

DU de thérapeutiques anti-infectieuses de Grenoble

Traitement des Infections à Staphylocoques

tristan.ferry@univ-lyon1.fr

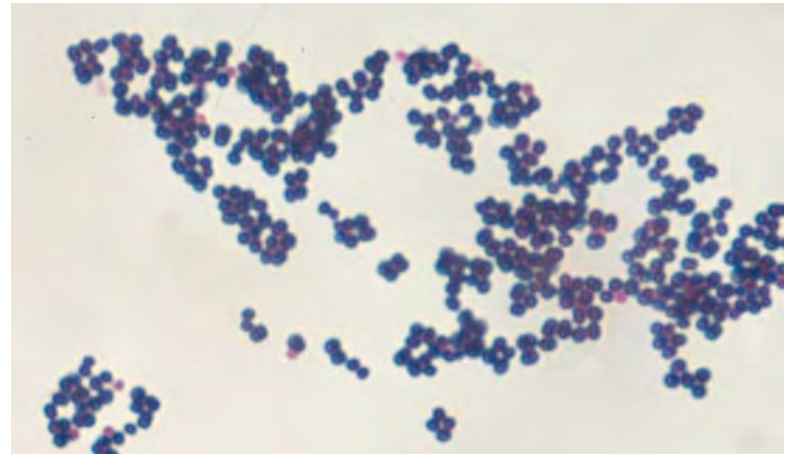
  @FerryLyon 

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
Clinical officer ESCMID Study group for Non-Traditional Antibacterial therapy (ESGNTA)
Member of Executive Committee of the European Bone and Joint Infection Society (EBJIS)
Centre de Référence des IOA complexes de Lyon (CRIOAc Lyon)



Les staphylocoques

- Cocci à Gram positif
- 2 grandes espèces
 - *Staphylococcus aureus*
 - Staphylocoques à coagulase négatif
 - *Staphylococcus epidermidis*
 - *Staphylococcus haemolyticus*
 - *Staphylococcus hominis*
 - *Staphylococcus lugdunensis**
 - ...



Facteur de virulence de *S. aureus*



Adhérence

Adhésines (MSCRAMMs)

Protéines de liaison à la fibronectine, au fibrinogène, au collagène, à l'élastine, à la laminine et à la sialoprotéine osseuse

Protéine A liant le facteur von Willebrand et le fragment Fc des Ig

Echappement aux défenses de l'hôte

Capsule

Paroi
(peptidoglycane et acides lipoteichoïques)

Virulence

Exotoxines

Exotoxines superantigéniques
TSST-1, SEA, SEB, etc.

Hémolysines
Alpha-toxine, Béta-toxine, etc.

Toxines synergohyménotropes
Leucocidine de Panton-Valentine

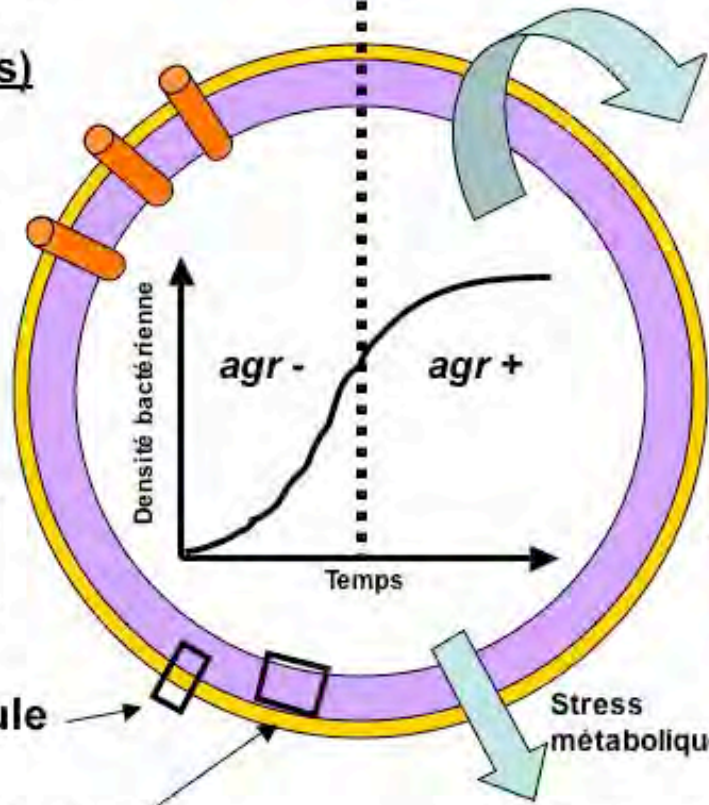
Enzymes
Staphylokinase, Protéases,
Lipases, Nucléases,
Hyaluronidase, etc.

Adhésines (SERAMs)

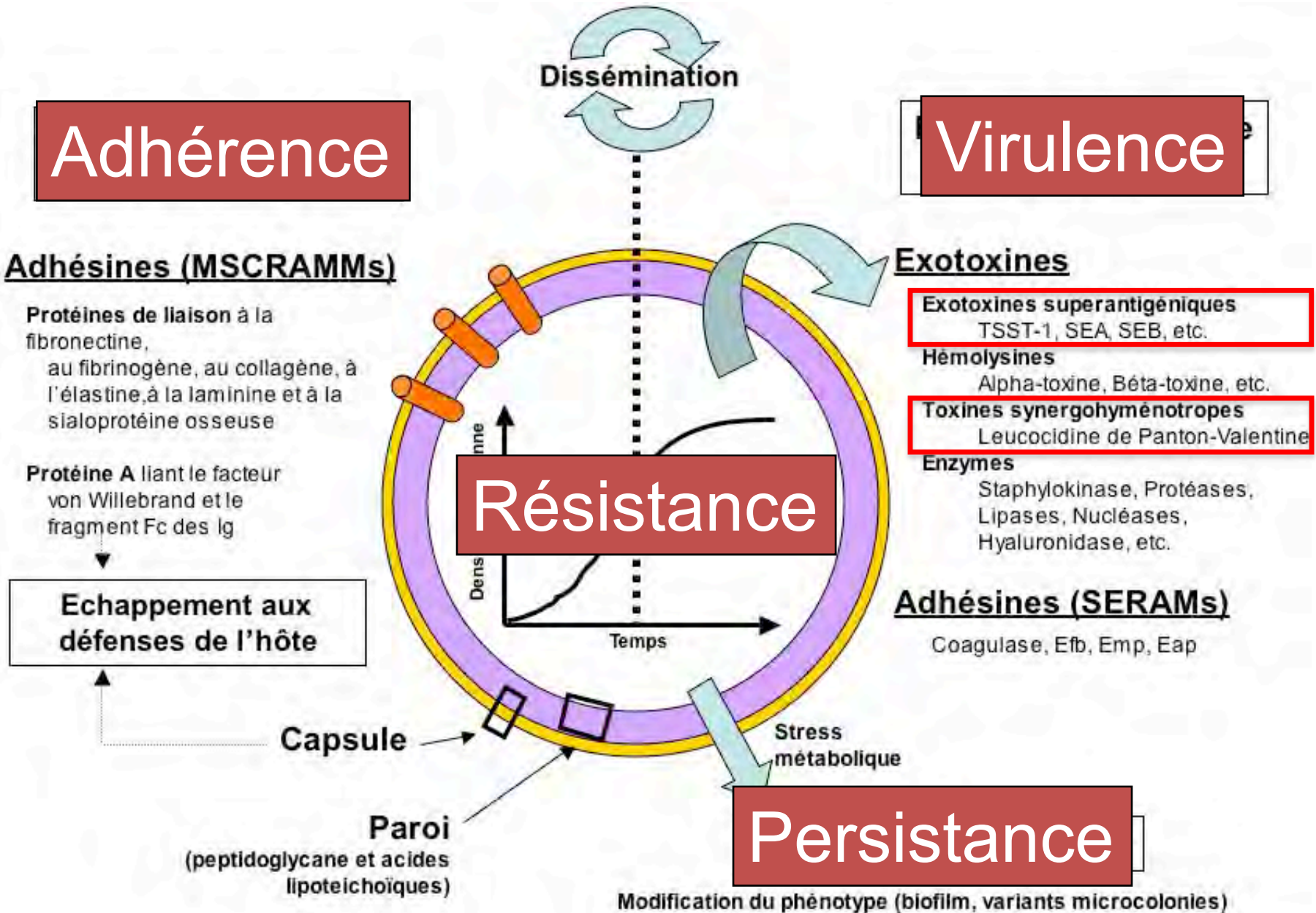
Coagulase, Efb, Emp, Eap

Facteurs de persistance

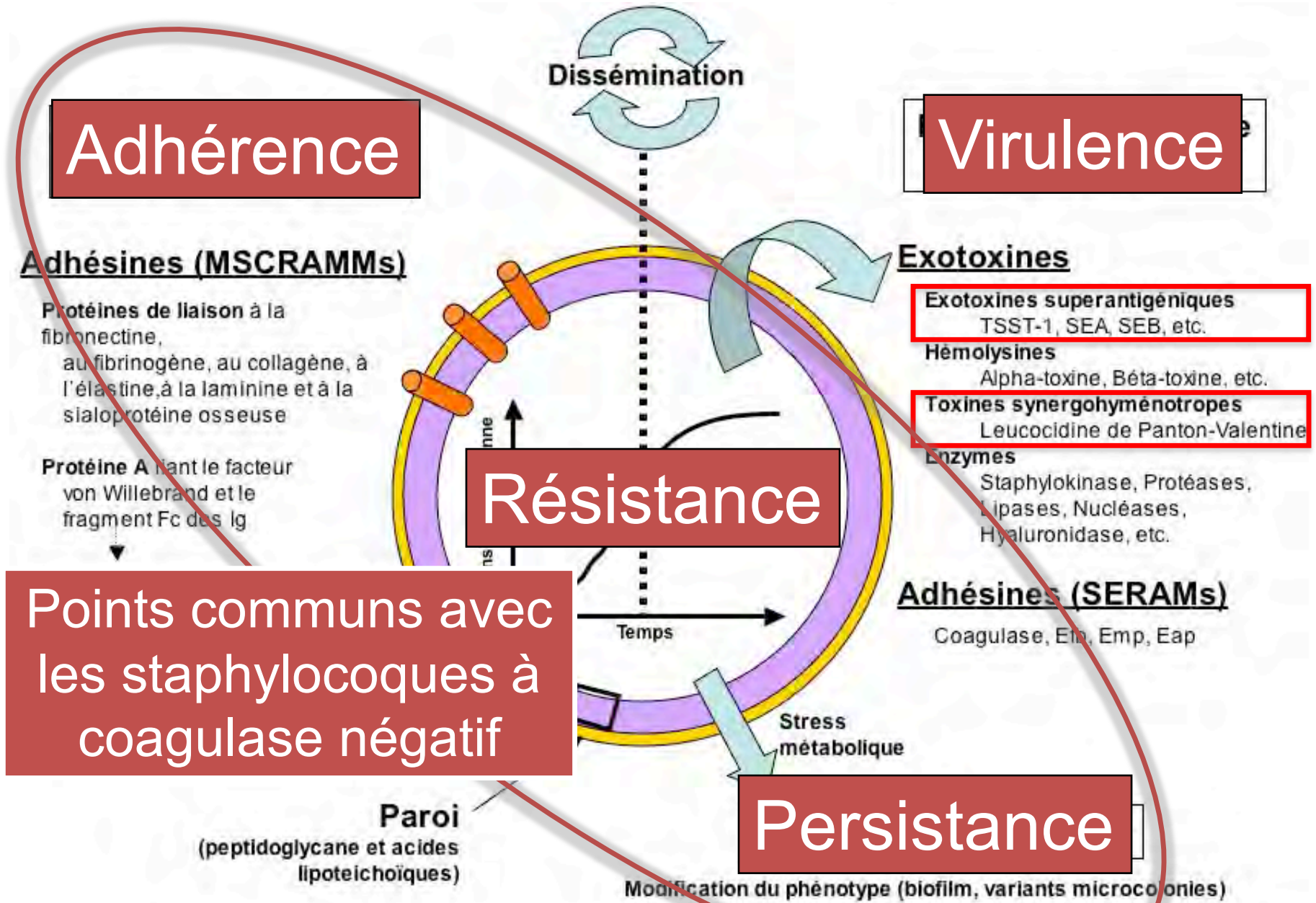
Modification du phénotype (biofilm, variants microcolonies)



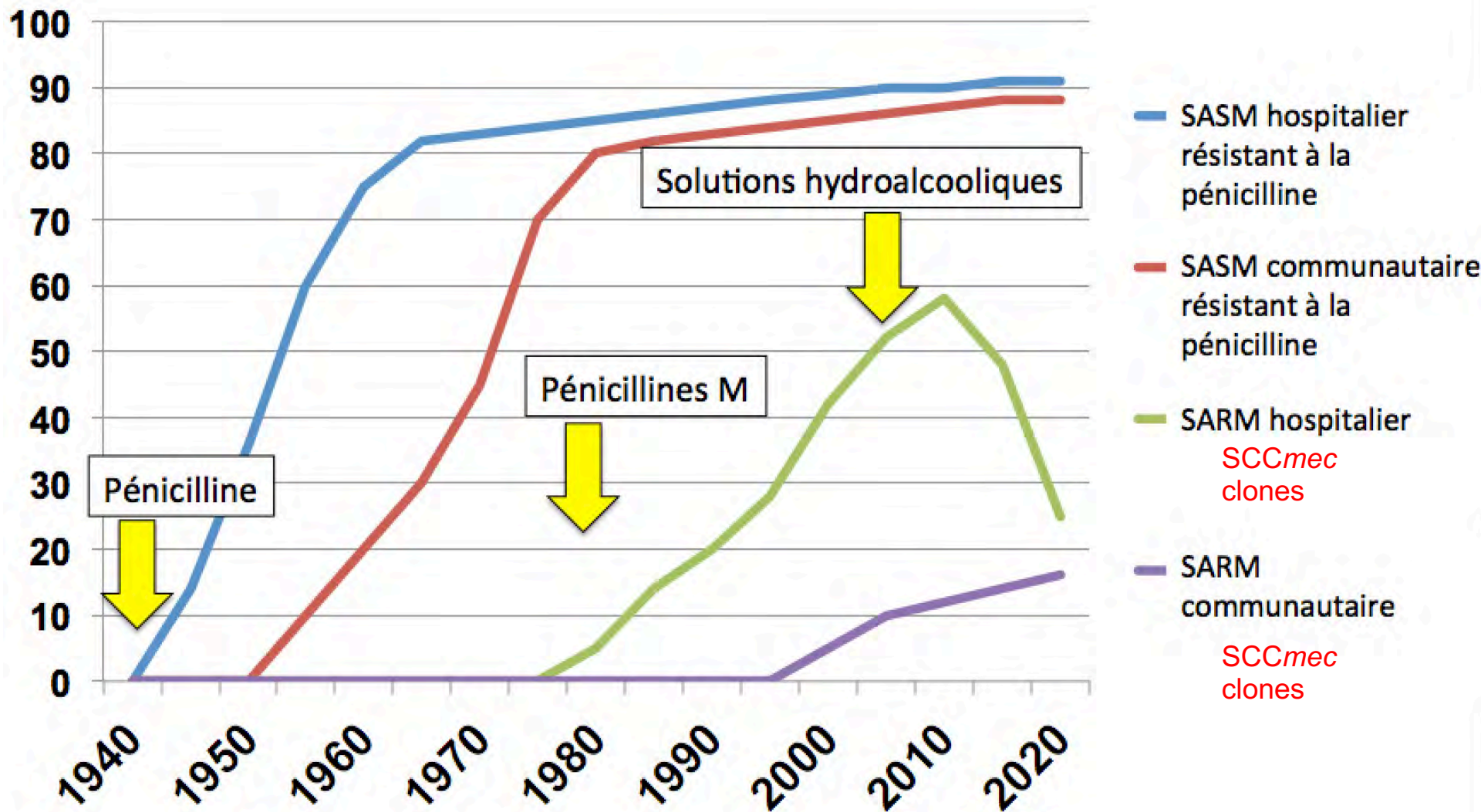
Facteur de virulence de *S. aureus*



Facteur de virulence de *S. aureus*



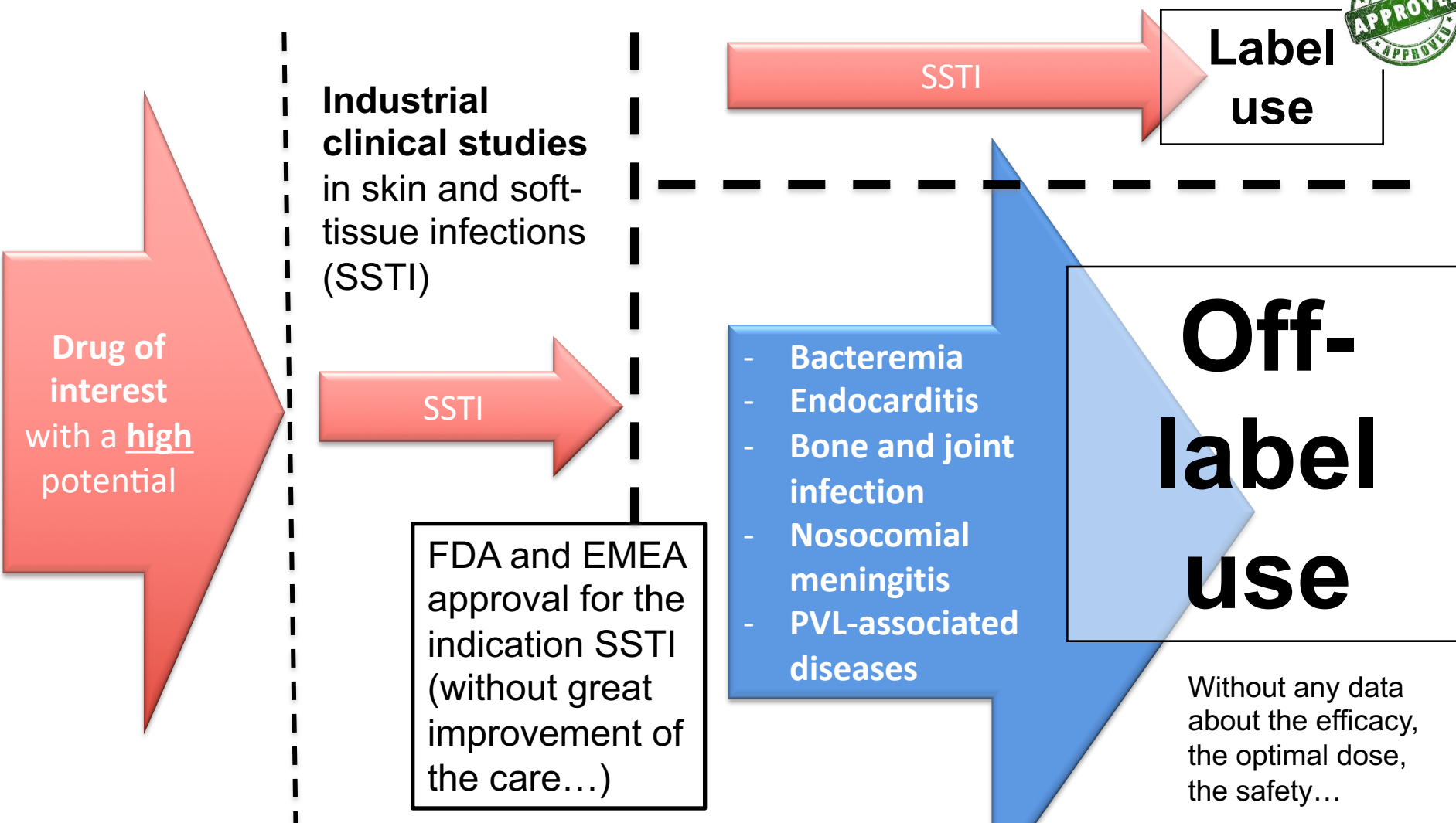
S. aureus et résistance

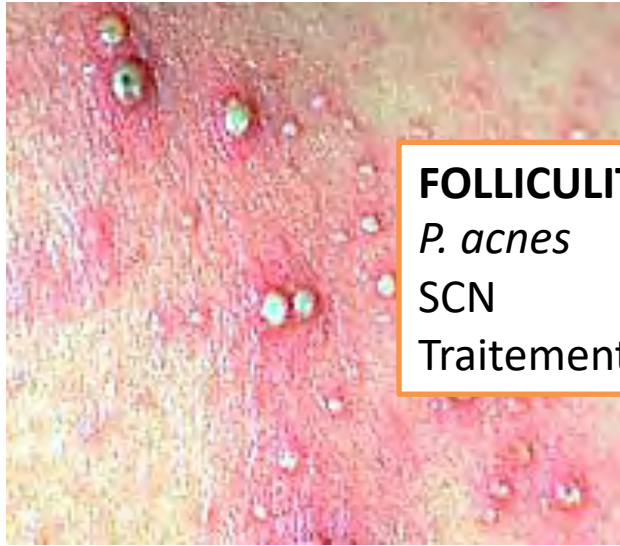


Éléments à prendre en compte

- Très nombreux antistaphylococciques
- Très nombreuses pathologies induites par les staphylocoques
- Bien distinguer *S. aureus* des SCN
- Résistance à la méticilline
potentiellement associés à des clones et à d'autres résistances

