemolytic streptococci	Cephalexin 500 mg PO tid or qid	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ciprofloxacin 250–500 mg PO bid	
Enterobacteriaceae	Cotrimoxazole 1 DS tab PO bid	β -lactam oral therapy based on in vitro susceptibilities
<i>Propionibacterium</i> spp	Penicillin V 500 mg PO bid to qid or Amoxicillin 500 mg PO tid	Cephalexin 500 mg PO tid or qid Minocycline or doxycycline 100 mg PO bid

Beta-lactam, clindamycin, cotrimoxazole, tetracycline

Bactériologie

	Serratia marcescens CMI (mg/l)		Staphylococcus aureus CMI (mg/l)
Ampicilline	R	Oxacilline	S
Amoxicilline + Ac.Clavulanique	R	Kanamycine	S
Ticarcilline	S	Gentamicine	S
Pipéracilline + Tazobactam	S	Tobramycine	S
Céfalocone		Erythromycine	R
Céfoxitine			S
Céfotaxime			S
Ceftazidime			S
Ertapénème			S
Gentamicine			S
Tobramycine			S
Amikacine			R
Ofloxacine			S
Ciprofloxacine	S	Vancomycine	S
Acide Nalidixique	S	Teicoplanine	S
Cotrimoxazole	S	Linézolide	S

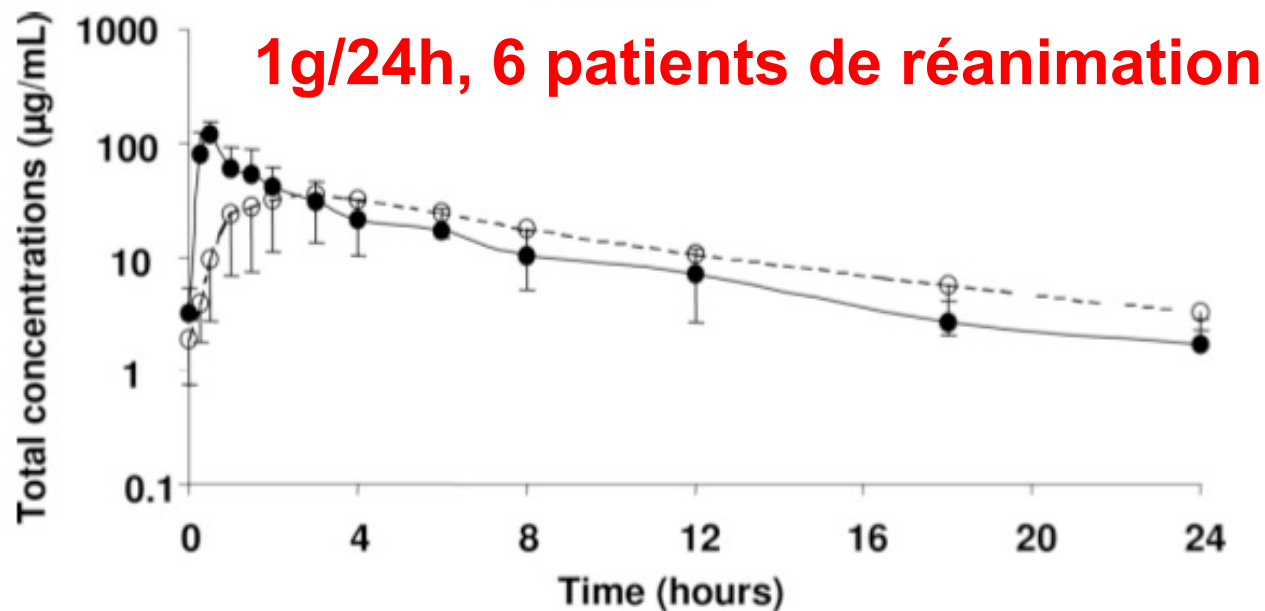
Antibiothérapie post-opératoire d'attaque :

- **Ertapénème** 1g 2xj par voie IV
- **Linézolide** 600 mg 1 cp 2x/j
- Switch rapide du linézolide pour le **tédizolide** (prévention de toxicité)