Typical process for antistaphylococcal antibiotics





FOLLICULITE

P. acnes

SCN

Traitement local

IMPETIGO

S. aureus

S. pyogenes

Traitement local

Amoxi-clav



STAPHYLOCOCCIE MALIGNE DE LA FACE

S. aureus

Bactériémie

Traitement IV

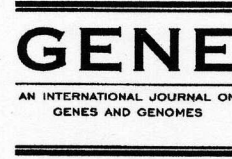
10/12/2015

Infections des tissus mous et pneumonie

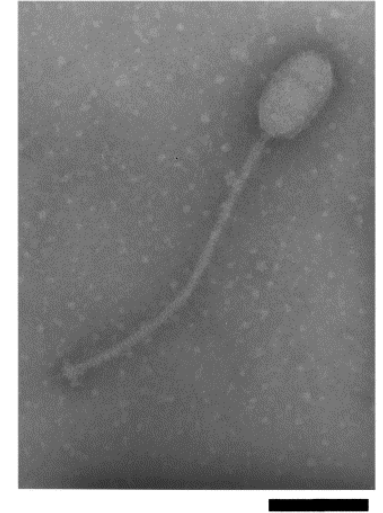


Leucocidine de Panton-Valentine

Gene 268 (2001) 195–206

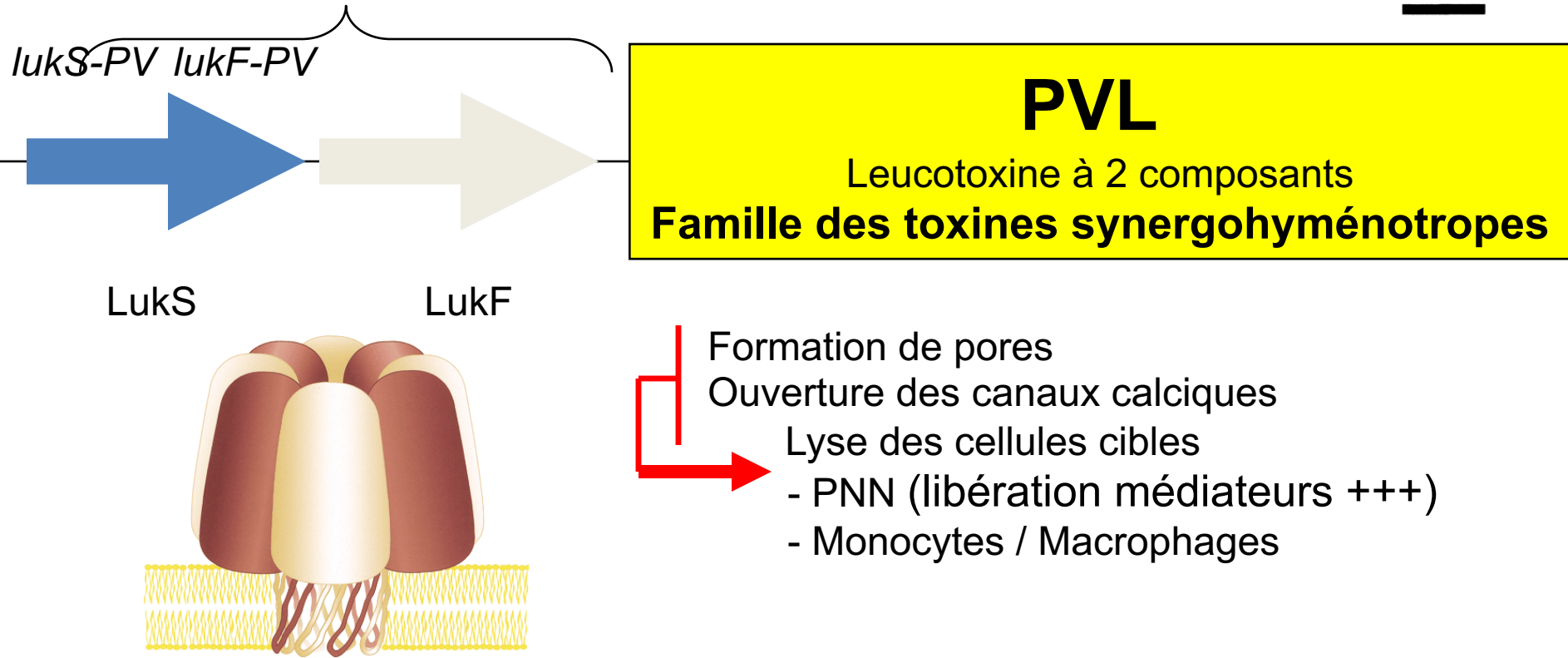


www.elsevier.com/locate/gene



Phage conversion of Panton-Valentine leukocidin in *Staphylococcus aureus*: molecular analysis of a PVL-converting phage, ϕ SLT

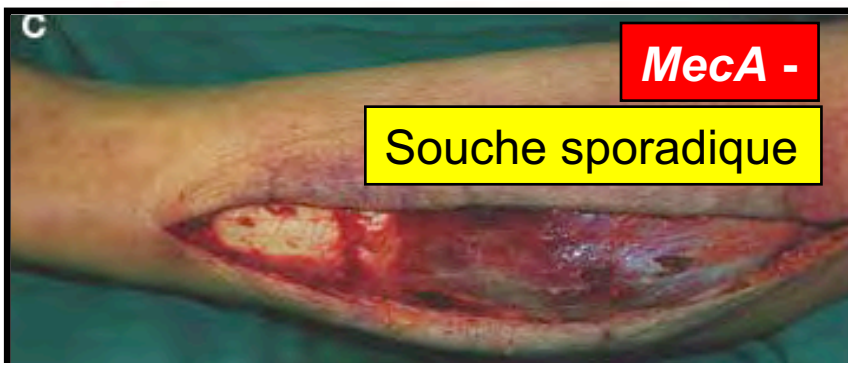
Sachiko Narita^a, Jun Kaneko^a, Jun-ichi Chiba^a, Yves Piémont^b, Sophie Jarraud^c,
Jerome Etienne^c, Yoshiyuki Kamio^{a,*}



Infections des tissus mous et PVL



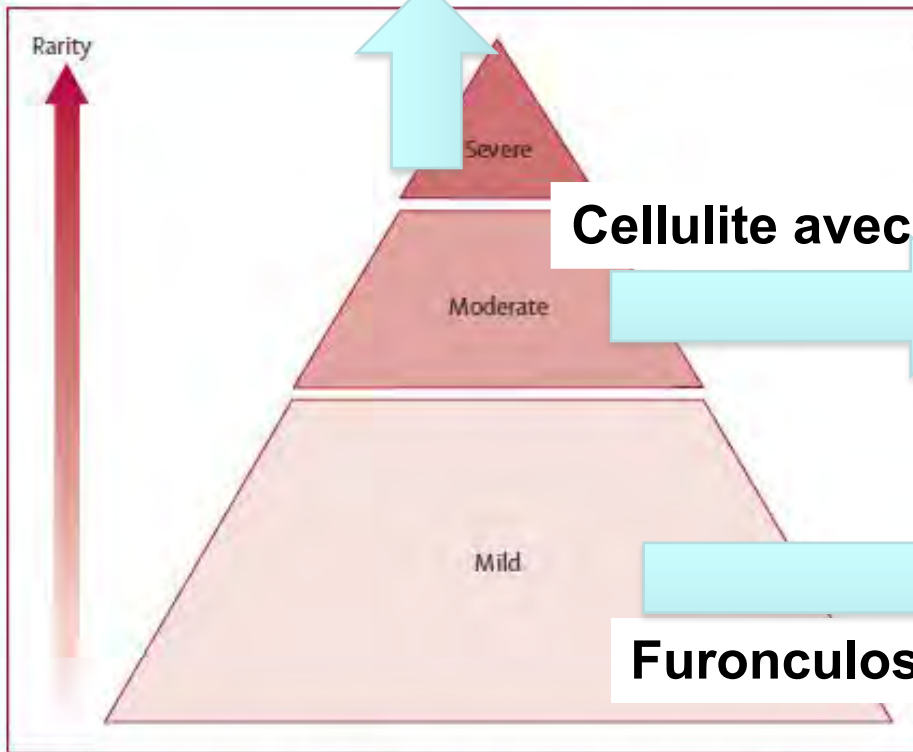
Injection de PVL en intradermique
Nécrose cutanée dose dépendante



Ferry T.

Fasciite nécrosante monomicrobienne

Lee et al. *J Microbiol Immunol Infect* 2005



Cellulite avec abcédation profonde

Furonculose

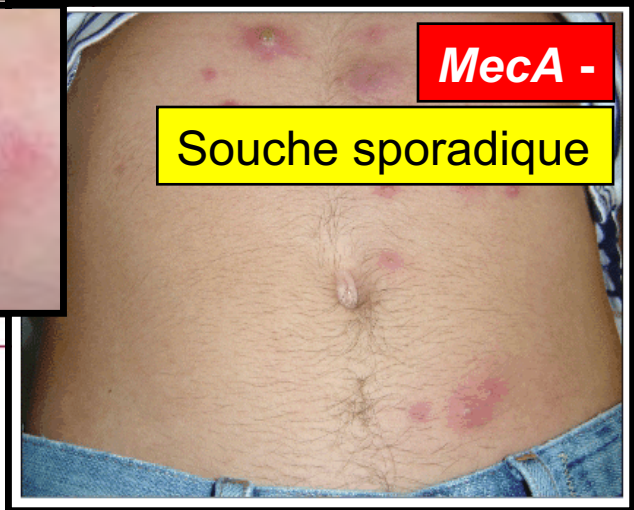


Figure 7: Clinical iceberg of Panton-Valentine leucocidin-associated infection



Retour du Portugal (mariage)
Epidémie familiale
Souche mecA-
Souche sporadique
Incision chirurgicale
Dalacine par voie orale
Décontamination



Ferry T.

La famille MLS

Macrolides

Lincosamides

Streptogramines

C14

Erythromycine

Roxythromycine

Clarithromycine

Lincomycine

Clindamycine

Pristinamycine

C15

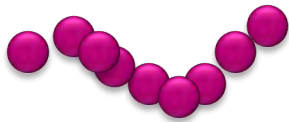
Azithromycine

C16

Josacine

Spiramycine

- **Mode d'action :**
inhibition de la synthèse des protéines
en se fixant sur la sous-unité 16S
des ribosomes bactériens
- **Bactériostatiques**
- **Bonne diffusion tissulaire**
- **Élimination hépato-biliaire**



Lincosamides

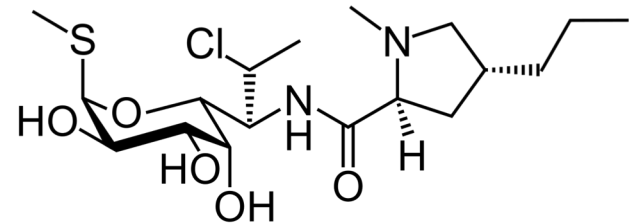


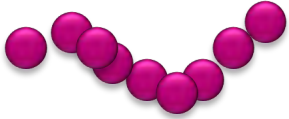
Clindamycine

- Apparenté des macrolides
- **Spectre :**
 - Staphylocoques
 - Streptocoques
 - Pneumocoque
 - Anaérobies
 - Toxoplasma gondii
- Bonne pénétration tissulaire et osseuse

- **Indications :**

- Les infections cutanées et des tissus mous, érysipèles, abcès cutanés.
- Les pneumonies à staphylocoque (nécrosantes)
- Toxoplasmose cérébrale (VIH)
- Antibioprophylaxie (prévention endocardite, prévention infections post-op chez les patients allergiques à la pénicilline)





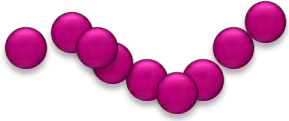
Lincosamides

Clindamycine

- **Résistances :**
 - Naturelle : majorité des BGN (imperméabilité paroi) à de rares exceptions
 - Acquise : principalement modification de la cible (méthylation)
 - **Constitutive** (s'exprime de façon permanente)
Antibiogramme : ery R Linco R Pristi S
 - **Inductible** (s'exprime en présence d'antibiotique, si inoculum élevé ou infection non contrôlée)
Antibiogramme : ery R Linco S Pristi S



ery R Linco R Pristi S



Lincosamides

Clindamycine

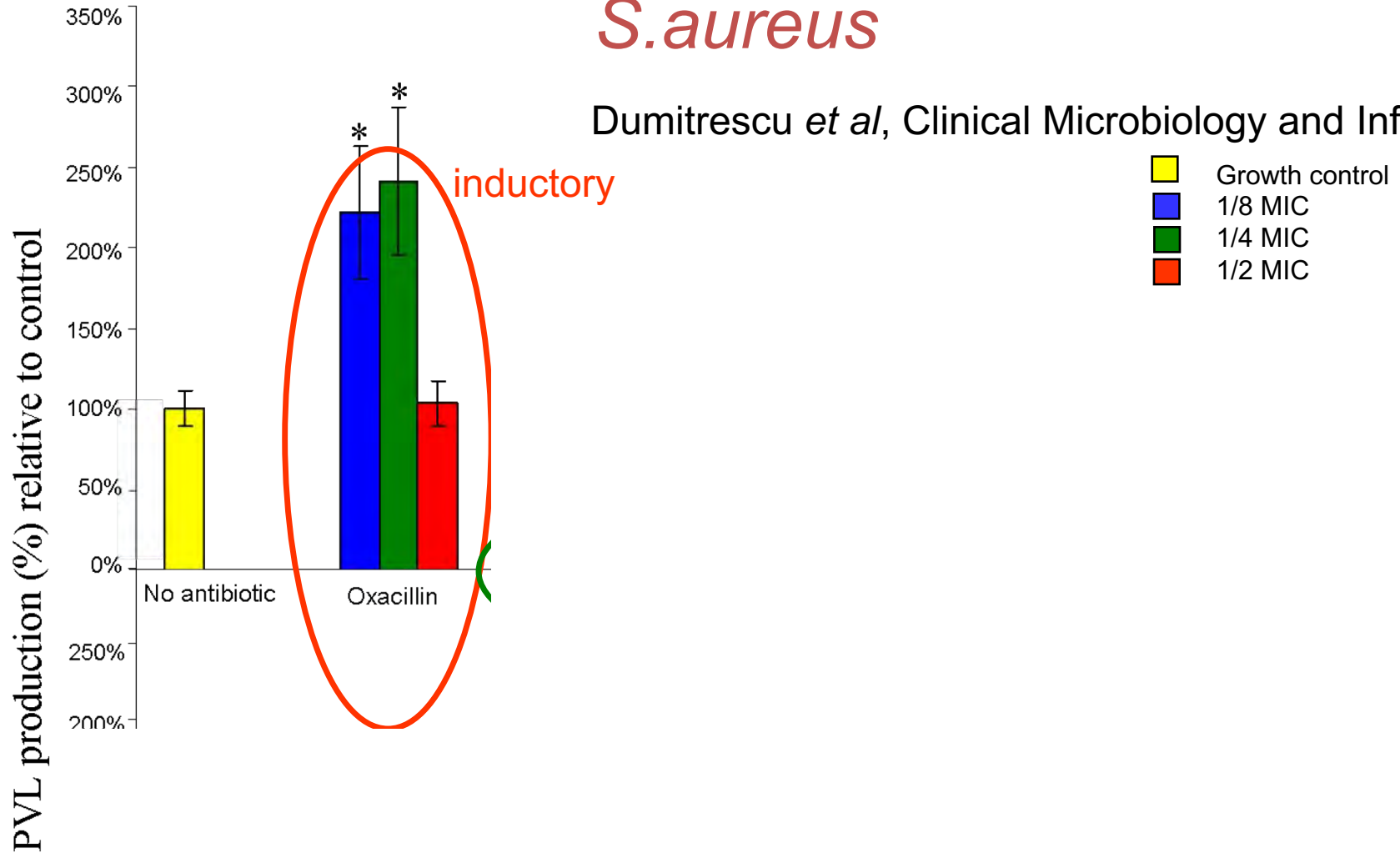
- Effets indésirables :

- Douleurs abdominales
- Nausées, vomissements
- Rash
- Diarrhées/colite à *Clostridium difficile*



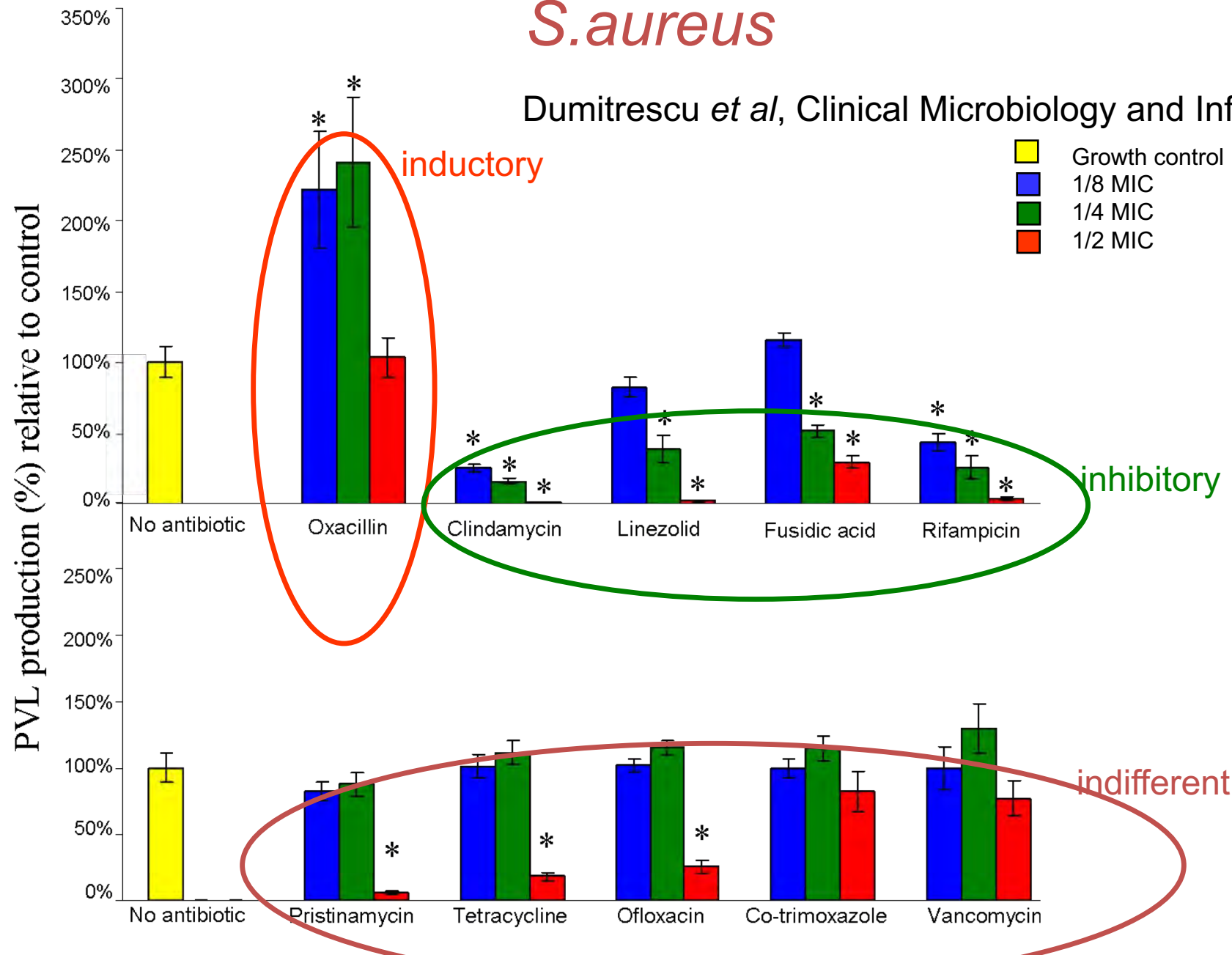
Effect of antibiotics on PVL production by *S. aureus*

Dumitrescu *et al*, Clinical Microbiology and Infection



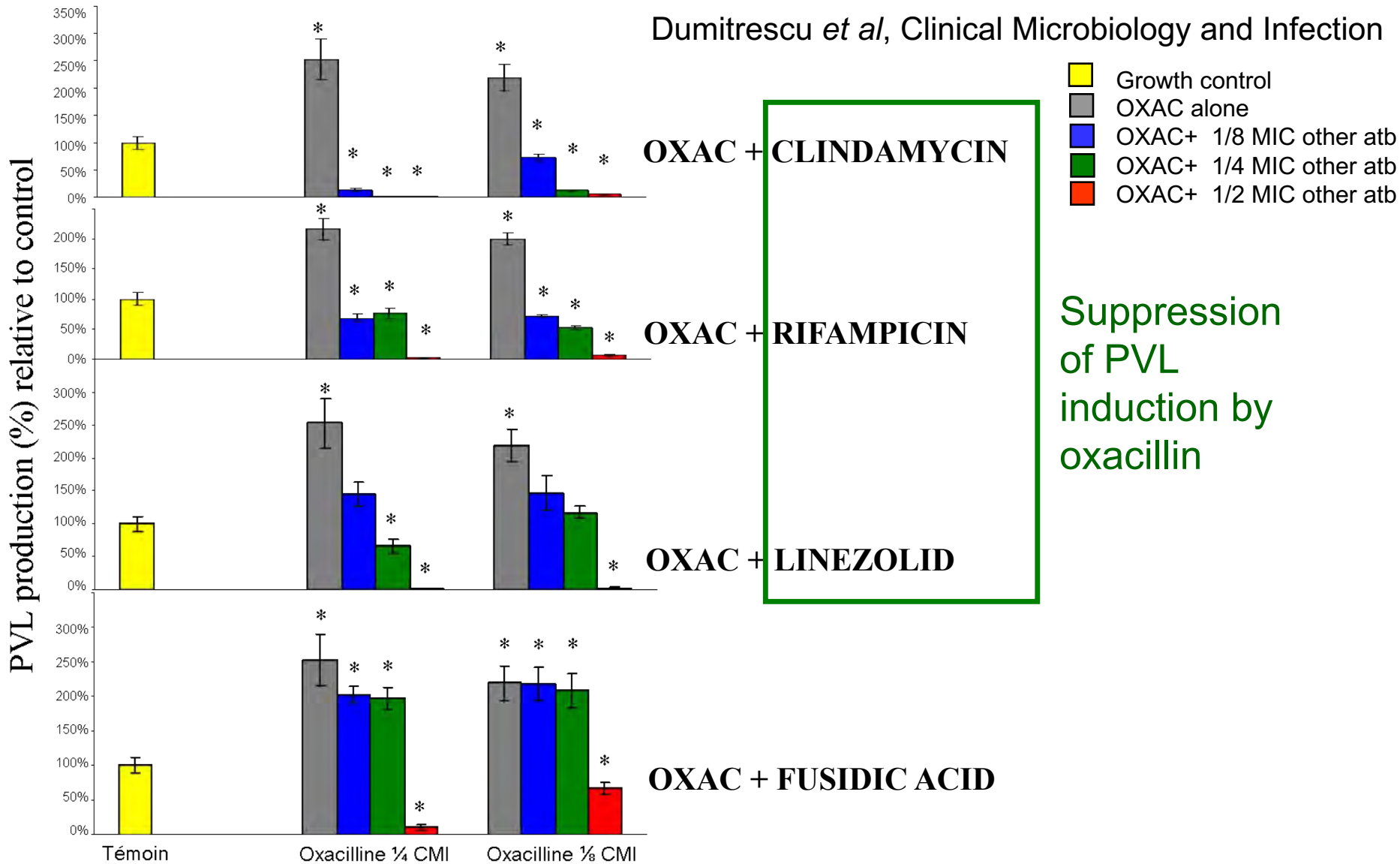
Effect of antibiotics on PVL production by *S.aureus*

Dumitrescu *et al*, Clinical Microbiology and Infection



Effect of combined antibiotics on PVL production by *S. aureus*

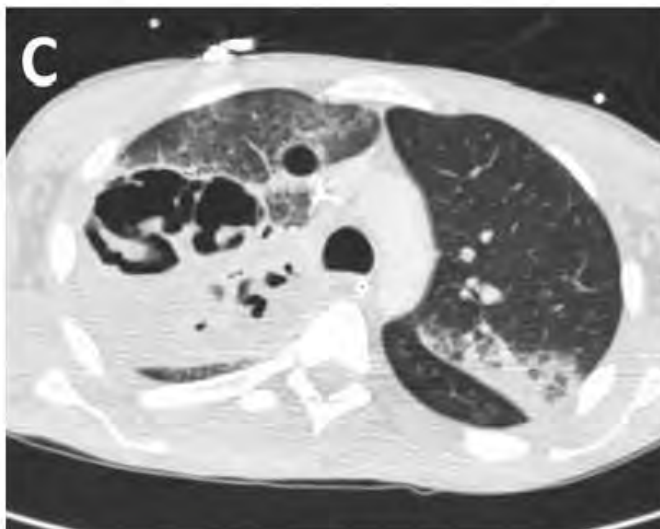
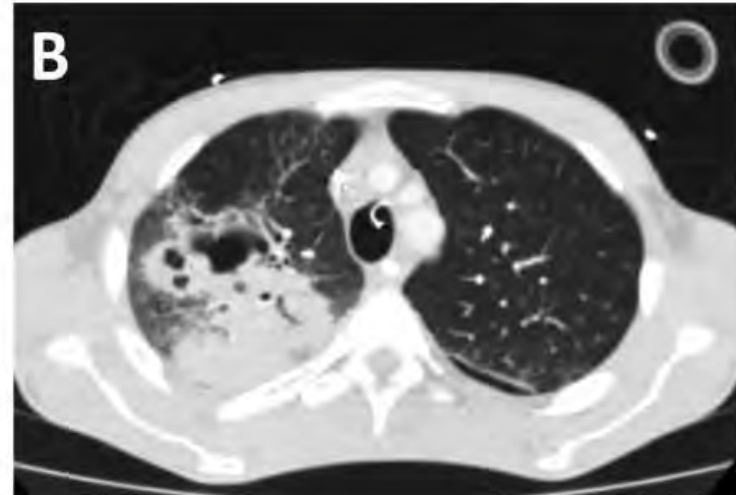
Dumitrescu *et al*, Clinical Microbiology and Infection



Panton-Valentine leukocidin-positive
Staphylococcus aureus necrotising pneumonia
complicating pandemic A(H1N1) influenza infection

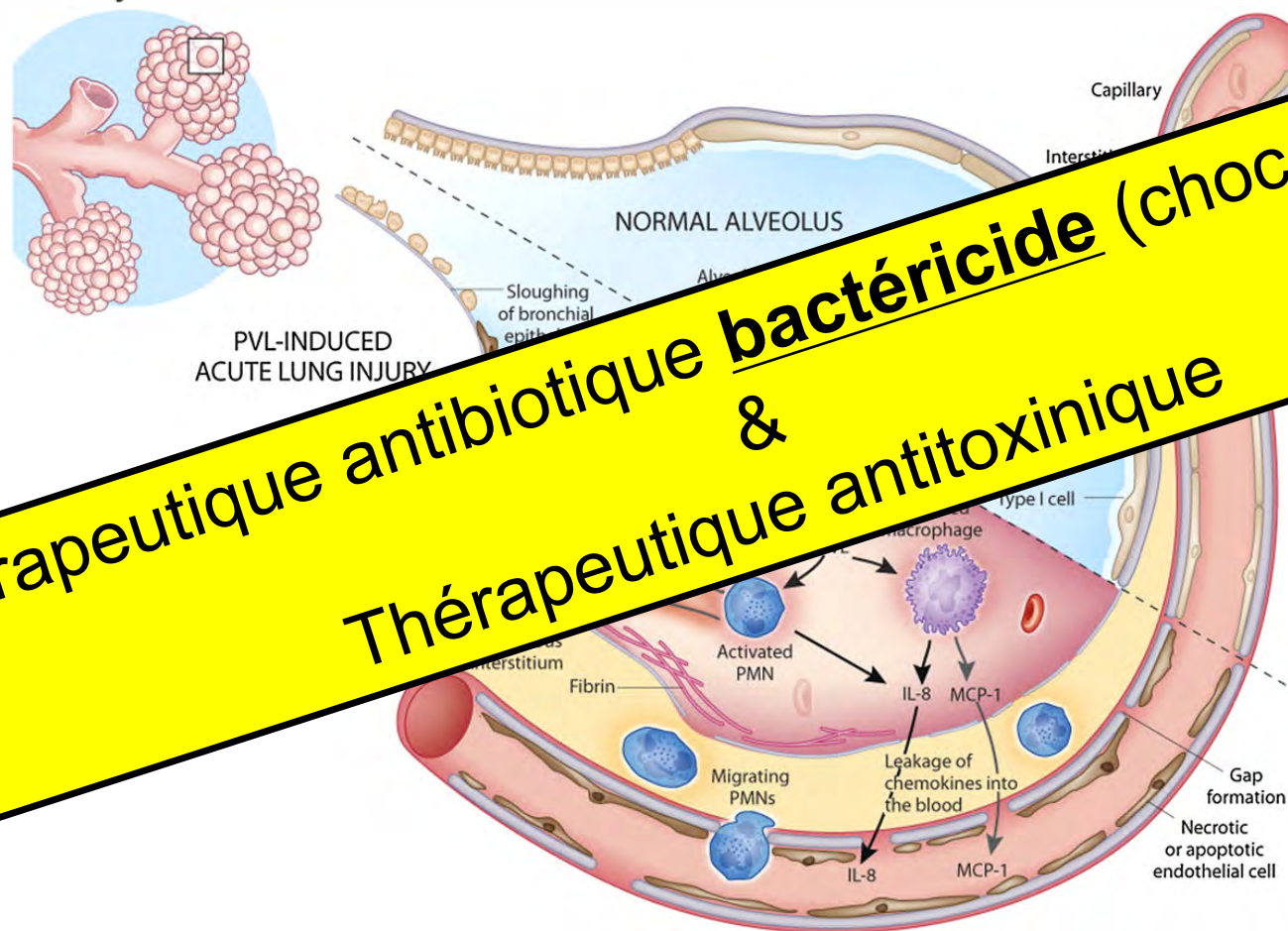
Florent Valour,^{1,2,3} Jean-Christophe Richard,^{2,4} Christian Chidiac,^{1,2,3} Tristan Ferry^{1,2,3}

BMJ Case Rep 2013



Polymorphonuclear leukocytes mediate *Staphylococcus aureus* Panton-Valentine leukocidin-induced lung inflammation and injury

Binh An Diep^{a,1}, Liana Chan^a, Pierre Tattevin^{a,b,c}, Osamu Kajikawa^{d,e}, Thomas R. Martin^{d,e}, Li Basuino^a, Thuy T. Mai^a, Helene Marbach^a, Kevin R. Braughton^f, Adeline R. Whitney^f, Donald J. Gardner^g, Xuemo Fan^h, Ching W. Tseng^{ij}, George Y. Liu^{ij}, Cedric Badiou^{k,l}, Jerome Etienne^{k,l,m}, Gerard Lina^{k,l,m}, Michael A. Matthayⁿ, Frank R. DeLeo^f, and Henry F. Chambers^{a,1}



Thérapeutique antibiotique **bactéricide** (choc septique) & Thérapeutique antitoxinique

« Bactériémie » à SAMS

- Pénicilline M ou céfazoline (C1G) par voie IV forte dose
- Vancomycine souvent utilisée en alternative

Outcome of Vancomycin Treatment in Patients with Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Bacteremia[∇]

Sung-Han Kim,^{1,3} Kye-Hyung Kim,¹ Hong-Bin Kim,¹ Nam-Joong Kim,¹ Eui-Chong Kim,^{2,3}
Myoung-don Oh,^{1,3*} and Kang-Won Choe^{1,3}

Antimicrob Agent Chemoter 2008

**Traitement par vancomycine
=
facteur de risque indépendant de mortalité
OR 3.3 (1.2-9.3)**

The Empirical Combination of Vancomycin and a β -Lactam for Staphylococcal Bacteremia

Kevin W. McConeghy,¹ Susan C. Bleasdale,² and Keith A. Rodvold^{1,2}

¹Department of Pharmacy Practice, College of Pharmacy, and ²Department of Medicine, University of Illinois at Chicago

Table 1. Summary of Published Studies Evaluating Empirical Therapy for Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Bacteremia

Study	Year	Design	Study Size, No.	Outcome	Vancomycin vs β -Lactam	Result ^a
Vancomycin therapy vs β -lactam therapy ^b						
Chang et al [19]	2003	Prospective cohort	505	Bacteriologic failure ^c	19% vs 0%	OR, 6.5 (1.0–53)
Khatib et al [20]	2006	Prospective cohort	120	Overall mortality	27% vs 12%	HR, 2.3 (1.1–4.9)
Stryjewski et al [21] ^d	2007	Prospective cohort	123	Treatment failure	31% vs 13%	OR, 3.5 (1.2–13)
Lodise et al [6] ^e	2007	Retrospective cohort	84	Infection-related mortality	39% vs 11%	OR, 6.5 (1.4–29)
Kim et al [22]	2008	Retrospective case-control	27	Infection-related mortality	37% vs 11%	OR, 3.3 (1.2–9.5)
Schweizer et al [23]	2011	Retrospective	267	30-day in-hospital mortality	20% vs 3%	HR, 4.8 (2.1–11) ^f
Chan et al [24]	2012	Retrospective cohort	293 094	Hospitalization rate	12.5 vs 7.2 ^g	HR, 1.6 (1.2–2.2) ^f
Vancomycin therapy vs vancomycin therapy de-escalated to β -lactam						
Lodise et al [6] ^e	2007	Retrospective cohort	84	Infection-related mortality	33% vs 41%	NS
Schweizer et al [23]	2011	Retrospective cohort	267	30-day in-hospital mortality	20% vs 7%	HR, 3.2 (1–10)
Vancomycin therapy de-escalated to β -lactam therapy vs β -lactam therapy						
Khatib et al [25]	2006	Prospective cohort	168	Persistent bacteremia	56% vs 37%	$P = .03$
Lodise et al [6] ^e	2007	Retrospective cohort	84	Infection-related mortality	41% vs 11%	Not reported

Autres bêta-lactamines dans le sepsis à SAMS

- **Les pénicillines M** ne sont pas les seuls bêtalactamines à avoir une activité antistaphylococcique *in vitro*
 - Amoxicilline - Acide Clavulanique
 - Pipéracilline - Tazobactam
 - **C1G, Céfazoline**
 - C2G, Céfuroxime (Zinnat®), Céfoxitine (Méfoxin®)
 - Carbapénèmes

Are all beta-lactams similarly effective in the treatment of methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* bacteraemia?