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



Ertapénème et IOA

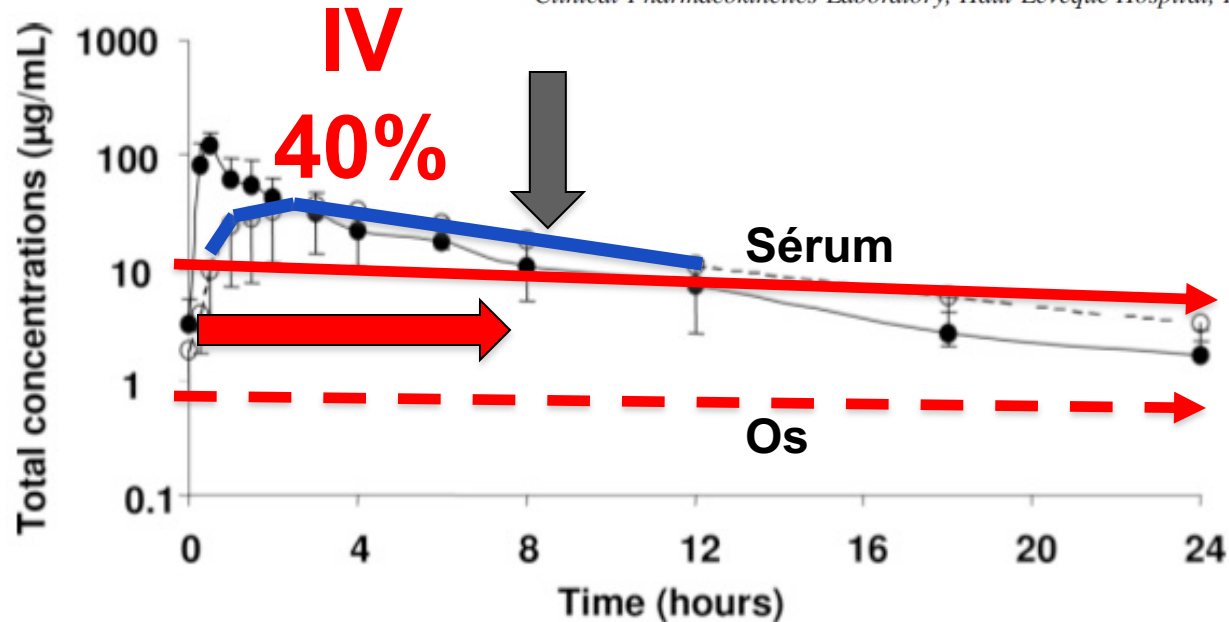
**HORS
AMM**

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;

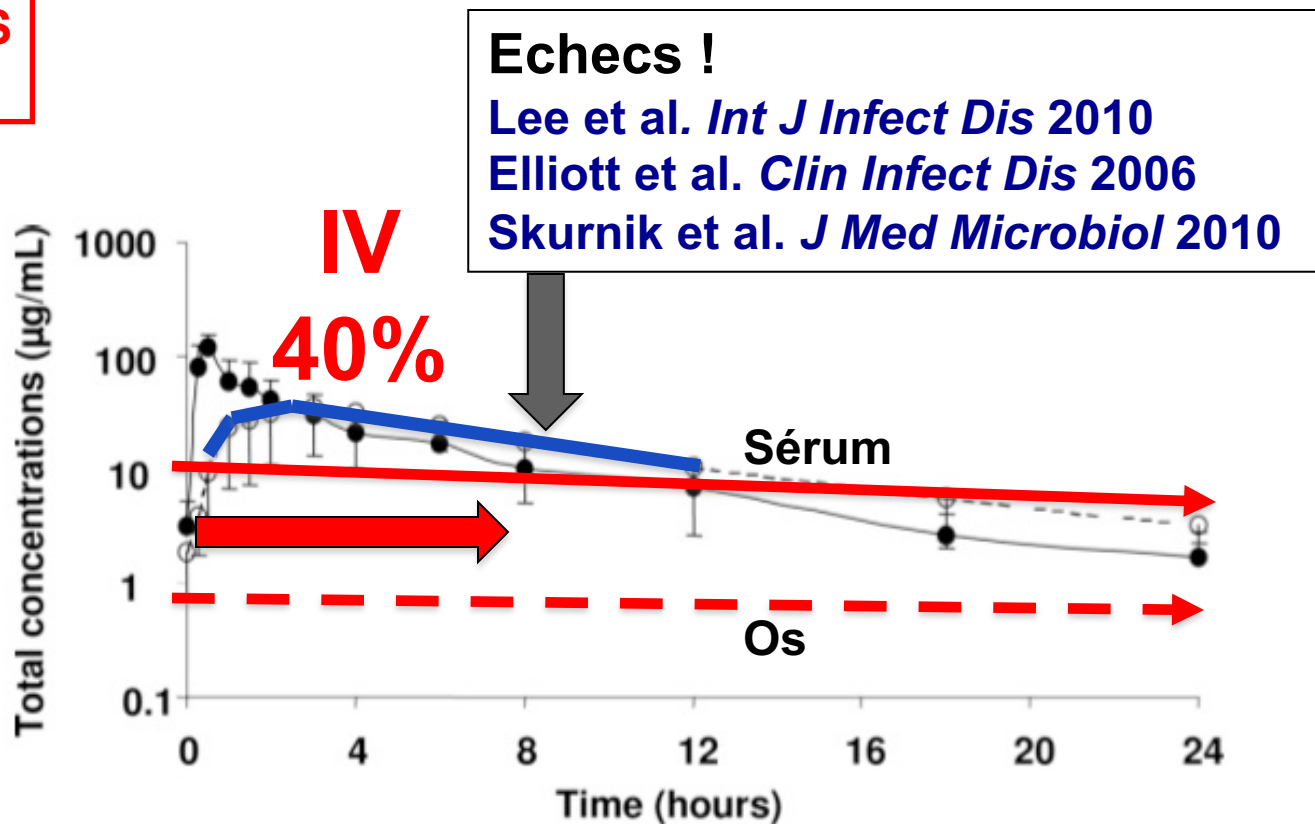
²Clinical Pharmacokinetics Laboratory, Haut-Lévêque Hospital, Pessac, France