Clin Microb Infect 2011

M. Paul^{1,2}, N. Zemer-Wassercug¹, O. Talker¹, Y. Lishtzinsky¹, B. Lev³, Z. Samra^{3,2}, L. Leibovici^{4,2} and J. Bishara^{1,2}

Variable ^b	OR, 95% CI n = 541 patients, deaths = 202	p-value
Empirical antibiotic treatment		
Oxacillin/cefazolin	Reference	
Cefuroxime	1.98 (0.98–4.01)	0.058
Ceftriaxone/cefotaxime	2.24 (1.23–4.08)	0.008
Beta-lactam-beta-lactamase	2.68 (1.23–5.85)	0.013
Other beta-lactams	0.81 (0.35–1.9)	0.629
Age (per 1 year increment)	1.04 (1.02–1.06)	<0.001
Female sex		0.021
Poor function		0.041
Malignancy		0.012
Shock at onset		<0.001
Urea (per 1 mmol/L increment)		<0.001
Albumin (per 1 g/L decrement)		0.001
Thrombocytopenia		<0.001
Mechanical ventilation		0.078
Skin/soft tissue infection		0.111

C3G injectables

-Ceftriaxone

-Céfotaxime

Pénicilline – inhibiteur

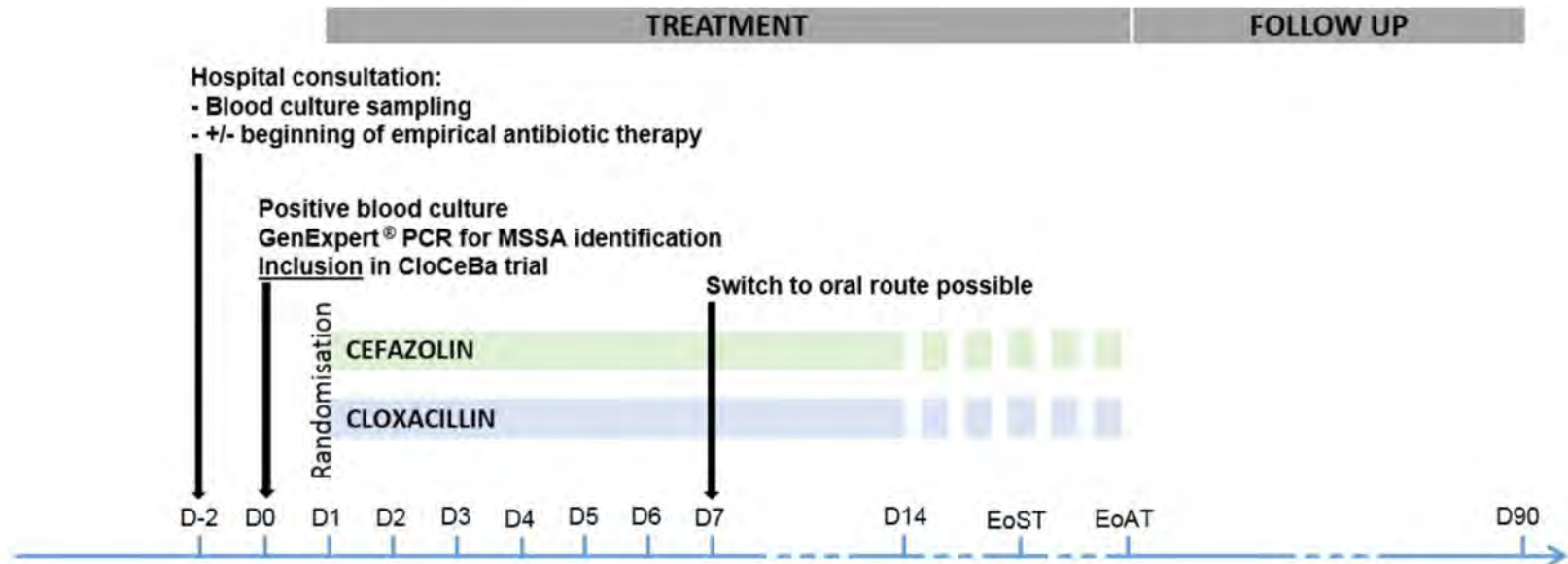
-Amoxicilline - Acide Clavulanique

-Pipéracilline - Tazobactam

FR

BMJ Open Efficacy of cloxacillin versus cefazolin for methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteraemia (CloCeBa): study protocol for a randomised, controlled, non-inferiority trial

Charles Burdet,^{1,2} Paul Loubet,^{1,3} Vincent Le Moing,⁴ William Vindrios,³ Marina Esposito-Farèse,^{5,6} Morgane Linard,² Tristan Ferry,⁷ Laurent Massias,^{1,8} Pierre Tattevin,⁹ Michel Wolff,^{1,10} François Vandenesch,¹¹ Nathalie Grall,^{1,12} Caroline Quintin,⁵ France Mentré,^{1,2} Xavier Duval,^{1,6} François-Xavier Lescure,^{1,3} for the CloCeBa study group



« Bactériémie » à SARM

CMI Vancomycine et échec

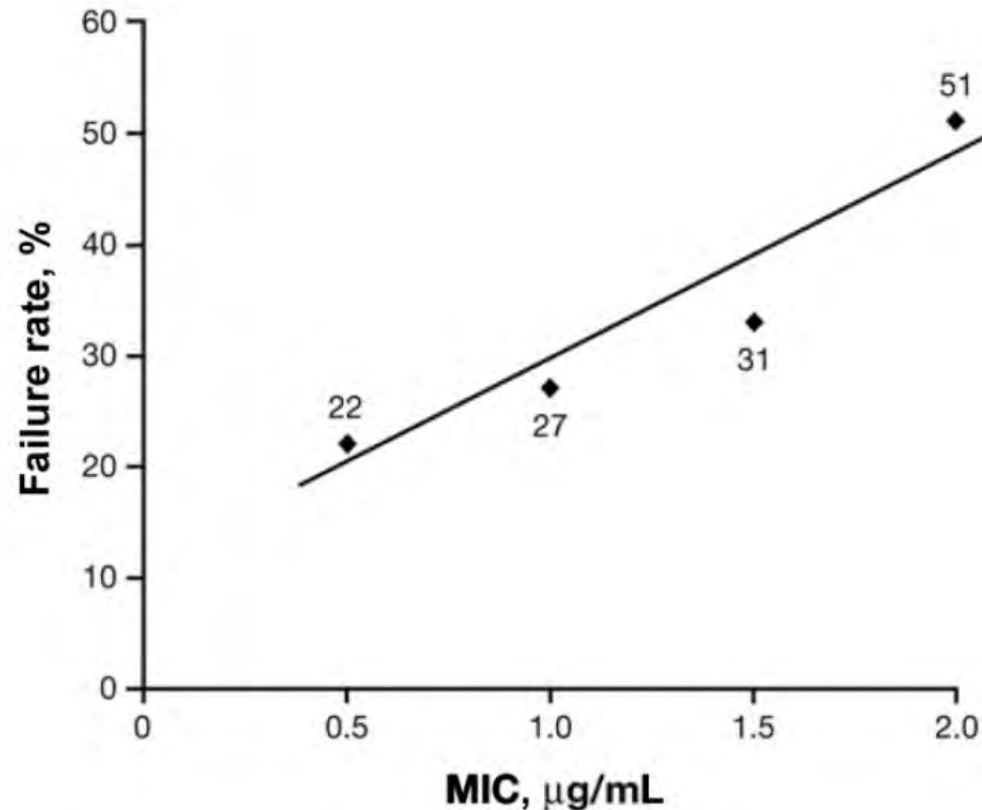
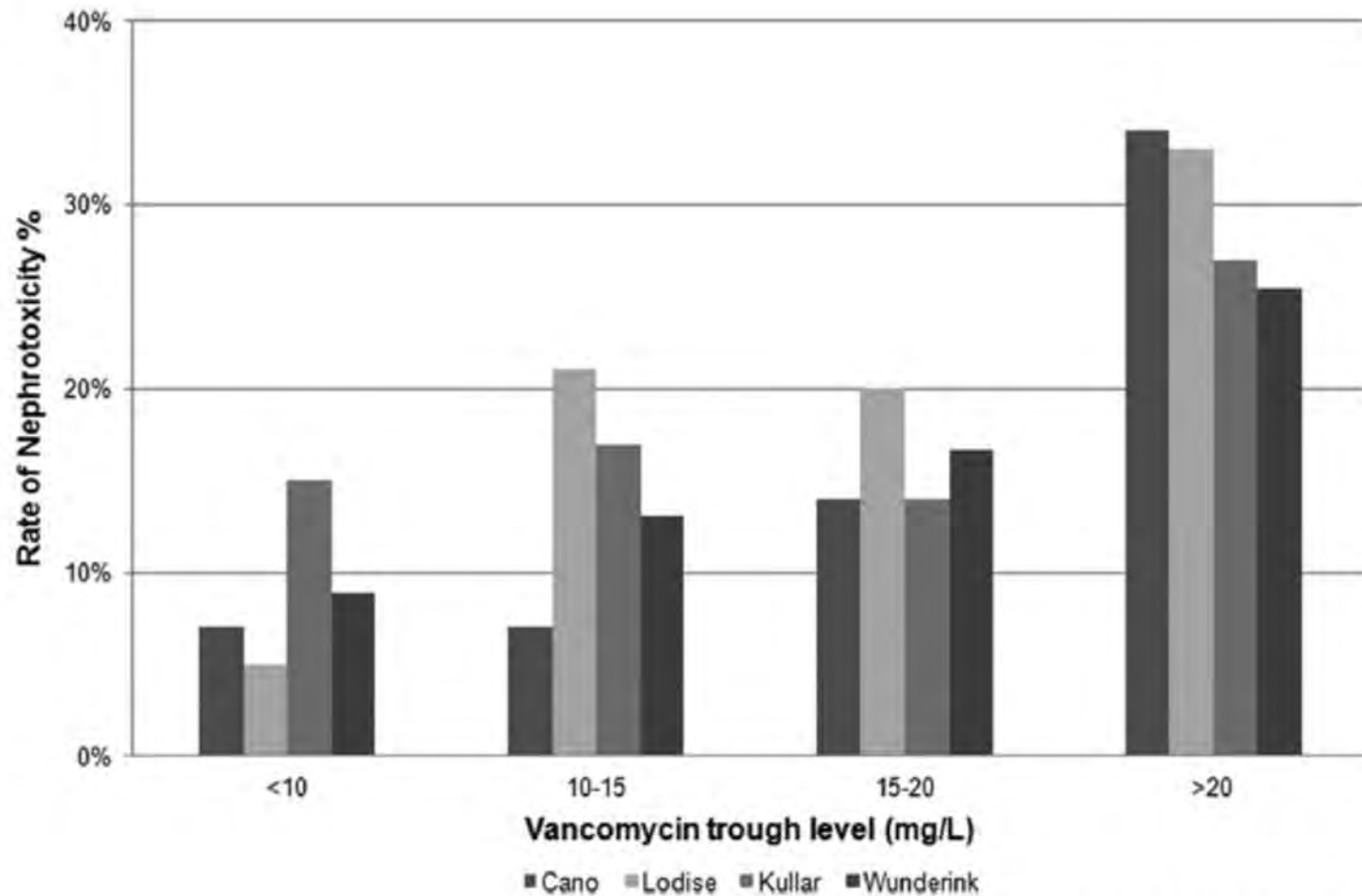


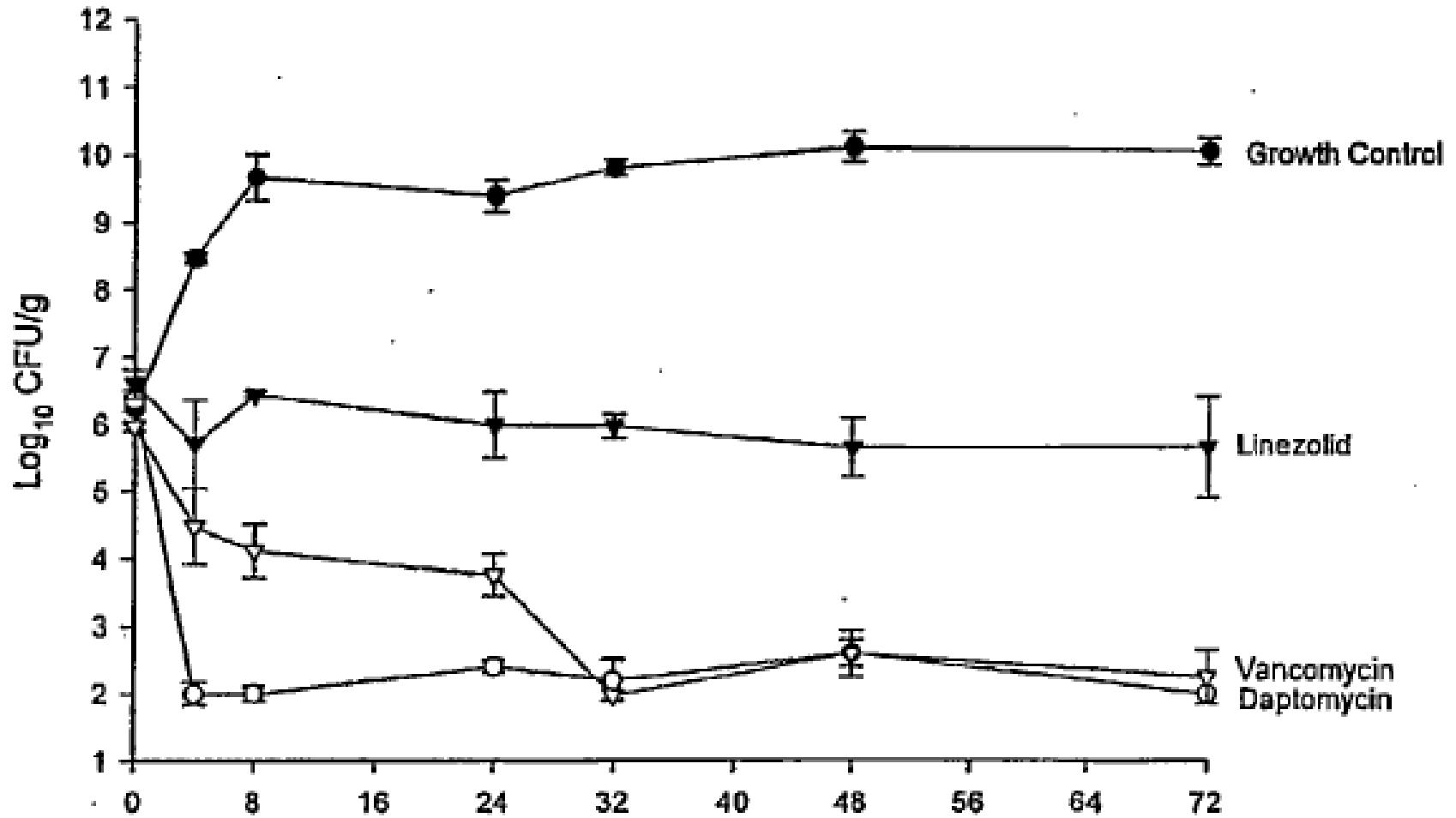
Figure 2. Relationship of MIC to vancomycin treatment failure in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. Data points denote the percentage of patients for whom treatment failed. Adapted from Moise-Broder et al. [13].

Néphrotoxicité de la vancomycine et « dose cumulée »



van Hal SJ *et al.* AAC 2013

Antistaphylococciques et bactéricidie



AMM

Daptomycine (Cubicin®)

DC INDICATIONS (début page)

Cubicin est indiqué dans le traitement des infections suivantes chez l'adulte (cf Mises en garde et Précautions d'emploi, Pharmacodynamie) :

- Infections compliquées de la peau et des tissus mous (IcPTM).
- Endocardite infectieuse (EI) du coeur droit due à Staphylococcus aureus. Il est recommandé d'utiliser la daptomycine en tenant compte de la sensibilité bactérienne du micro-organisme et de l'avis d'un expert (cf Mises en garde et Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).
- Bactériémie à Staphylococcus aureus (BSA) lorsqu'elle est associée à une EI du coeur droit ou à une IcPTM.

Utilisé aussi hors AMM :

- Bactériémie
- Infections endovasculaires
- Infections de cathéter
- Infections ostéoarticulaires

AMM

Daptomycine (Cubicin®)

DC INDICATIONS (début page)

Cubicin est indiqué dans le traitement des infections suivantes chez l'adulte (cf Mises en garde et Précautions d'emploi, Pharmacodynamie) :

- Infections compliquées de la peau et des tissus mous (IcPTM).
- Endocardite infectieuse (EI) du coeur droit due à Staphylococcus aureus. Il est recommandé d'utiliser la daptomycine en tenant compte de la sensibilité bactérienne du micro-organisme et de l'avis d'un expert (cf Mises en garde et Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).
- Bactériémie à Staphylococcus aureus (BSA) lorsqu'elle est associée à une EI du coeur droit ou à une IcPTM.

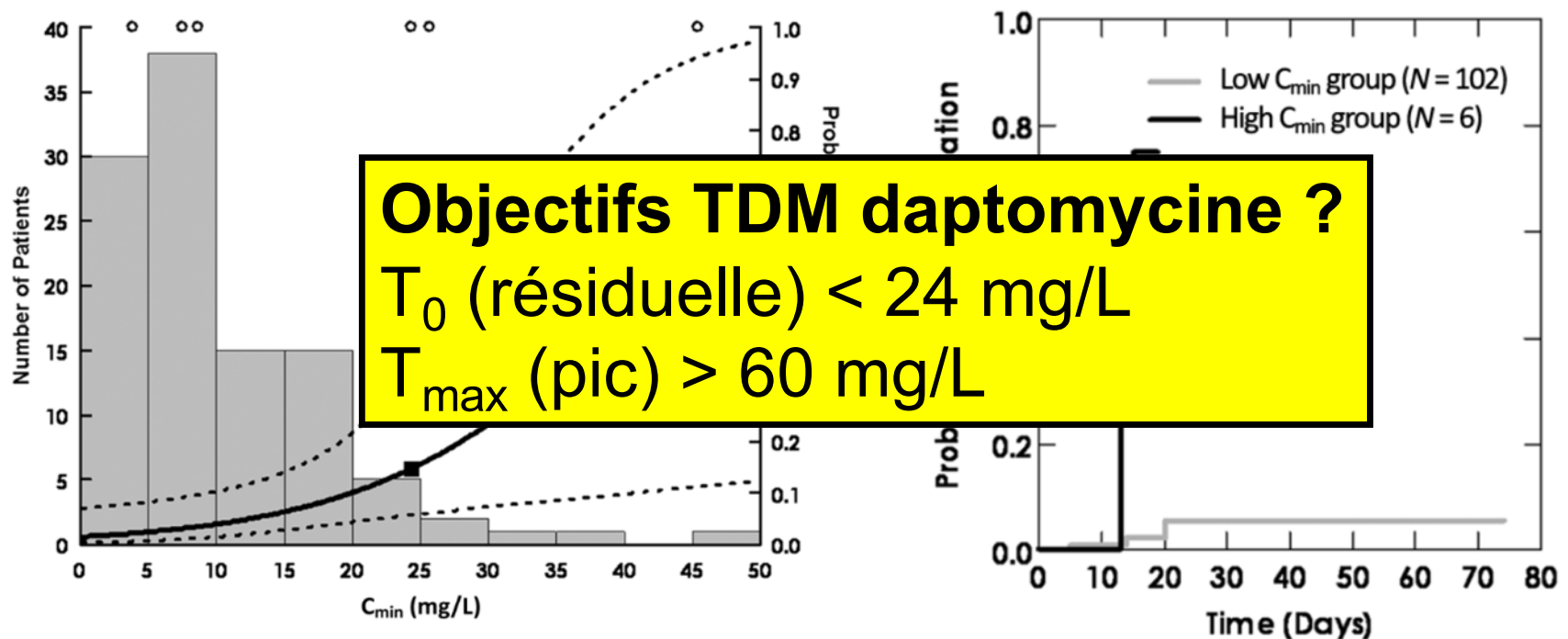
Utilisé aussi hors AMM :

- Infections endovasculaires (EI cœur Gche)
- Infections de cathéter
- Infections ostéoarticulaires

Daptomycin Exposure and the Probability of Elevations in the Creatine Phosphokinase Level: Data from a Randomized Trial of Patients with Bacteremia and Endocarditis

Sujata M. Bhavnani, Christopher M. Rubino, Paul G. Ambrose, and George L. Drusano

Institute for Clinical Pharmacodynamics, Ordway Research Institute, Albany, New York





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

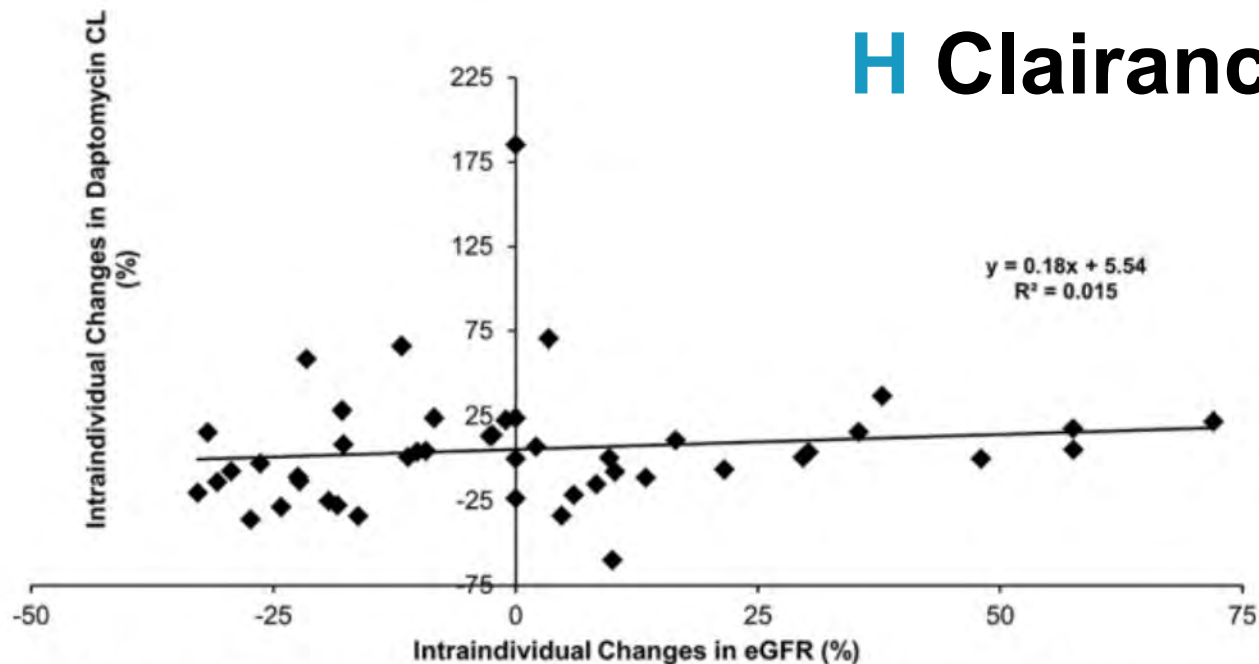
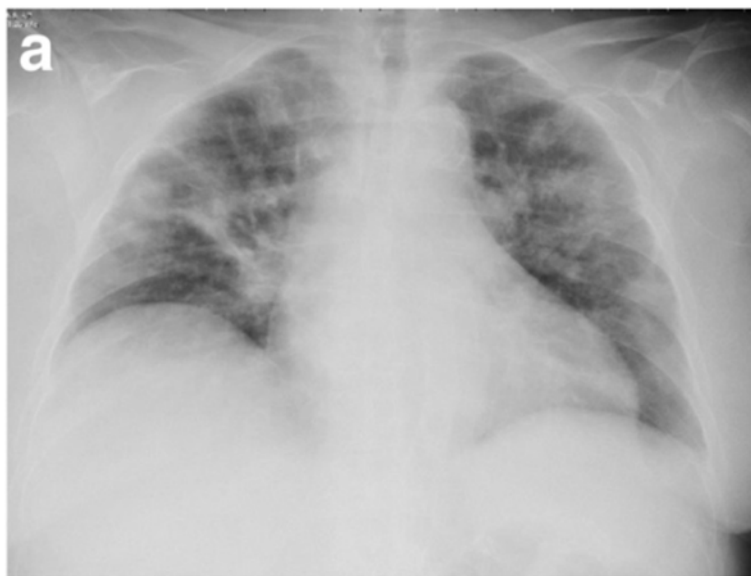


FIG 2 Plot of individual changes in daptomycin clearance over the therapeutic drug monitoring period versus corresponding changes in renal function ($n = 46$ pairs).