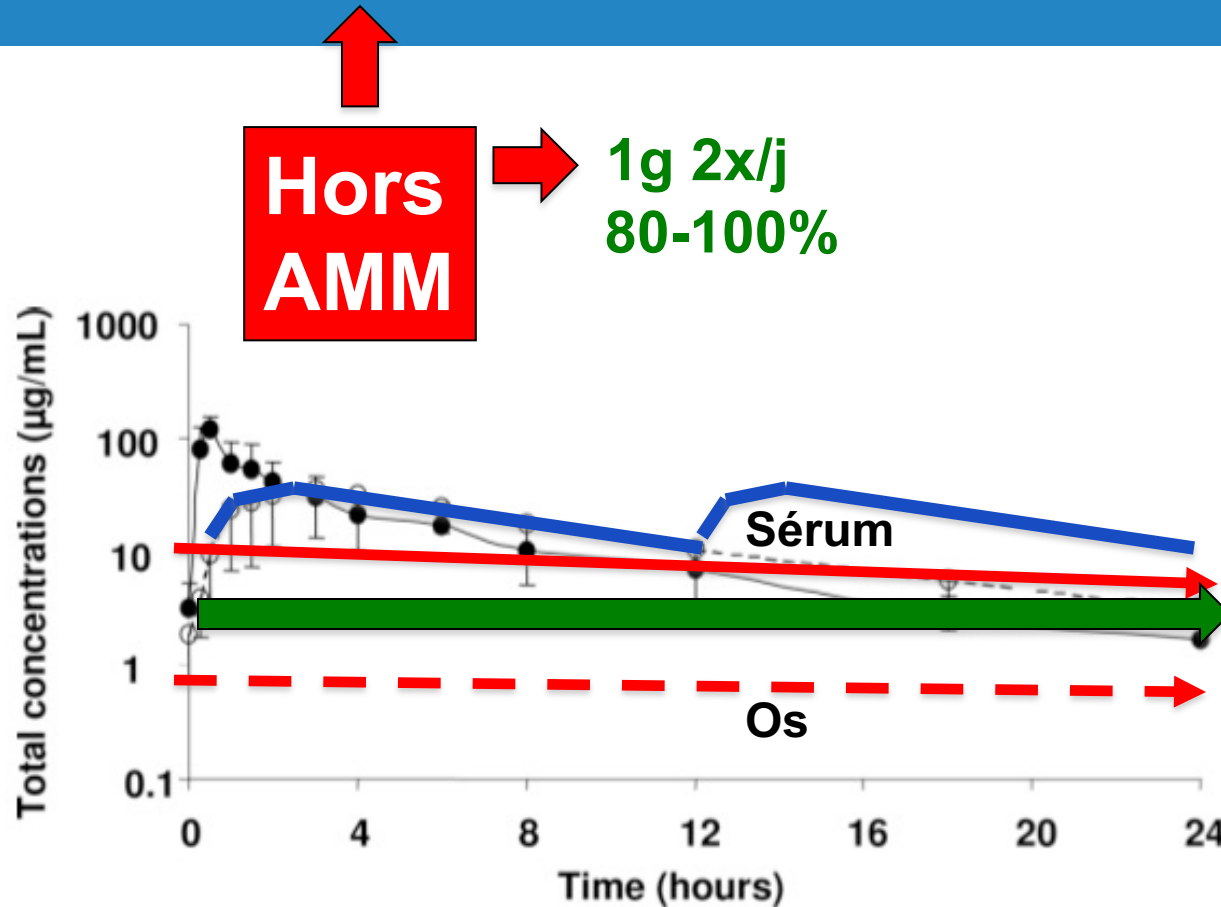
Ertapénème et IOA

HORS
AMM

HORS
AMM

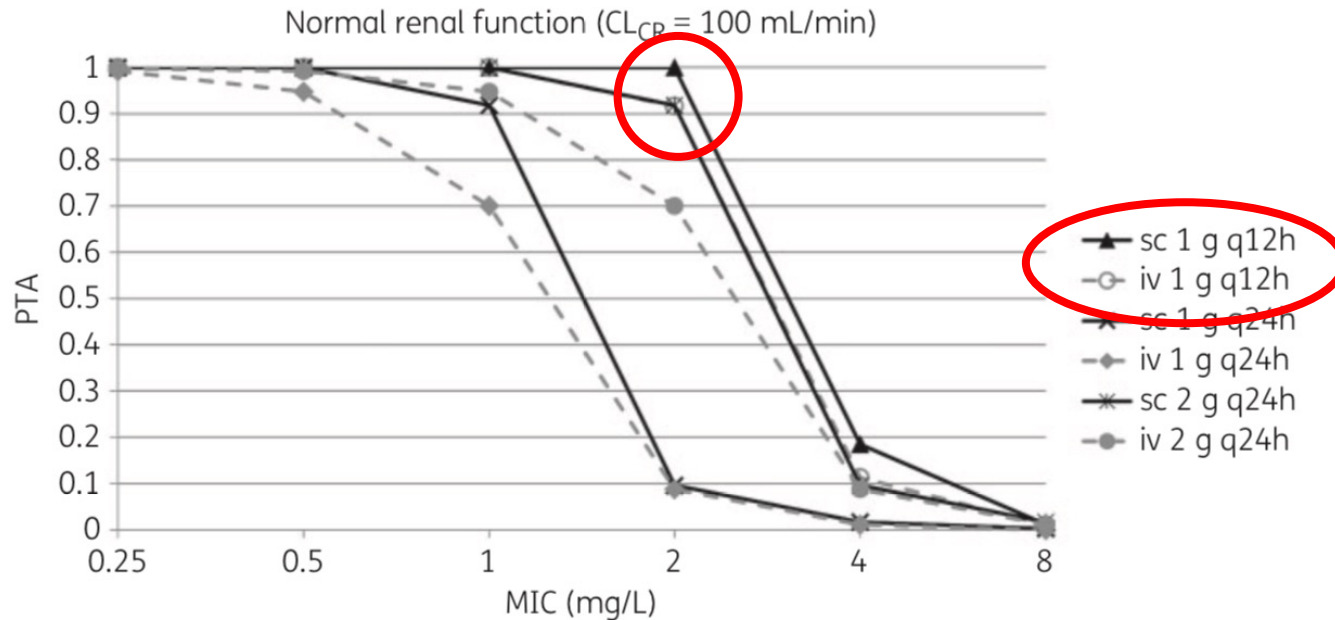


Ertapénème et IOA



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†



Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2017



Patient revu à S+6

- Cicatrisation parfaite
- Asthénique
- Mycoses oropharyngées, des plis
- De nouveau sous linézolide depuis 2 semaines (rupture de stock de tédizolide)
- Hémoglobine 86 g/L, thrombopénie à 103 G/L (fluctuant)
- **Décision :**

- Ertapénème 1g en **sous-cutanée** les **lundi-mercredi-vendredi**
- Tédizolide 1 cp de 200 mg, 1x/j

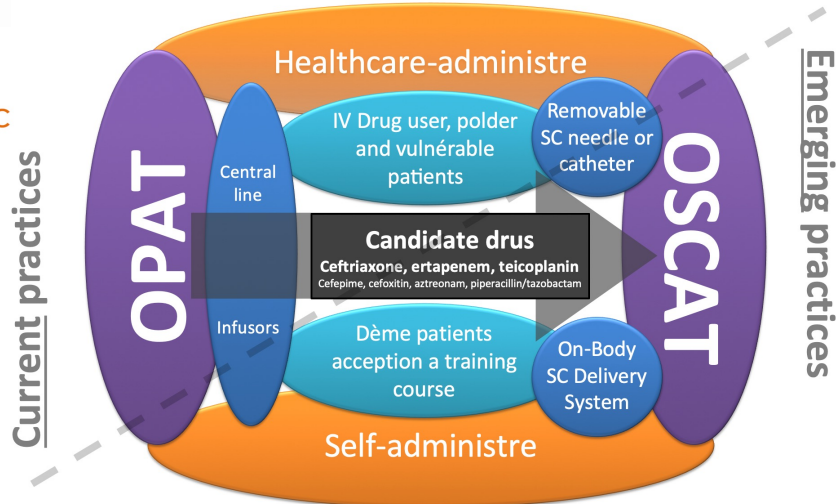
En guide d'antibiothérapie suppressive

#OSCAT

frontiers
in Medicine
2020

Outpatient SubCutaneous Antimicrobial Therapy (OSCAT) as a Measure to Improve the Quality and Efficiency of Healthcare Delivery for Patients with Serious Bacterial Infections

Tristan Ferry,^{1,2,3,4} Thomas P. Lodise,⁵ Jason Gallagher,⁶ Emmanuel Forestier,⁷ Sylvain Goutelle,^{8,9} Vincent H. Tam,¹⁰ John F. Mohr, III,¹¹ Claire Roubaud-Baudron^{12,13}




Antibiothérapie SC suppressive

Journal of
Antimicrobial
Chemotherapy

J Antimicrob Chemother 2019; **74**: 2060–2064
doi:10.1093/jac/dkz104 Advance Access publication 10 April 2019



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

Cécile Poudoux^{1-3*}, Agathe Becker¹⁻³, Sylvain Goutelle ²⁻⁴, Sébastien Lustig^{2,3,5}, Claire Triffault-Fillit¹⁻³,
Fatiha Daoud^{1,3}, Michel Henry Fessy^{2,3,6}, Sabine Cohen^{2,7}, Frédéric Laurent^{2,3,8,9},
Christian Chidiac¹⁻³, Florent Valour^{1-3,9} and Tristan Ferry^{1,3,9} on behalf of the Lyon Bone and Joint Infection
Study Group†

Antibiothérapie SC suppressive personnalisée



Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Dosage Individualization of Suppressive Beta-Lactam Therapy Administered by Subcutaneous Route in Patients With Prosthetic Joint Infection



Sylvain Goutelle^{1,2,3,4*}, *Anne Conrad*^{4,5,6,7}, *Cécile Poudroux*^{4,5}, *Evelyne Braun*^{4,5}, *Frédéric Laurent*^{2,4,7,8}, *Marie-Claude Gagnieu*⁹, *Sabine Cohen*⁹, *Jérôme Guittou*^{2,9}, *Florent Valour*^{4,5,6,7} *Tristan Ferry*^{4,5,6,7} on behalf of the Lyon BJI Study group