**Hors AMM**

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 BJL Study group



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

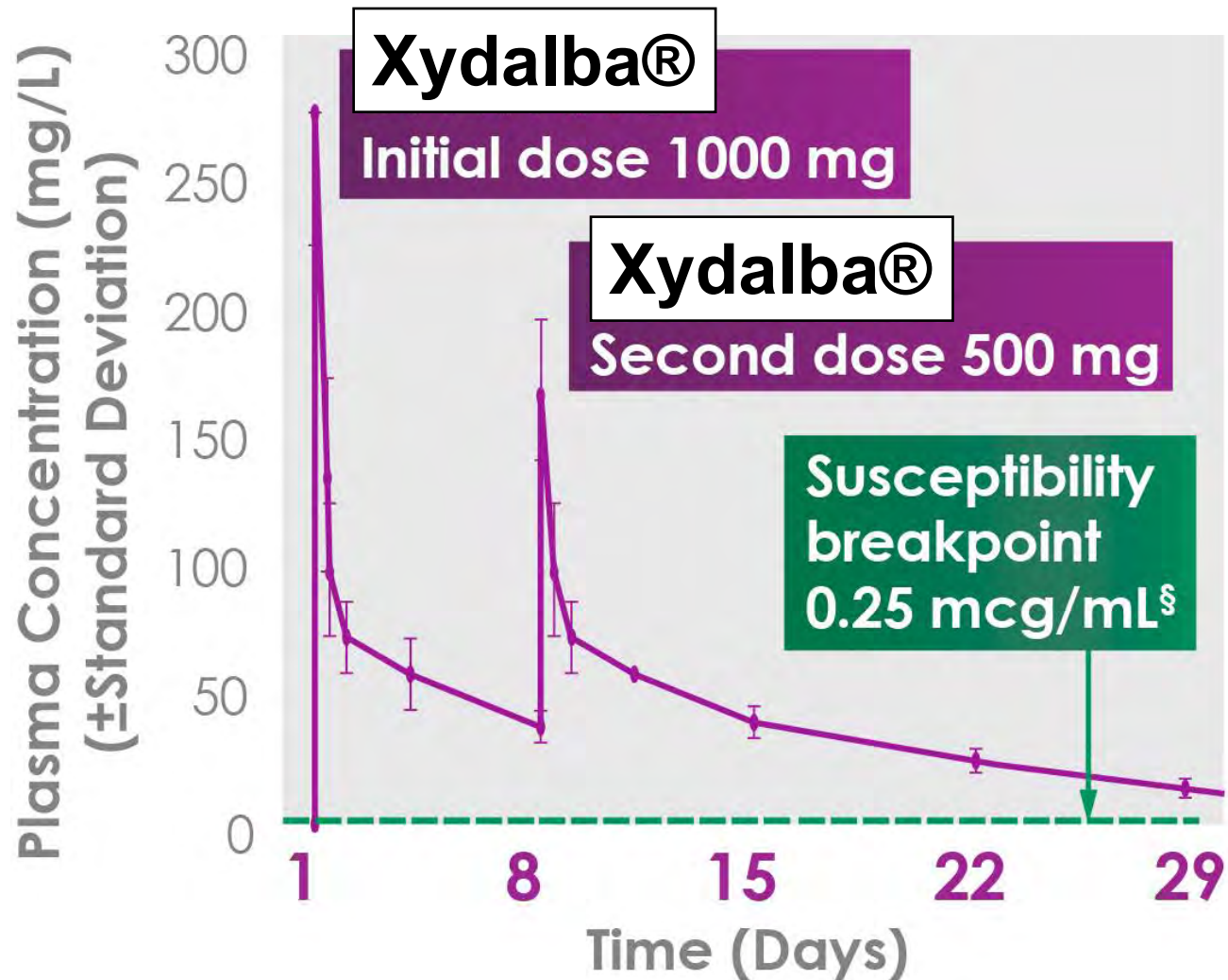
Douglas R. Osmon,¹ Elie F. Berbari,¹ Anthony R. Berendt,² Daniel Lew,³ Werner Zimmerli,⁴ James M. Steckelberg,¹ Nalini Rao,^{5,6} Arlen Hanssen,⁷ and Walter R. Wilson¹

¹Division of Infectious Diseases, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, Minnesota; ²Bone Infection Unit, Nuffield Orthopaedic Centre, Oxford University Hospitals NHS Trust, United Kingdom; ³Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, University of Geneva Hospitals, ⁴Basel University Medical Clinic, Liestal, Switzerland; ⁵Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, and ⁶Department of Orthopaedic Surgery, University of Pittsburgh School of Medicine, Pennsylvania, and ⁷Department of Orthopedics, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, Minnesota

Microorganism	Preferred Treatment ^a	Alternative Treatment ^a
Staphylococci, oxacillin-susceptible	Nafcillin ^b sodium 1.5–2 g IV q4-6 h or Cefazolin 1–2 g IV q8 h or Ceftriaxone ^c 1–2 g IV q24 h	Vancomycin IV 15 mg/kg q12 h or Daptomycin 6 mg/kg IV q 24 h or Linezolid 600 mg PO/IV every 12 h
Staphylococci, oxacillin-resistant	Vancomycin ^d IV 15 mg/kg q12 h	Daptomycin 6 mg/kg IV q24 h or Linezolid 600 mg PO/IV q12 h

Dalbavancine

Lipoglycopeptide



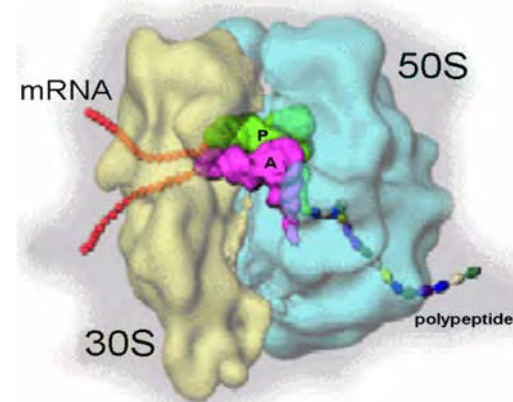
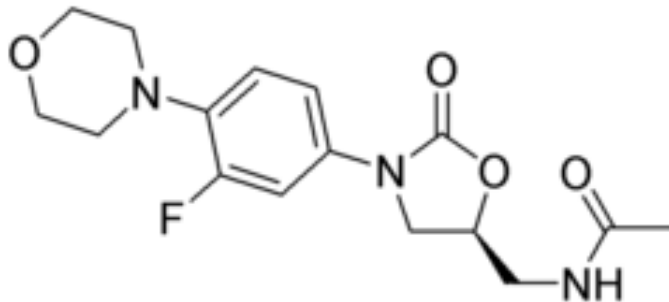
Once-Weekly Dalbavancin versus Daily Conventional Therapy for Skin Infection

Helen W. Boucher, M.D., Mark Wilcox, M.D., George H. Talbot, M.D., Sailaja Puttagunta, M.D., Anita F. Das, Ph.D., and Michael W. Dunne, M.D.

Table 4. Adverse Events.

Variable	Dalbavancin (N = 652)	Vancomycin- Linezolid (N = 651)	P Value*
Any adverse event			
Any event — no. of patients (%)	214 (32.8)	247 (37.9)	0.05
Total no. of events	540	645	0.05
Treatment-related adverse event†			
Any event — no. of patients (%)	80 (12.3)	89 (13.7)	0.45
Total no. of events	139	183	0.02
Serious adverse event — no. of patients (%)			
Any event	17 (2.6)	26 (4.0)	0.16
Treatment-related event‡	2 (0.3)	4 (0.6)	0.41
Death — no. (%)‡	1 (0.2)	7 (1.1)	0.03
Treatment-limiting adverse event — no. of patients (%)§	14 (2.1)	13 (2.0)	0.85
Most common treatment-related adverse event — no. of patients (%)¶			
Nausea	16 (2.5)	19 (2.9)	0.62
Diarrhea	5 (0.8)	16 (2.5)	0.02
Pruritus	4 (0.6)	15 (2.3)	0.01

Linézolide (Zyvoxid®)



- **Inhibe la synthèse protéique**

Se lie à la portion 23s de la su 50s

Inhibe la synthèse protéique

Activité anti-toxine

- **Bactériostatique**

- **Actif sur les mycobactéries**

- **Biodisponibilité orale 100%**

- **Toxicité hématologique**

- **Neuropathie**

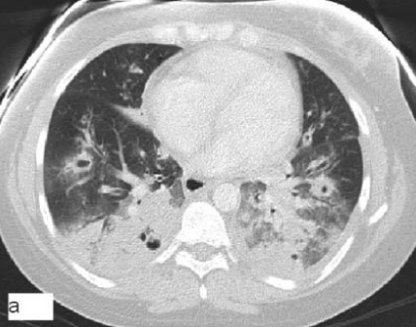
- **Ne pas le prescrire plus de 28 jours !**

- **Utilisé dans certaines situations : « relais oral de la vanco !! »**

Flacon de 600 mg : 63,55 €

Comprimé de 600 mg : 59,32 €
(2 prises / j)

Génériqué en 2017 : 6 € !!!



AMM

Linézolide (Zyvoxid®)

DC INDICATIONS (début page)

- Pneumonies nosocomiales, pneumonies communautaires : Zyvoxid est indiqué dans le traitement des pneumonies nosocomiales et communautaires lorsqu'elles sont documentées ou suspectées à bactéries à Gram + sensibles. Afin de déterminer si Zyvoxid est un traitement approprié, il convient de tenir compte des résultats de l'antibiogramme ou des données de prévalence de la résistance aux antibiotiques des bactéries à Gram + (cf Pharmacodynamie).
Le linézolide n'est pas actif dans le traitement des infections dues à des germes à Gram -. Un traitement spécifique des germes à Gram - doit être initié de façon concomitante si un germe à Gram - est documenté ou suspecté.
- Infections compliquées de la peau et des tissus mous (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) : Zyvoxid est indiqué dans le traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous uniquement lorsque l'infection a été microbiologiquement documentée à bactérie à Gram + sensible.
Le linézolide n'est pas actif dans le traitement des infections dues à des germes à Gram -. En cas d'infection bactérienne à Gram + compliquée de la peau et des tissus mous associée à une infection à Gram - documentée ou suspectée, le linézolide ne doit être utilisé qu'en l'absence d'alternative thérapeutique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Dans de telles circonstances, un traitement couvrant les germes à Gram - doit être initié de façon concomitante.

Utilisé aussi hors AMM :

- Infections ostéoarticulaires
- Infections neuroméningées
- Tuberculoses multirésistantes

Pneumopathies nosocomiales à SARM

- **Vancomycine (30 mg/kg/j) + gentamicine**
 - Total de 7-15 jours
- **Linézolide**
 - Trois études randomisées
 - Wunderlink RG et al. Clin Ther 2003;25:980-2**
 - Wilcox M et al. J Antimicrob Chemoter 2004;53:335-42**
 - Wunderink RG et al. Clin Infect Dis 2012;54:621-9 (ZEPHYR)**
 - Efficacité et tolérance équivalente au glycopeptides
 - Facilité d' utilisation avec le relais per os
 - AMM dans les pneumopathies nosocomiales à Gram+

Linezolid in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Nosocomial Pneumonia: A Randomized, Controlled Study

Richard G. Wunderink,¹ Michael S. Niederman,² Marin H. Kollef,³ Andrew F. Shorr,⁴ Mark J. Kunkel,⁵ Alice Baruch,^{5,a} William T. McGee,⁶ Arlene Reisman,⁵ and Jean Chastre⁷

¹Department of Pulmonary and Critical Care, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois; ²Department of Medicine, Winthrop-University Hospital, Mineola, New York; ³Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri; ⁴Pulmonary and Critical Care Medicine, Washington Hospital Center, Washington, D.C.; ⁵Specialty Care, Pfizer, New York, New York; ⁶Baystate Medical Center, Springfield, Massachusetts; and ⁷Service de Réanimation Médicale, Institut de Cardiologie, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France

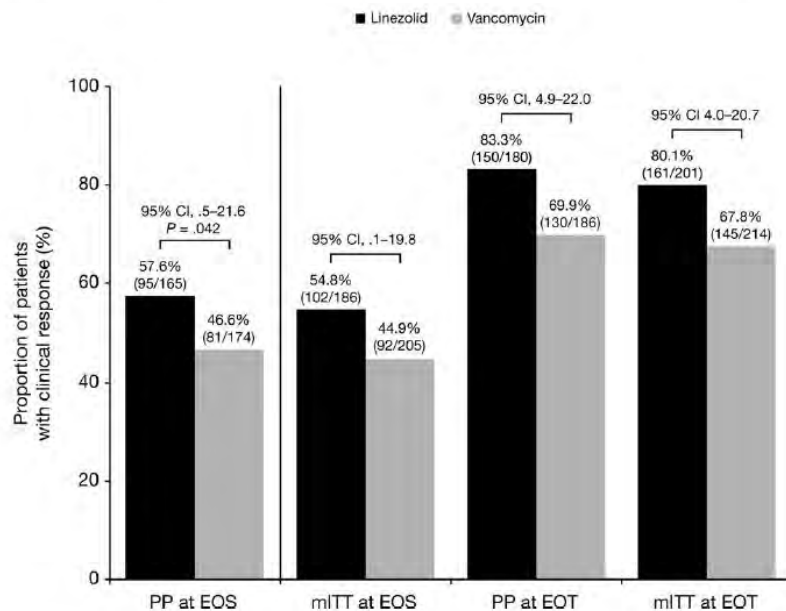


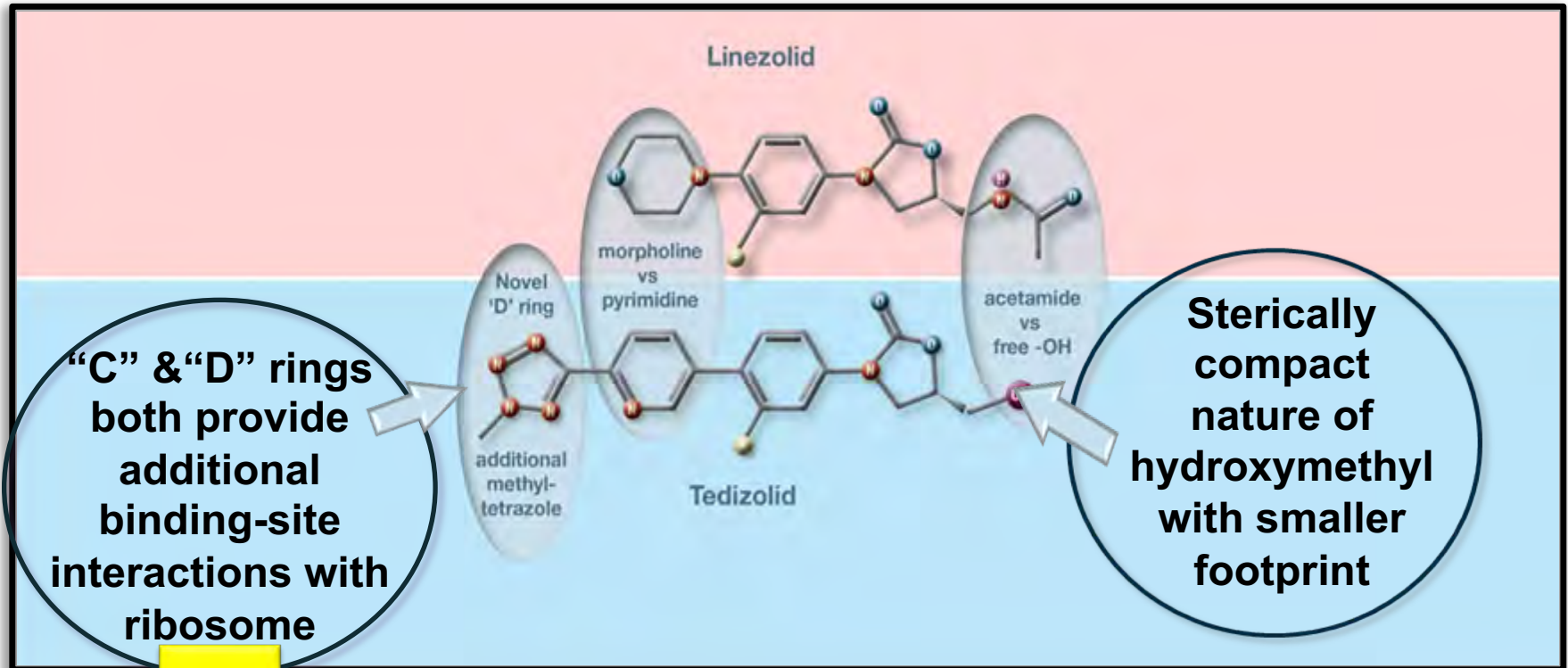
Figure 2. Clinical response rates in per-protocol (PP) and modified intent-to-treat (mITT) patients at end-of-study (EOS) and end of therapy (EOT). P values and 95% confidence intervals (CI) are included for the differences between treatment groups in the primary end point.

Tédizolide

- Comprimé à 200 mg/j
- « La dose recommandée est de 200 mg une fois par jour pendant 6 jours »
- Indication : infection peau et des tissus mous

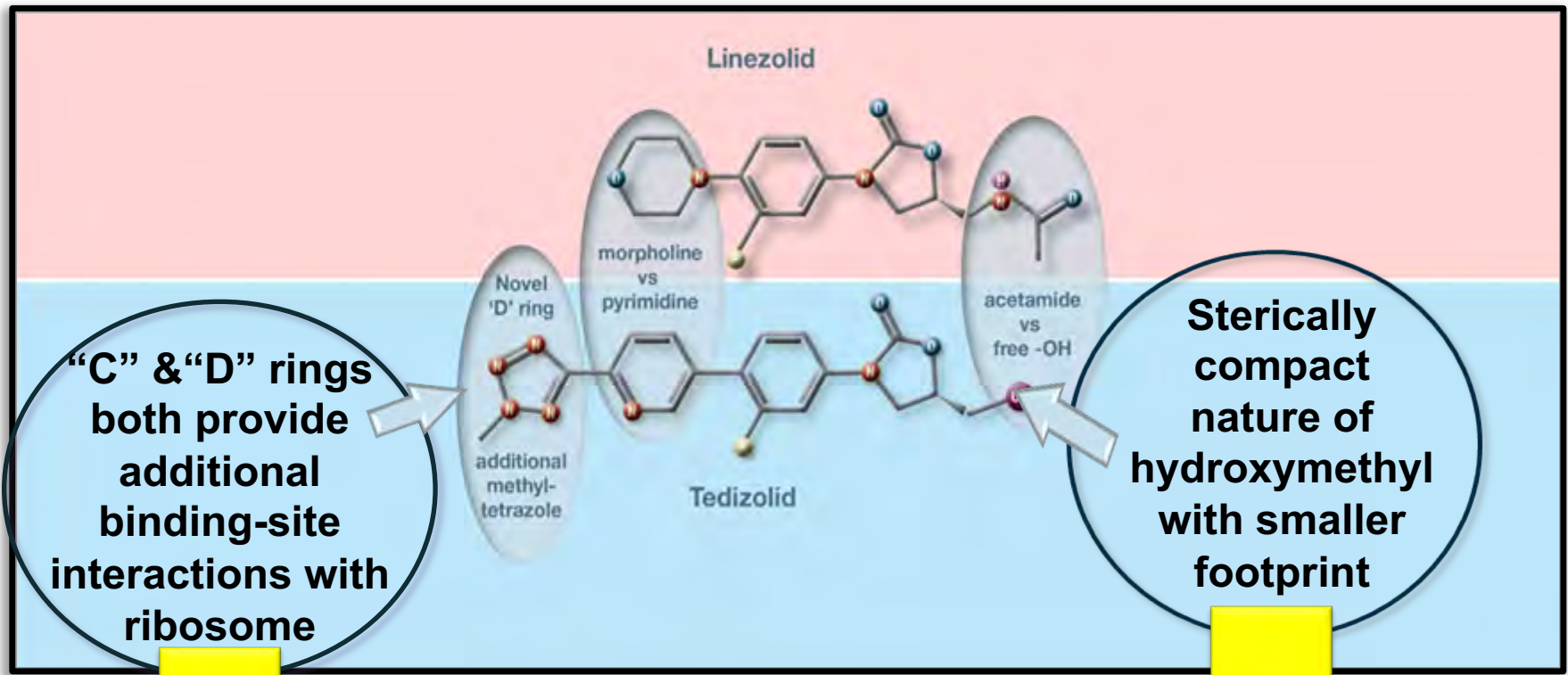


Tédizolide



- Additional fixation on the ribosomal 50s subunit
- Enhanced potency
- Improved antibacterial activity

Tedizolid



- Additional fixation on the ribosomal 50s subunit
- Enhanced potency
- Improved antibacterial activity

- Not impacted by Cfr methyltransferase (linezolid resistance)

Tedizolid

Linezolid

Better safety

“C” & “D” rings
both provide
additional
binding-site

Sterically
compact
nature of
hydroxymethyl
with smaller
footprint

Better activity

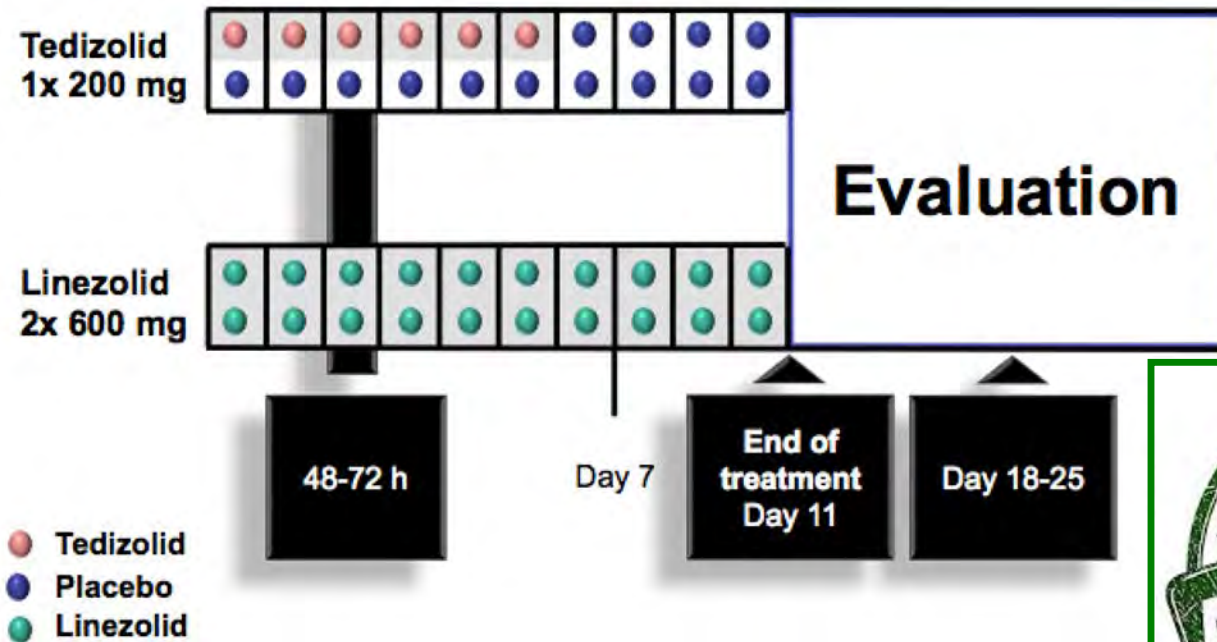
Better resistance
profile

Tedizolid and skin soft tissue infection

Analysis of the Phase 3 ESTABLISH Trials of Tedizolid versus Linezolid in Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections

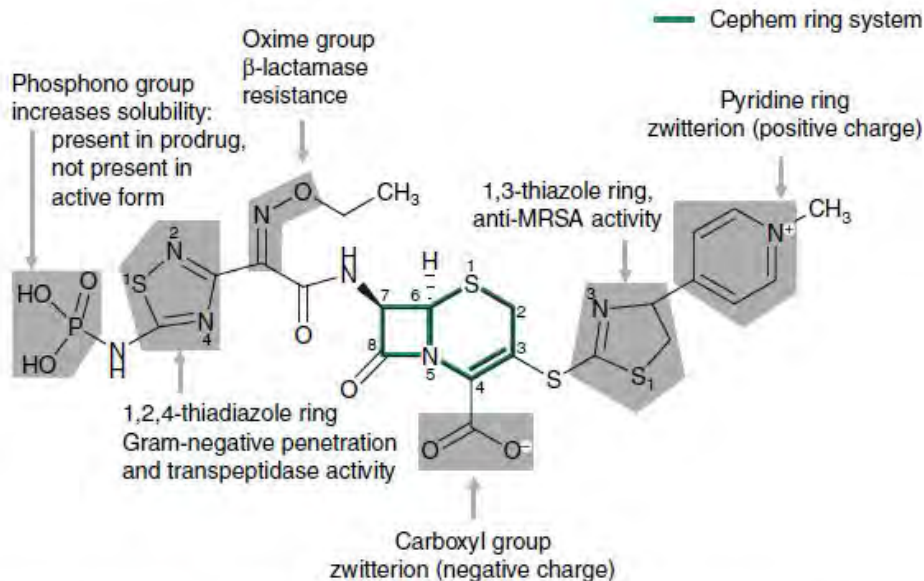
Andrew F. Shorr,^a Thomas P. Lodise,^b G. Ralph Corey,^c Carisa De Anda,^d Edward Fang,^d Anita F. Das,^e Philippe Prokocimer^d

Pulmonary and Critical Care Medicine, Washington Hospital Center, Washington, DC, USA^a; Albany College of Pharmacy and Health Sciences, Albany, New York, USA^b; Duke University Health System, Durham, North Carolina, USA^c; Cubist Pharmaceuticals, San Diego, California, USA^d; InClin, Inc., San Mateo, California, USA^e



Ceftaroline fosamil acétate

- « Nouvelle » céphalosporine (C5G)



- **Prodrogue** rapidement métabolisée dans le plasma
- **Faible fixation protéique**
- $t_{1/2}$ de 2,6 h (métabolite actif)
- **Élimination rénale**
- Posologie de 600 mg en 1h/12h
- **Rash et neutropénie**

Ceftobiprole

Spectre idem ceftaroline avec *P. aeruginosa* en plus

MABELIO (ceftobiprole), autres céphalosporines

Substance active (DCI)

> ceftobiprole

INFECTIOLOGIE - Nouveau médicament

Nature de la demande

Inscription

Avis de la CT du **28 mai 2014**



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

- ⊗ Pas d'avantage clinique démontré dans le traitement des pneumonies nosocomiales à l'exclusion des pneumonies acquises sous ventilation mécanique par rapport aux thérapeutiques disponibles
- ⊗ Avis défavorable au remboursement en raison d'un intérêt clinique insuffisant dans le traitement des pneumonies communautaires.

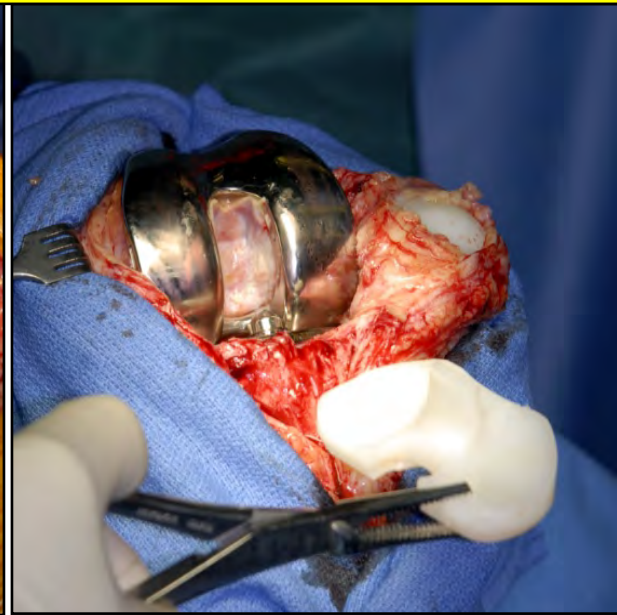
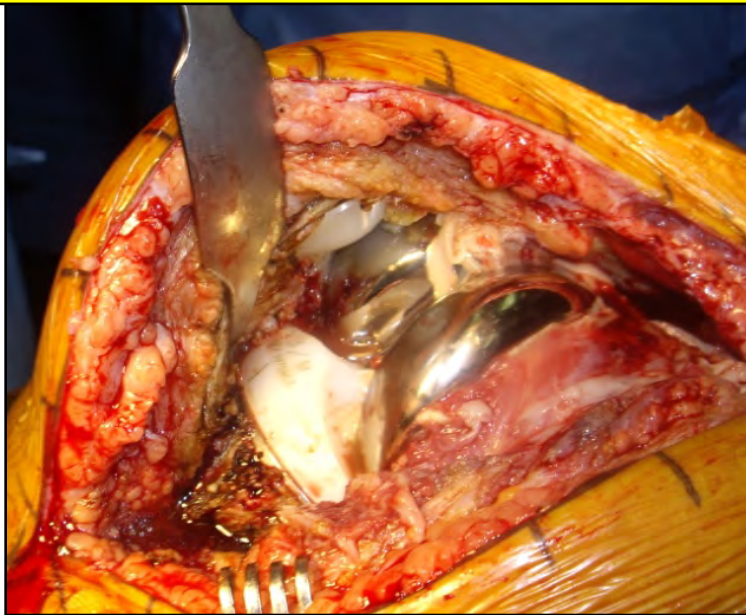
Infection post-opératoire aiguë

S. aureus sensible
à la méticilline

J21

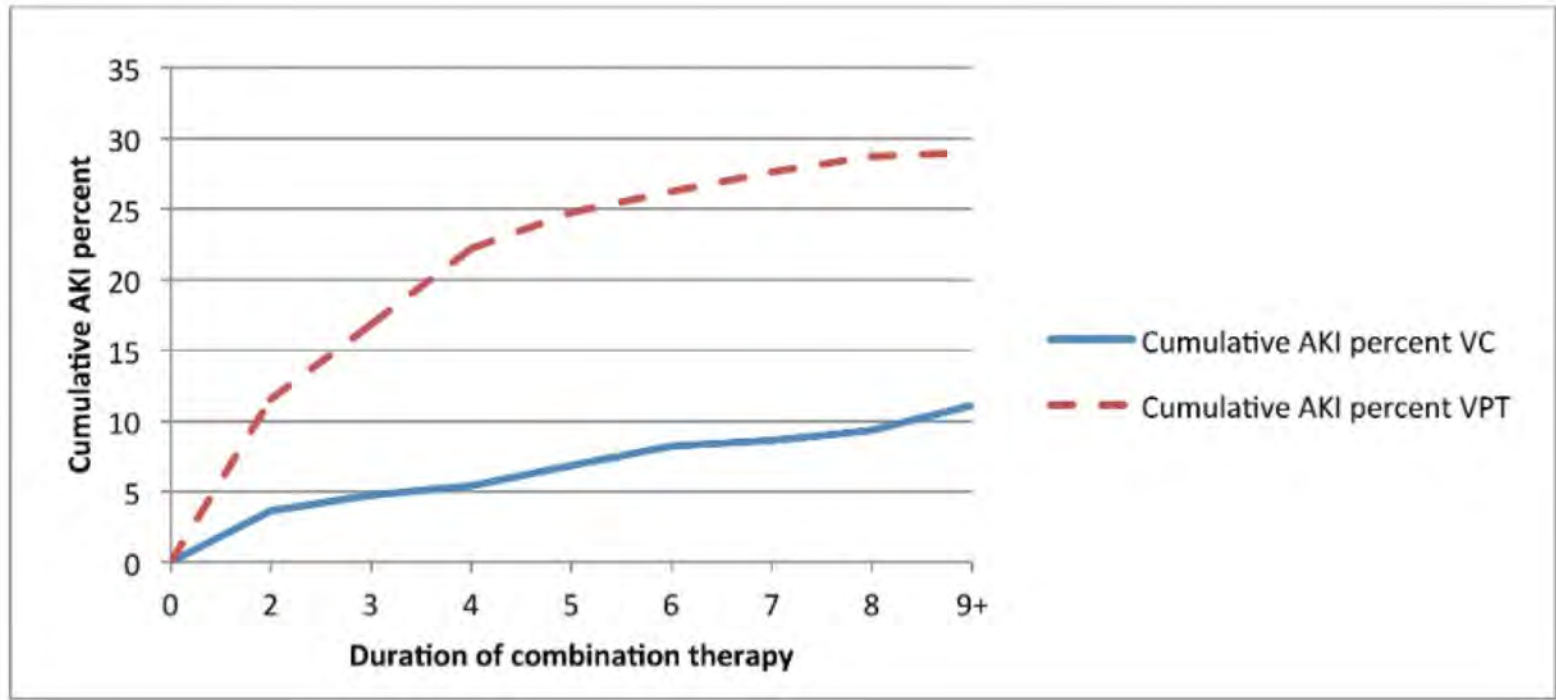


Arthrotomie-synovectomie-lavage et changement des pièces mobiles



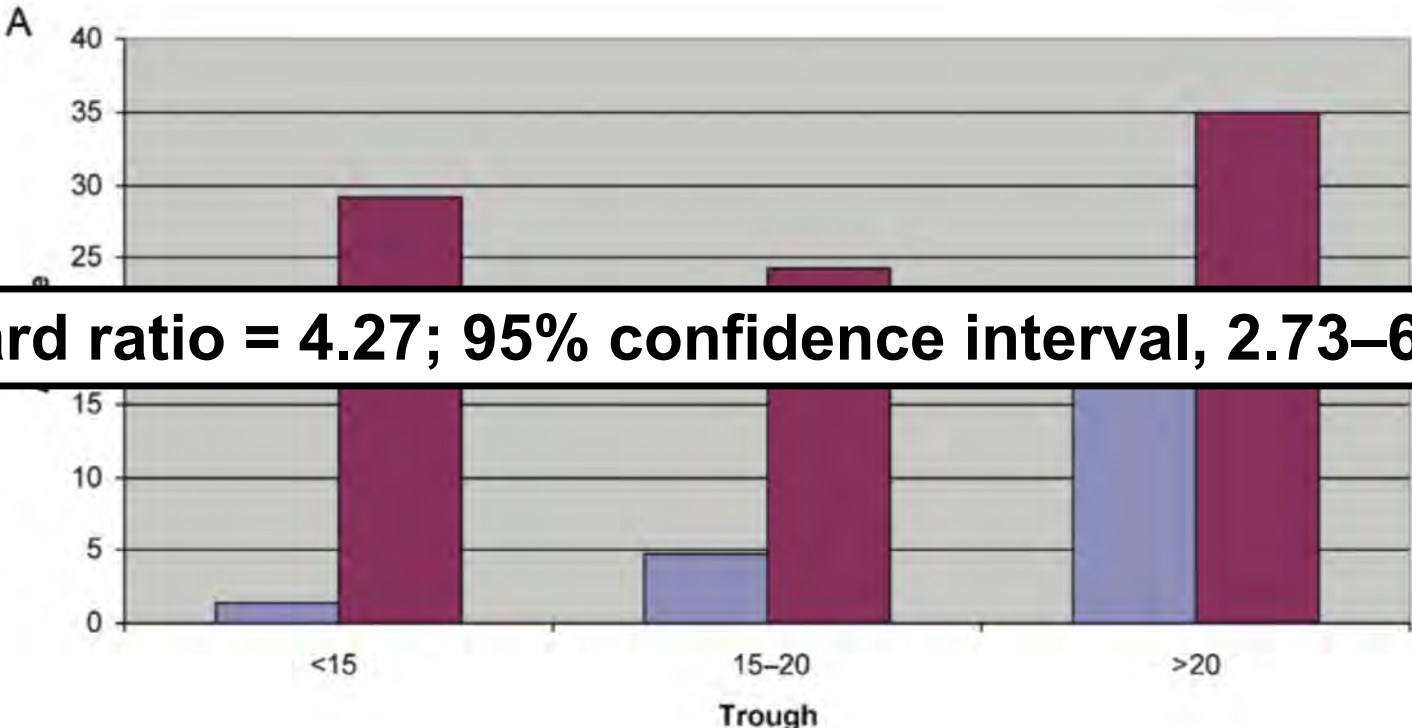
Risk of Acute Kidney Injury in Patients on Concomitant Vancomycin and Piperacillin–Tazobactam Compared to Those on Vancomycin and Cefepime