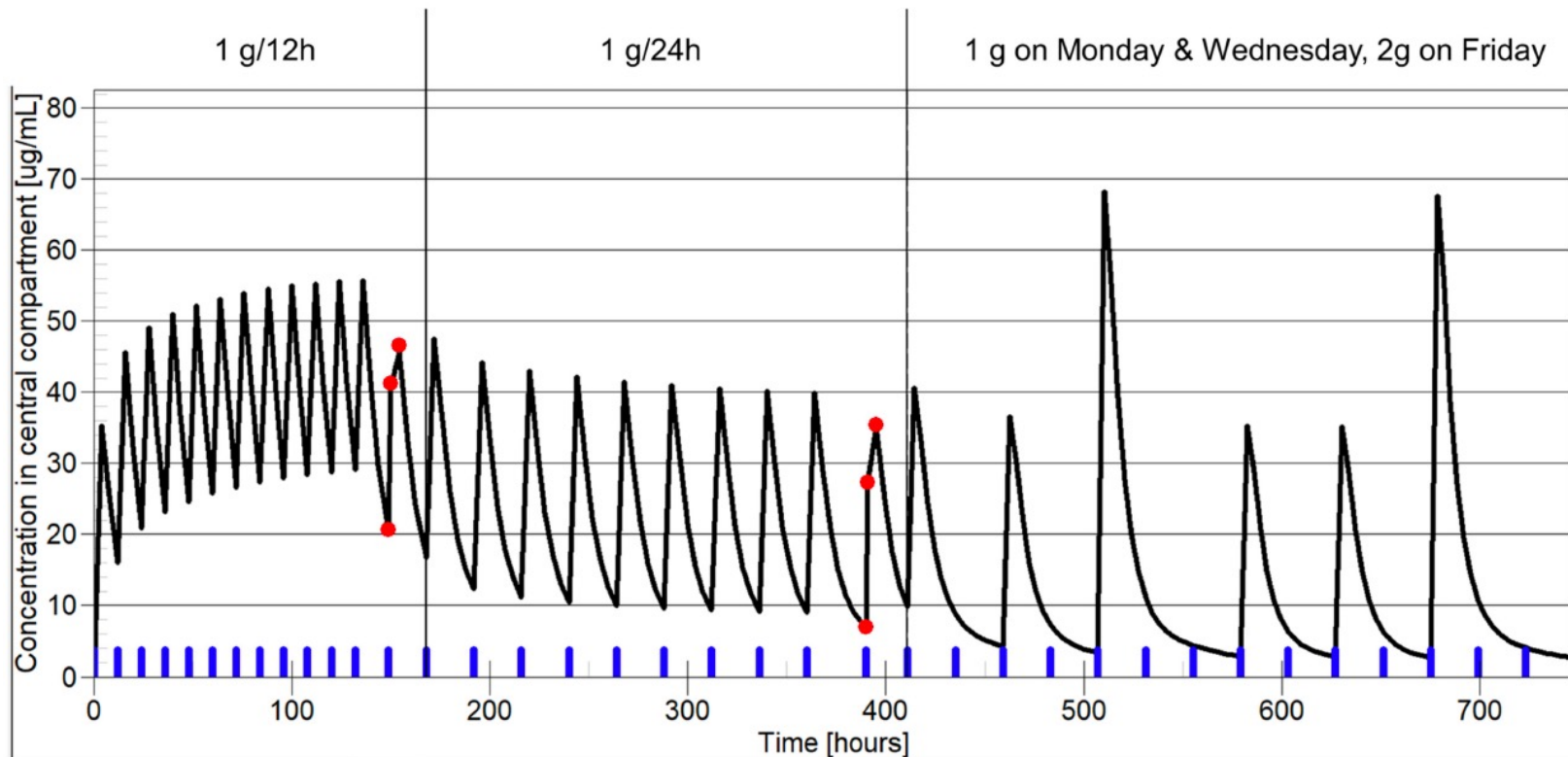
Antibiothérapie SC suppressive personnalisée

TABLE 1 | Characteristics of patients who received SC outpatient beta-lactam therapy and model-based TDM results.

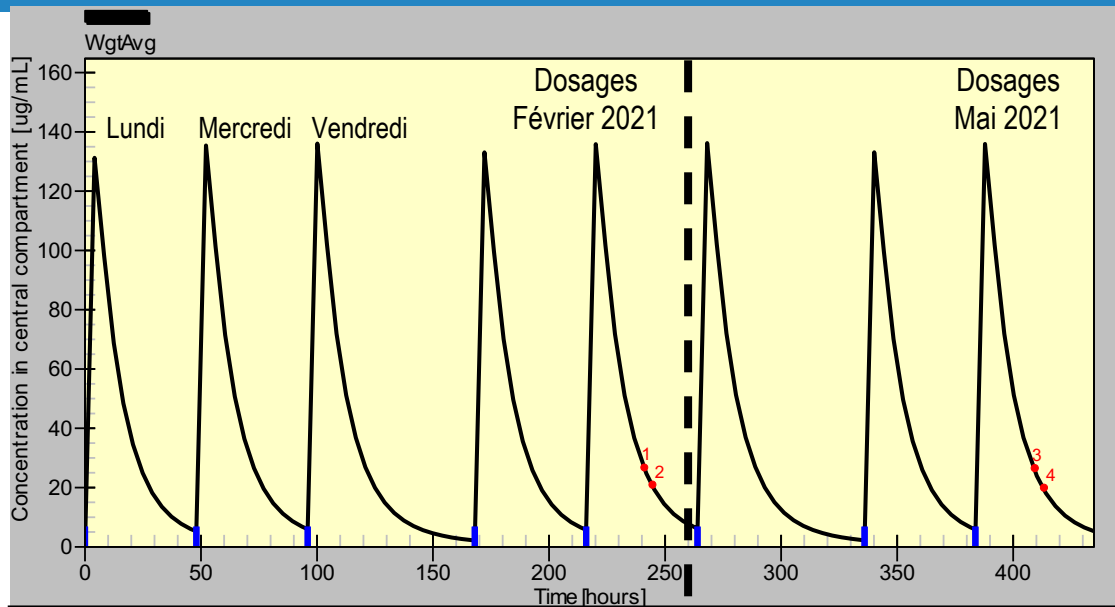
Patient number (sex)	Age (years) ^a	Type of PJI	Weight (kg) ^a	CL _{CR} (ml/min) ^a	Drug monitored	Targeted pathogen	Pathogen MIC (target concentration) in mg/l	TDM #1		TDM #2		TDM #3	
								Dosage (route)	C _{min} in mg/l (time > target)	Dosage (route)	C _{min} in mg/l (time > target)	Dosage (route)	C _{min} in mg/l (time > target)
1 (M)	83	Hip	74	60	Ceftazidime	<i>E. coli</i>	0.5 (2.5)	8 g/24 h (IV, CI)	NA	2 g/24 h (SC)	5.6 (100%)	1 g/24 h (SC)	2.8 (100%)
2 (M)	81	Knee	110	58	Ceftazidime	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. coli</i>	0.75 (3.75) ^b	2 g/24 h (SC)	4.9 (100%)	2 g TW (SC)	<1 (50%)	–	–
3 (M)	69	Knee	80	96	Ceftazidime	<i>P. aeruginosa</i>	2 (10)	3 g/12 h (SC)	22.4 (100%)	3 g/24 h (SC)	2.0 (58%)	–	–
4 (M)	78	Hip	73	35	Ceftazidime	<i>P. aeruginosa</i>	2 (10)	1 g/12 h (SC)	20.7 (100%)	1 g/24 h (SC)	7.0 (83%)	1 g Mon 1 g Wed 2 g Fri (SC)	2.7 (40%)
5 (F)	75	Knee	74	118	Ertapenem	<i>E. cloacae</i>	0.38 (7.6) ^c	1 g/24 h (SC)	3.7 (NA)	1 g Mon 1 g Wed 2 g Fri (SC)	<1 (37%)	–	–
6 (F)	78	Hip	68	90	Ertapenem	<i>E. cloacae</i>	0.064 (1.28)	1 g/24 h (SC)	3.9 (100%)	1 g/48 h (SC)	2.7 (100%)	–	–
7 (F)	75	Hip	90	61	Ertapenem	<i>E. coli</i>	≤0.5 (10) ^d	1 g/12 h (SC)	43.9 (100%)	1 g/24 h (SC)	17.0 (100%)	1 g Mon 1 g Wed 2 g Fri (SC)	3.5 (55%)
8 (F)	63	Hip	80	63	Ertapenem	<i>E. asburiae</i>	0.032 (0.64)	1 g/12 h (SC)	35.4 (100%)	1 g/24 h (SC)	14.2 (100%)	1 g TW (SC)	2.3 (100%)
9 (F)	80	Knee	70	56	Ceftriaxone	<i>S. marcescens</i>	≤1 (16) ^e	2 g/24 h (SC)	71.7 (100%)	1 g Mon 1 g Wed 2 g Fri (SC)	20.3 (100%)	–	–
10 (F)	74	Knee	115	80	Ceftriaxone	<i>E. coli</i>	0.023 (0.5)	2 g/12 h (SC)	61.7 (100%)	2 g TW	6.6 (100%)	–	–