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}



hazard ratio = 4.27; 95% confidence interval, 2.73–6.68

Modalités de prise en charge thérapeutique des patients

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 rifampicine ^{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 rifampicine ^{8,9} 600 mg 2x/j
Entérobactéries sensibles¹⁰		
Poids ≤ 70 kg	Cefotaxime 2 g/8 h IV OU Ceftriaxone 2 g/24 h IV	Ofloxacin ^{5,6} à la dose de 200 mg 2x/j OU ciprofloxacine ⁶ 500 mg 2x/j
Poids > 70 kg	Cefotaxime 9 à 12 g/j IV en 3 à 6 injections OU Ceftriaxone 1,5 à 2 g/12 h IV	Ofloxacin ^{5,6} à la dose de 200 mg x3/j OU ciprofloxacine ⁶ 750 mg 2x/j

Outcome and Predictors of Treatment Failure in Total Hip/Knee Prosthetic Joint Infections Due to *Staphylococcus aureus*

Eric Senneville, Donatienne Joulie, Laurence Legout, Michel Valette, Hervé Dezèque, Eric Beltrand, Bernadette Rosel , Thibaud d'Escrivan, Caroline Loiez, Mich le Caillaux, Yazdan Yazdanpanah, Carlos Maynou, and Henri Migaud

Centre National de R f rence des Infections Ost o-Articulaires Nord-Ouest, Roger Salengro Faculty Hospital of Lille, Lille, France

Facteurs protecteurs en univari 

- ASA score ≤ 2
- prescription of adequate empirical postsurgical antibiotic therapy
- use of rifampin combination therapy

In multivariate analysis

- ASA score ≤ 2
- rifampin-fluoroquinolone combination therapy

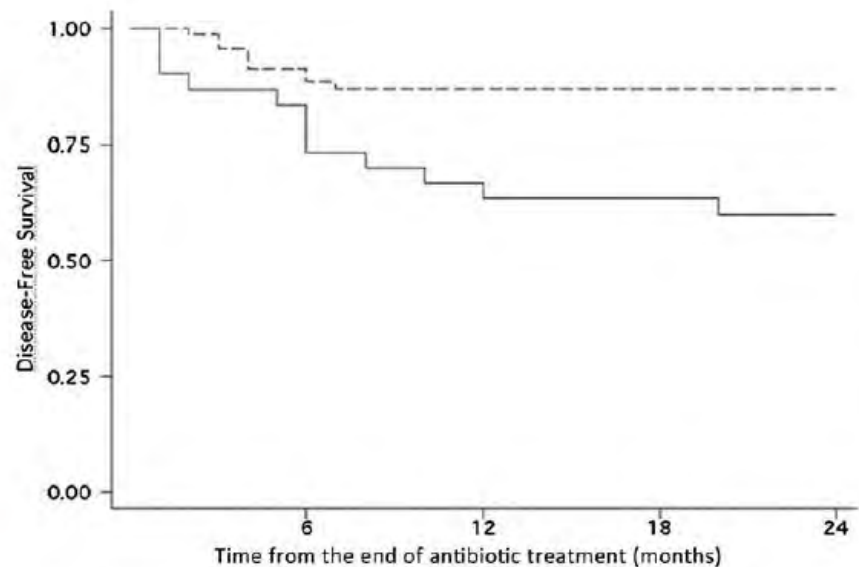


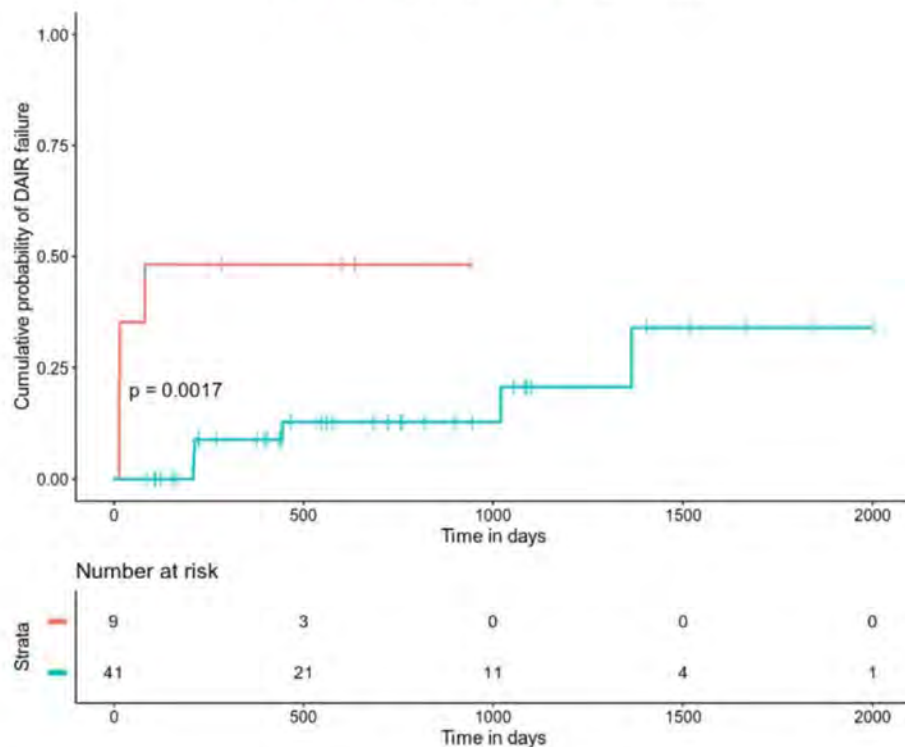
Figure 1. Kaplan–Meier estimates of the cumulative risk of failure according to the treatment group assessed at 24 months follow-up. Patients in the rifampin-fluoroquinolone treatment group had a lower risk of experiencing treatment failure than did patients treated with other antibiotic regimens ($P = .003$). *Dotted line*, rifampin-fluoroquinolone treatment group ($n = 39$); *solid line*, other regimens group ($n = 59$).

Research Paper

Duration of rifampin therapy is a key determinant of improved outcomes in early-onset acute prosthetic joint infection due to *Staphylococcus* treated with a debridement, antibiotics and implant retention (DAIR): a retrospective multicenter study in France

A. Becker^{1,2,3*}, L. Kreitmann^{3,4}, C. Triffaut-Fillit^{1,2}, F. Valour^{1,2,4,5}, E. Mabrut², E. Forestier⁶, O. Lesens⁷, C. Cazorla⁸, S. Descamps⁹, B. Boyer¹⁰, C. Chidiac^{1,2,4}, S. Lustig^{2,4,11}, E. Montbarbon¹², C. Batailler^{2,4,11}, T.

Strata + rifampin < 14 days + rifampin > 14 days



Determinants of DAIR failure were:

- Rifampin use (HR 0.17)
- Association of rifampin + FQ (HR 0.19)
- Duration of rifampin therapy

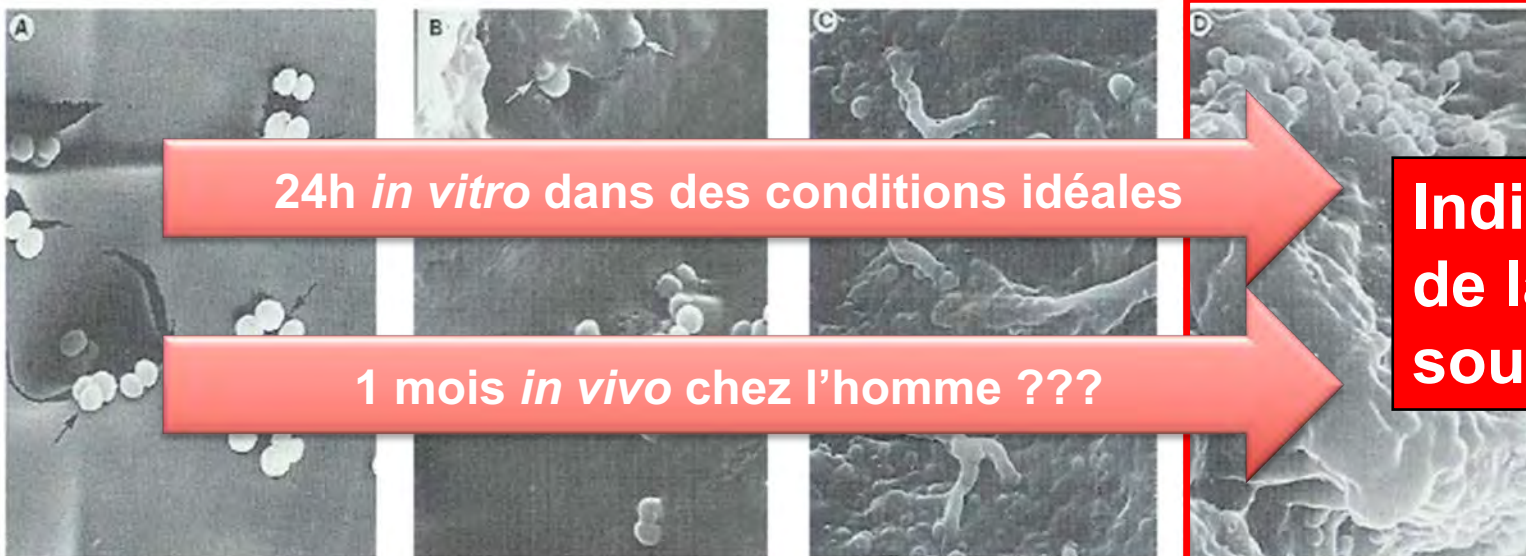
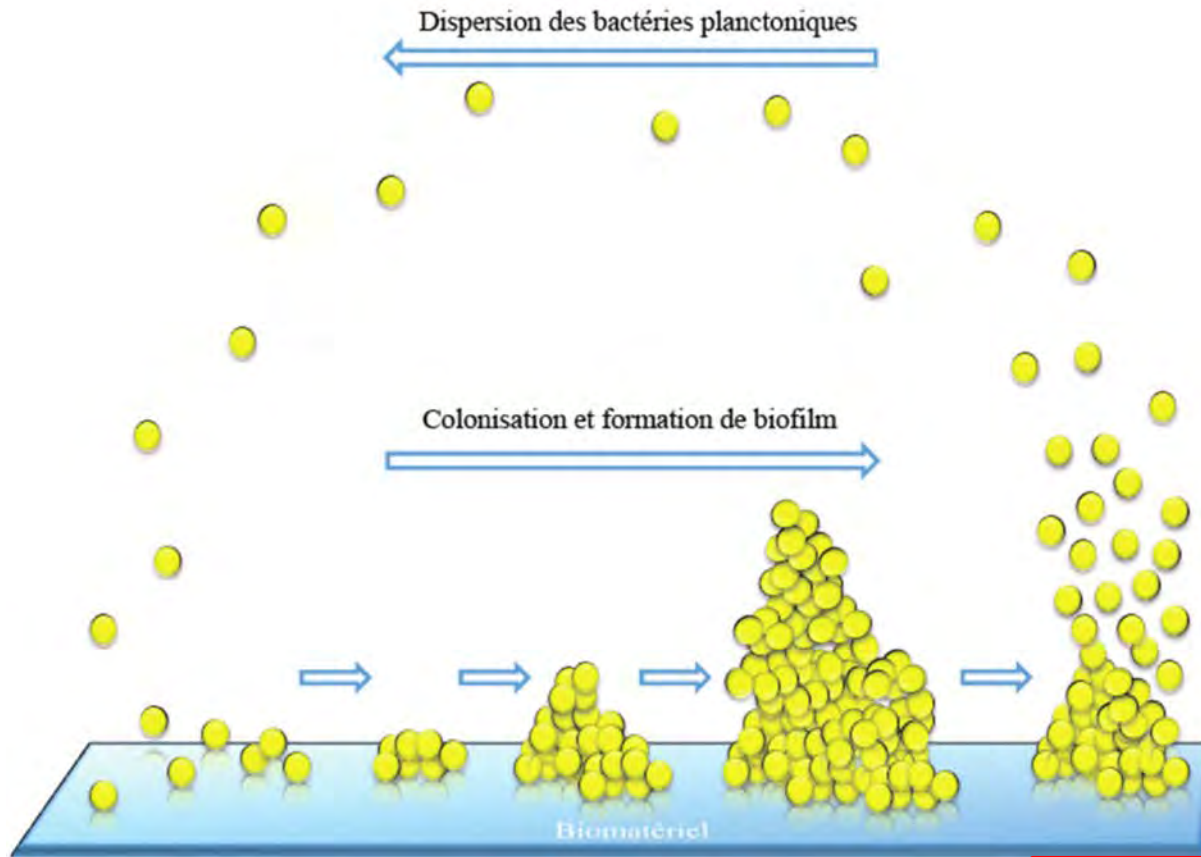
Biofilm bactérien



2,5 milliard
Cyanobacteries
forment du
biofilm

3,5 milliard
Premières
formes de vie

4,6 milliard
Développement
de la terre



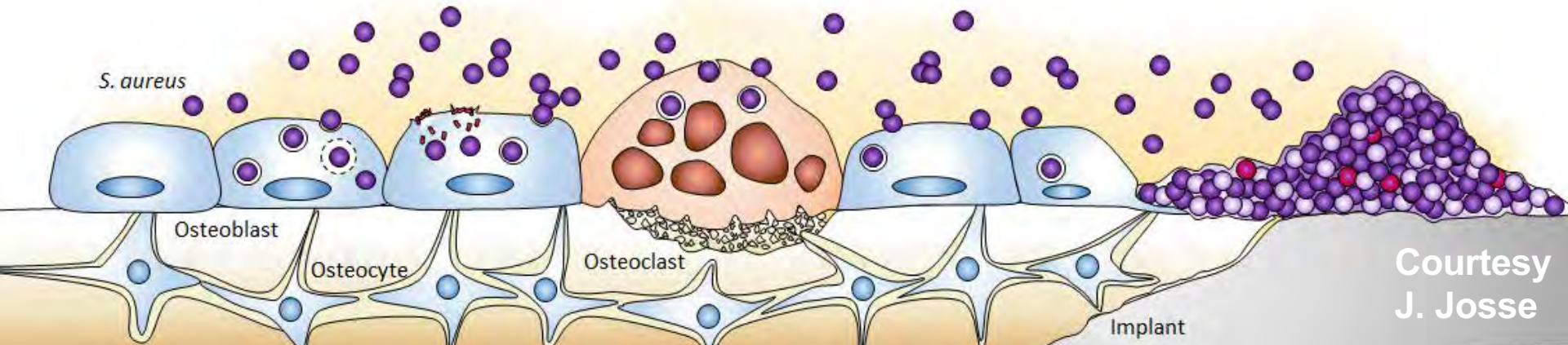
24h *in vitro* dans des conditions idéales

1 mois *in vivo* chez l'homme ???

**Indissociable
de la surface
sous-jacente**

Persisters in chronic BJI

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

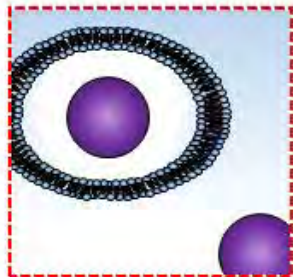


Courtesy
J. Josse

Persisters in chronic BJI

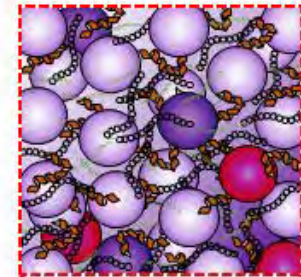
“Bacterial cells that escape the effects of antibiotics without undergoing genetic change”