Antibiothérapie suppressive SC personnalisée

frontiers
in Medicine
2021



Antibiothérapie suppressive SC personnalisée



CMI
ertapénème
= 0,16 mg/L

Dose d'ertapénème simulée (mg)	Intervalle posologique (h)	Durée de perfusion (h)	C_{min} prédite à l'équilibre (mg/L)	Temps > cible (CMI x 20 = 3,2 mg/L)	Ratio C_{min}/CMI
1000	Lu, Me, Ven matin	~0.5 (SC)	5.3 à 48h 2.7 à 72h	100% sur 48h 86% sur 72h	17 à 72h

Evolution à 1 an

- Réapparition des douleurs
- Contrôle de l'infection

Evolution à 1 an

- Réapparition des douleurs
- Contrôle de l'infection
- Sub-luxation de la glène
- Pas de descellement de la tige



Evolution

- Ablation de la glène
- Antibiothérapie post-opératoire :
 - Ertapénème
 - Tédizolide
 - **Daptomycine**



Bactériologie

- Ablation de la glène
- Antibiothérapie post-opératoire :
 - Ertapénème
 - Tédizolide
 - **Daptomycine (6 semaines)**
- Antibiothérapie suppressive :
 - Ertapénème
 - Tédizolide

	<i>Staphylococcus epidermidis</i> CMI (mg/l)
Oxacilline	R
Kanamycine	R
Tobramycine	R
Gentamicine	R
Erythromycine	R
Lincomycine	R
Pristinamycine	S
Tétracycline	R
Ofloxacine	R
Cotrimoxazole	S
Nitrofurantoïne	S
Rifampicine	R
Fosfomycine	R
Acide Fusidique	R
Vancomycine	S
Linézolide	S
Dalbavancine (E-test)	S
Daptomycine (Etest)	S CMI : 0.380
Tedizolide (Etest)	S CMI : 0.250
Vancomycine (UMIC)	S CMI : 1
Teicoplanine (UMIC)	S CMI : 1

Patient revu à S+6

- Cicatrisation parfaite
- Asthénique
- Mycoses oropharyngées, des plis
- De nouveau sous linézolide depuis 2 semaines (rupture de stock de tédizolide)
- Hémoglobine 86 g/L, thrombopénie à 103 G/L (fluctuant)
- **Décision :**

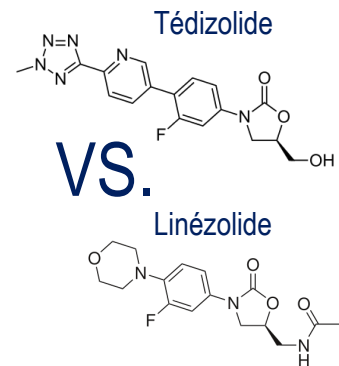
Ertapénème 1g en sous-cutanée les **lundi-mercredi-vendredi**

- Tédizolide 1 cp de 200 mg, 1x/j

En guide d'antibiothérapie suppressive

Tédizolide (Sivextro®)

- **AMM dans les infections de la peau et des tissus mous, 1 cp de 200 mg 1x/j**
- **Données précliniques et cliniques en faveur :**
 - **Moins d'interaction médicamenteuse**
Flanagan et al, AAC 2013; 57(7): 3060-6; Douros A et al, Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2015;11(12):1849-1859
 - **Moins d'impact sur les fonctions mitochondriales**
Flanagan et al. AAC 2015 ; 59:178 –185
 - **Moins de neurotoxicité, moins de myélotoxicité**
Lodise JAC 2016, 71(9):2553-8; Fang E, et al. Am J Therapeutics 2016; Yuste et al. JAC 2017, 74(9): 2817–2819; Khatchatourian et al. JAC 2017, 72(7) :2135–2136
 - **Moins de résistance acquise & activité conservée sur des souches résistantes aux linézolide**



Locke JB, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2010;54(12):5337-5343; Barber KE, et al. J Antimicrob Chemother 2016; 71: 152–155; Bensaci et al. DMID 2017; Litorin C et al. Eur J clin Microbiol Inf Dis 2017

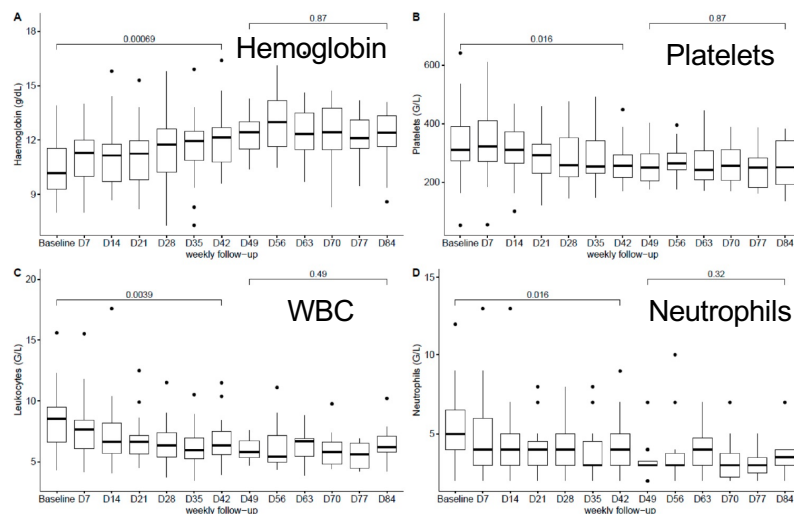


Article

Tolerance of Prolonged Oral Tedizolid for Prosthetic Joint Infections: Results of a Multicentre Prospective Study

Eric Senneville ^{1,2,3,*}, Aurélien Dinh ^{4,5}, Tristan Ferry ^{6,7}, Eric Beltrand ^{3,8}, Nicolas Blondiaux ^{3,9} and Olivier Robineau ^{1,2,3}

Tedizolid
>6 weeks
but <12 weeks



Etude TédiSAT (Session orale libre)

Open Forum Infectious Diseases

ID CASE 2018

Ferry T. et al.

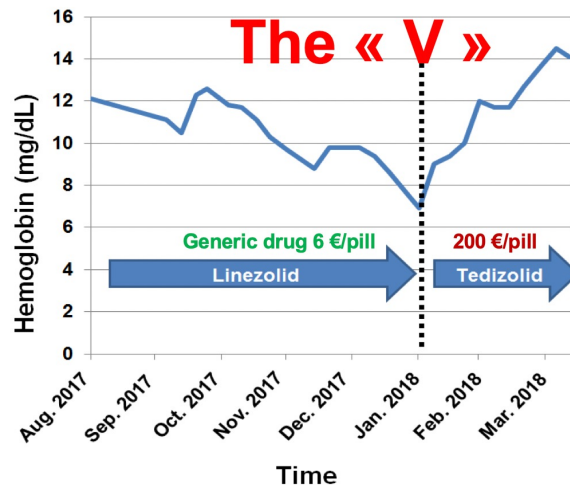


Figure 1. Hemoglobin during time, with continuous decrease under linezolid therapy, followed by a continuous increase after the switch to tedizolid.

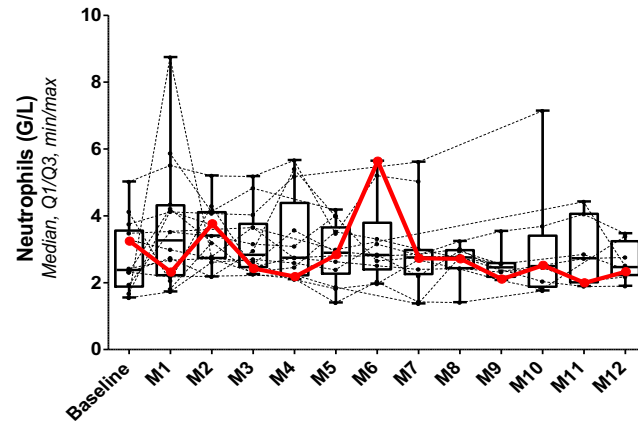
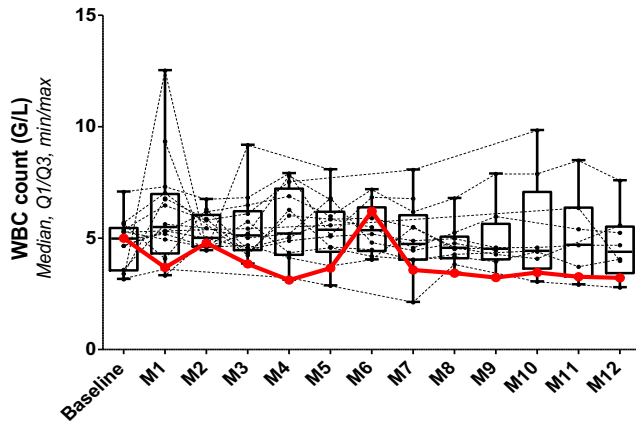
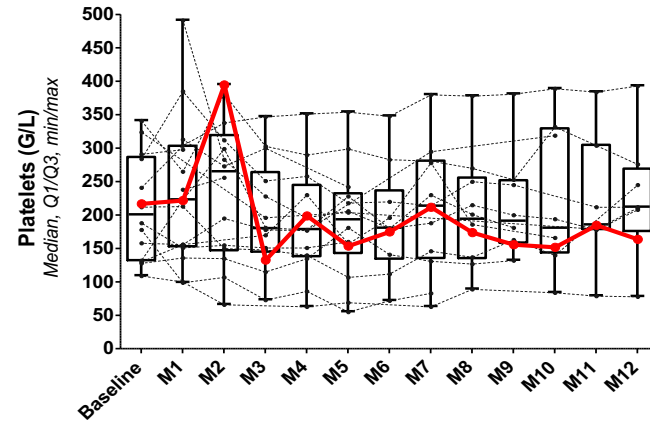
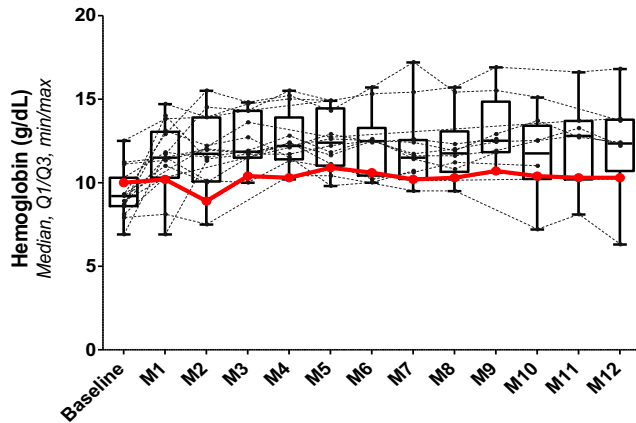
Open Forum Infectious Diseases

BRIEF REPORT 2021

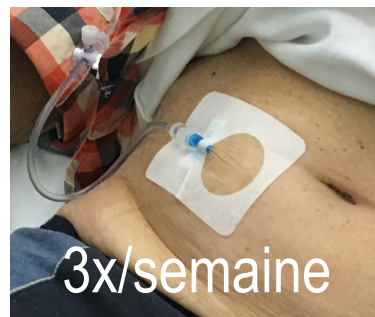
Safety of Tedizolid as Suppressive Antimicrobial Therapy for Patients With Complex Implant-Associated Bone and Joint Infection due to Multidrug-Resistant Gram-Positive Pathogens: Results From the TediSAT Cohort Study

Tristan Ferry,^{1,2,3} Anne Conrad,^{1,2,3} Eric Senneville,^{4,5,6} Sandrine Roux,^{1,2}
Céline Dupieux-Chabert,^{1,2,3} Aurélien Dinh,^{7,8} Sébastien Lustig,^{2,9}
Sylvain Goutelle,^{1,2,10} Thomas Briot,^{1,2} Truong-Thanh Pham,^{1,2,11} Florent Valour^{1,2,3}

Etude TédiSAT (Session orale libre)



Résultat fonctionnel (à 2 ans)



Messages clés

- IOA complexe et réseau des CRIOAc
- Intégrer les conséquences fonctionnelles dans la décision de l'antibiothérapie suppressive
- Approches « innovantes »
 - Antibiothérapie SC personnalisée
 - Recours à de nouvelles molécules (comme le tédizolide) certes couteuses mais peu toxiques

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;

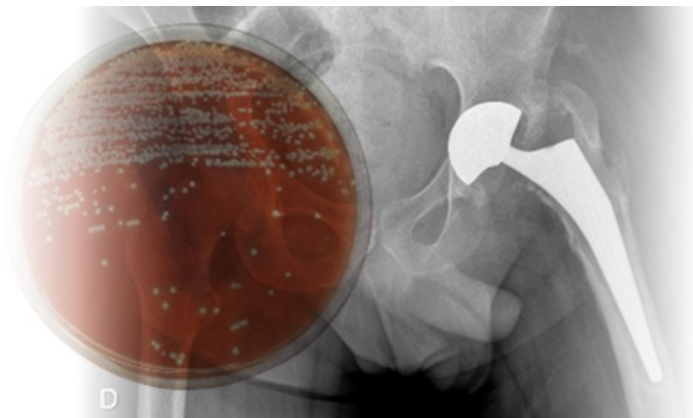
Anesthesiologists – Frédéric Aubrun, Mikhail Dziadzko, Caroline Macabéo, Dana Patrascu;

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



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



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



Vème congrès national des CRIOAc



Vème Congrès
CRIOAc
National

21 et 22 octobre 2021
à l'ENS Lyon

PRÉSENTIEL
& VIRTUEL



DIRECTION GÉNÉRALE DE L'OFFRE DE SOINS

Guest international speakers

J. Parvizi 
O. Cornu 



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

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

Risque de portage à BHRe

BMR-BHR - rectal - échantillon N° 021092932002 prélevé le 20/05/21 à 12:00

Cette analyse a été réalisée à des fins épidémiologiques

Sur ce prélèvement sont recherchées par culture : les entérobactéries résistantes aux C3G

CULTURE

Examen effectué selon les exigences réglementaires et normatives à l'aide de milieux de culture commerciaux (bioMérieux, Oxoid, BD ou BioRad) ensemencés et incubés manuellement et/ou sur chaîne robotisée WASP/WASPLab (bioMérieux/Copan).

- Présence de colonies de *Klebsiella (Enterobacter) aerogenes*
BMR (Bactérie multi-résistante). Mettre en place les précautions complémentaires préconisées par l'équipe opérationnelle en hygiène.

Identification par technique MALDI-TOF VitekMS - bioMérieux

BMR-BHR - rectal - échantillon N° 020163870001 prélevé le 08/10/20 à 14:45

Cette analyse a été réalisée à des fins épidémiologiques

Sur ce prélèvement sont recherchées par culture : les entérobactéries productrices de carbapénémases

CULTURE

Examen effectué selon les exigences réglementaires et normatives à l'aide de milieux de culture commerciaux (bioMérieux, Oxoid, BD ou BioRad) ensemencés et incubés manuellement et/ou sur chaîne robotisée WASP/WASPLab (bioMérieux/Copan).

Absence d'entérobactérie productrice de carbapénémases de type OXA48 (ou variant), KPC et MBL.