Intracellular survival



**Conventional antibiotics
&
“Conservative” surgery**

Biofilm formation



S. aureus

Osteoblast

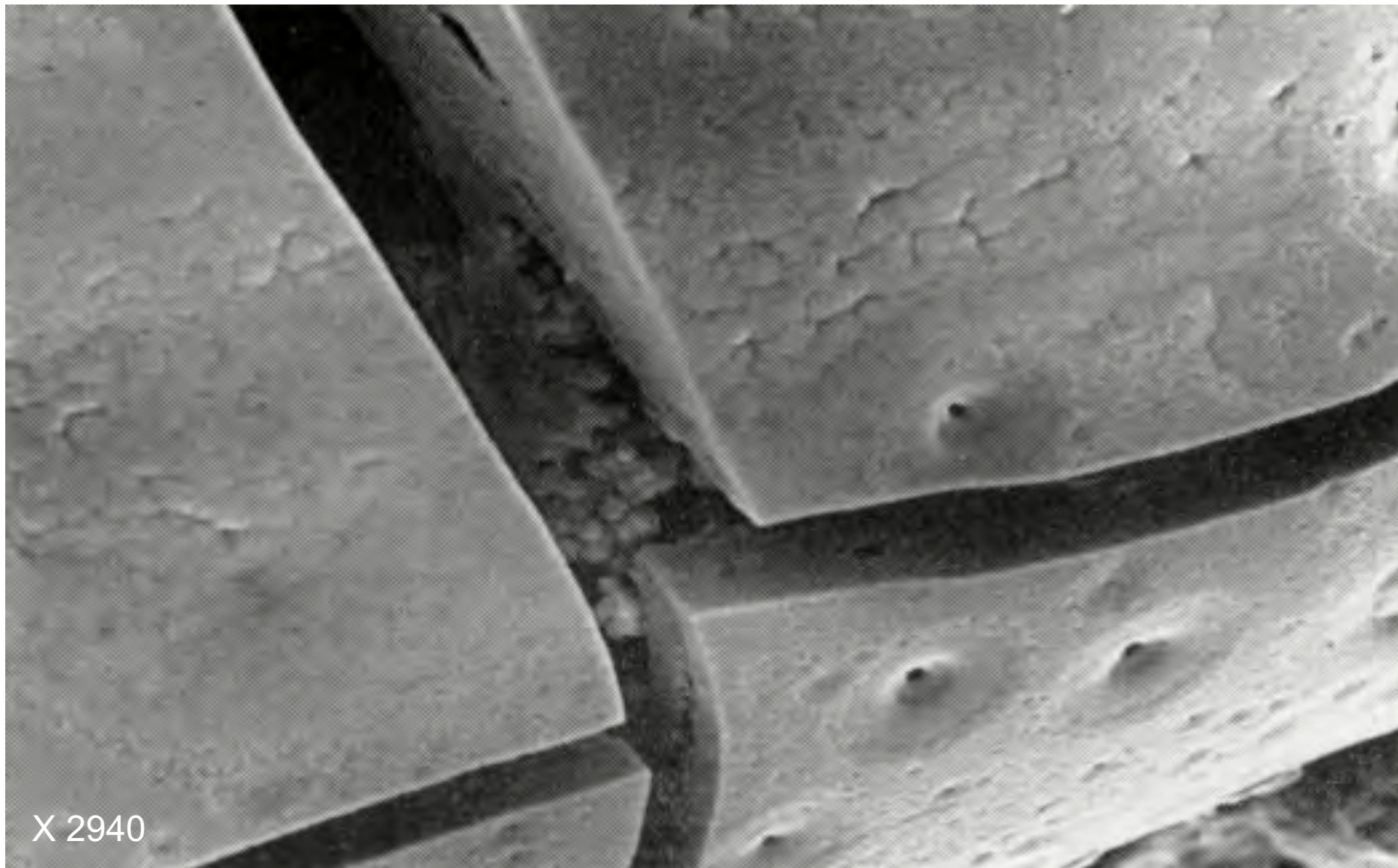
Osteocyte

Osteoclast

Implant

High risk of relapse

Courtesy
J. Josse



Biofilm et séquestre osseux
Evans et al. *Clin Orthop* 1998: 243-249

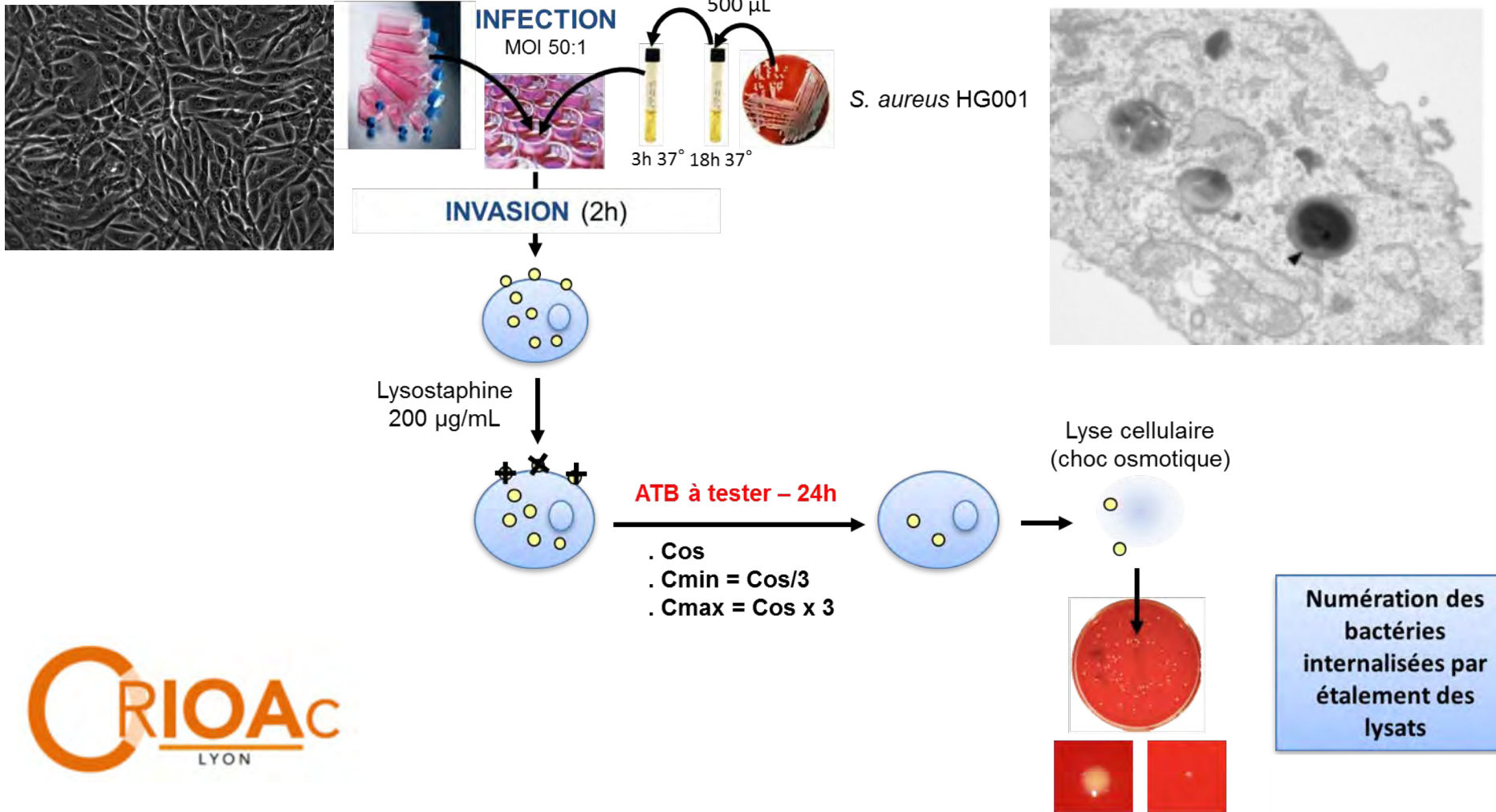
Antimicrobial Activity against Intraosteoblastic *Staphylococcus aureus*

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

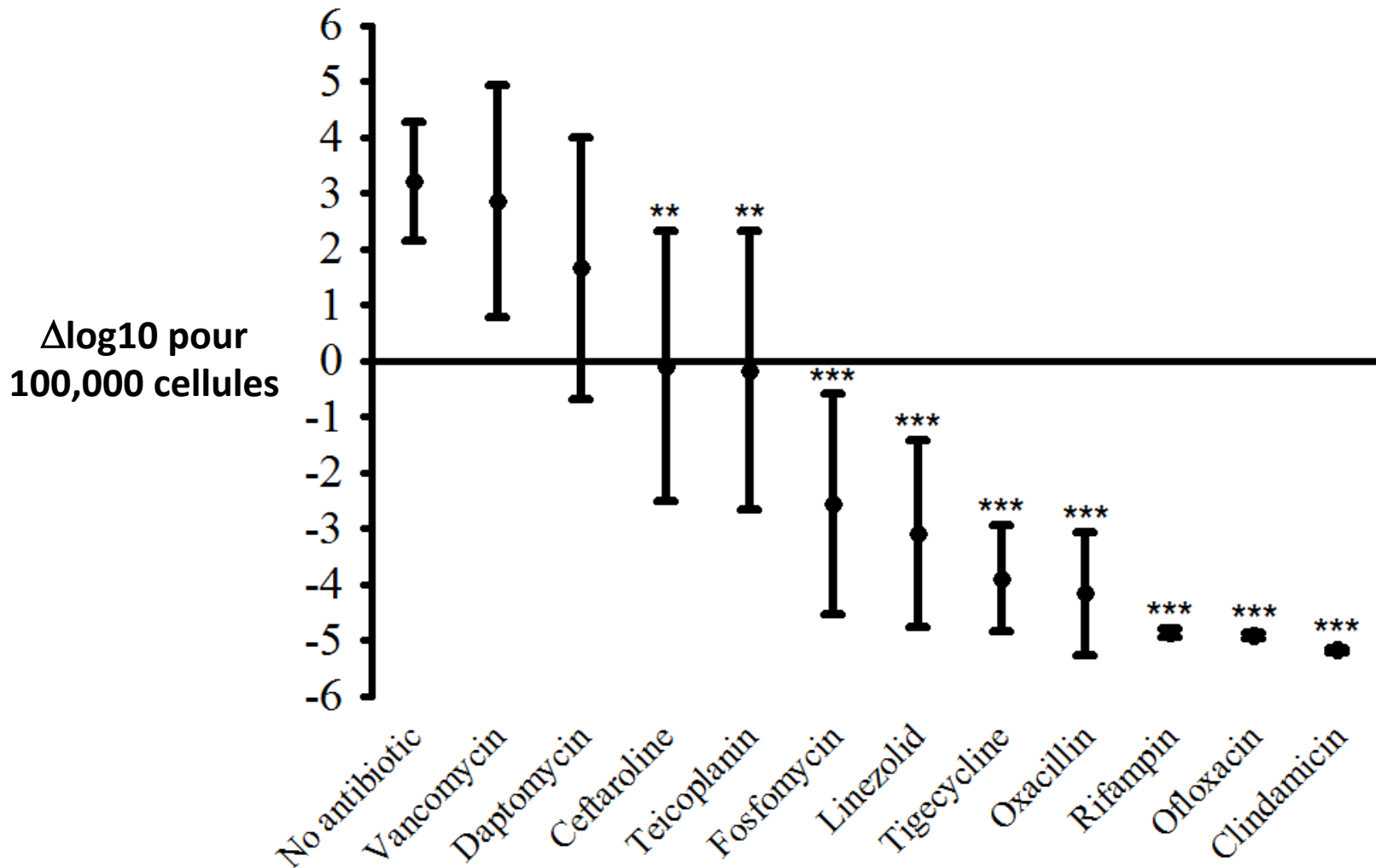


2015



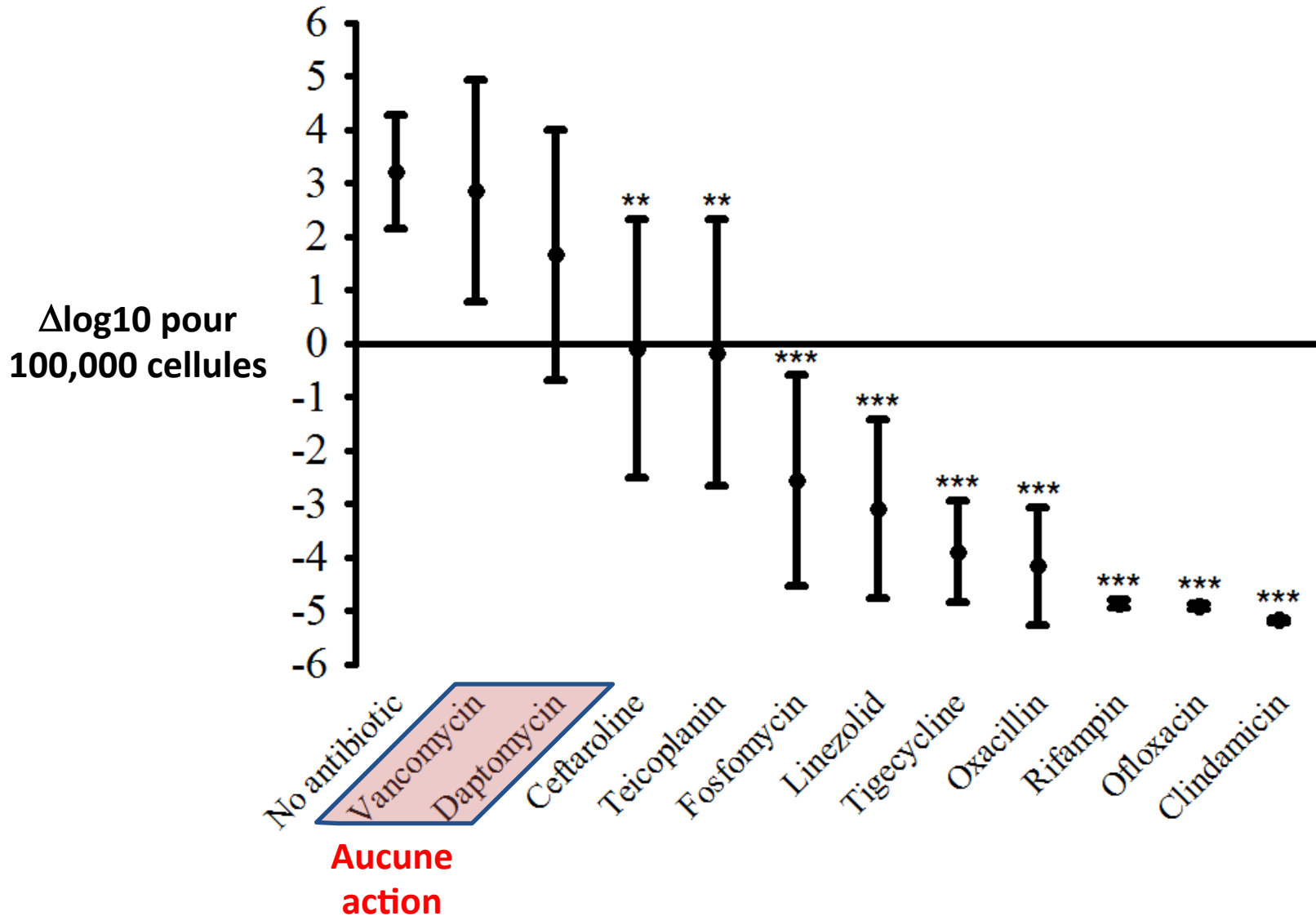
Action intracellulaire à concentration osseuse

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



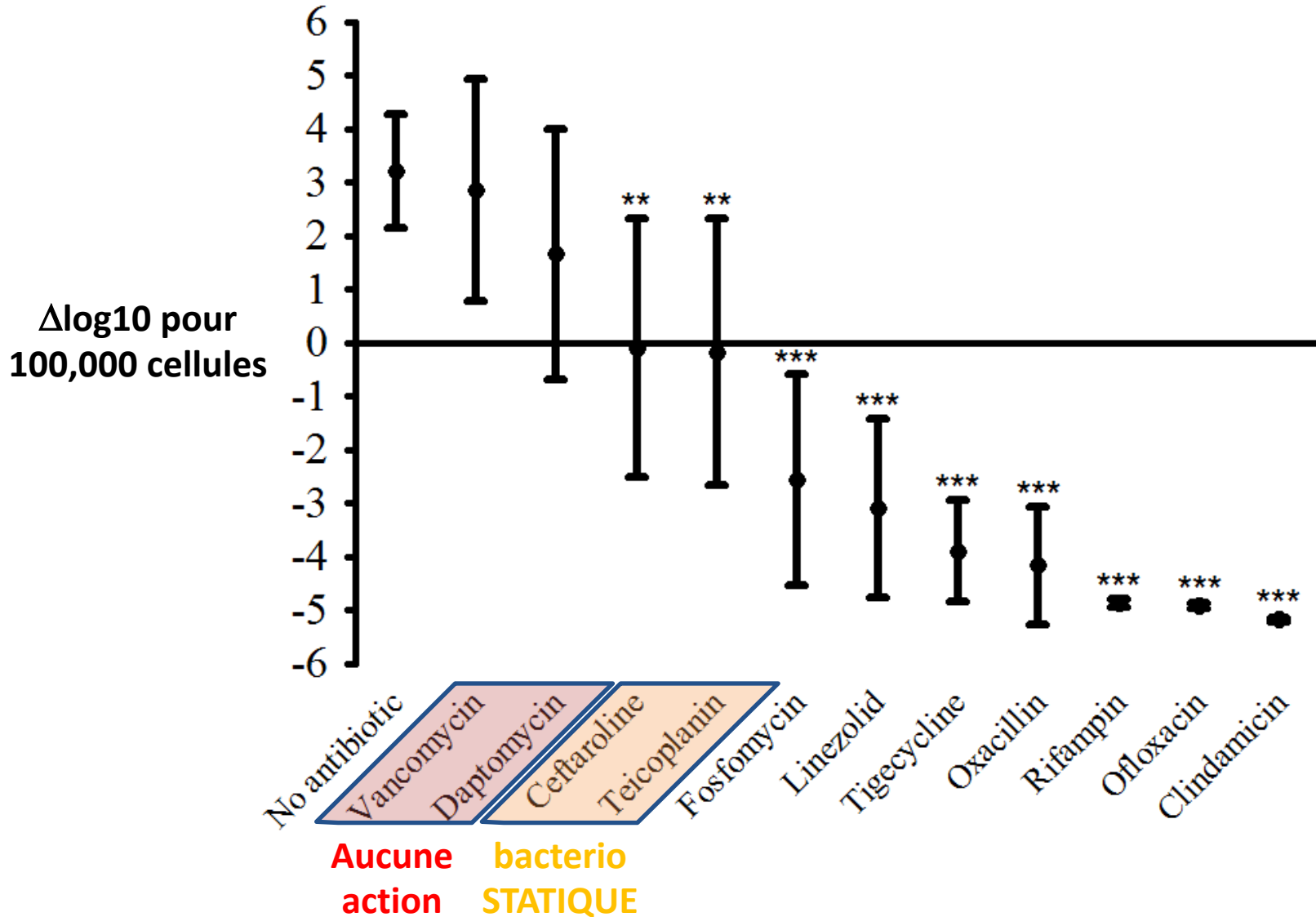
Action intracellulaire à concentration osseuse

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



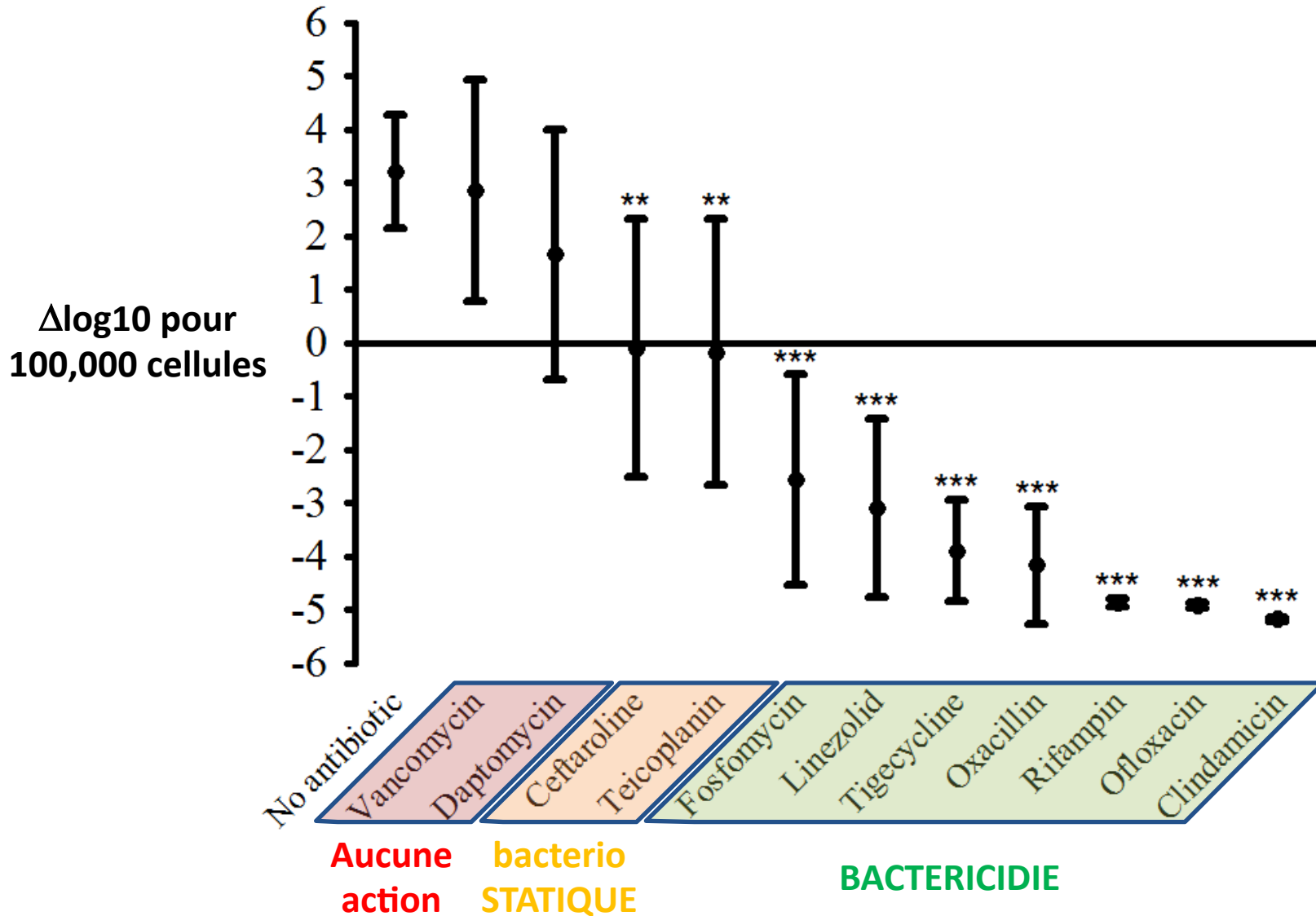
Action intracellulaire à concentration osseuse

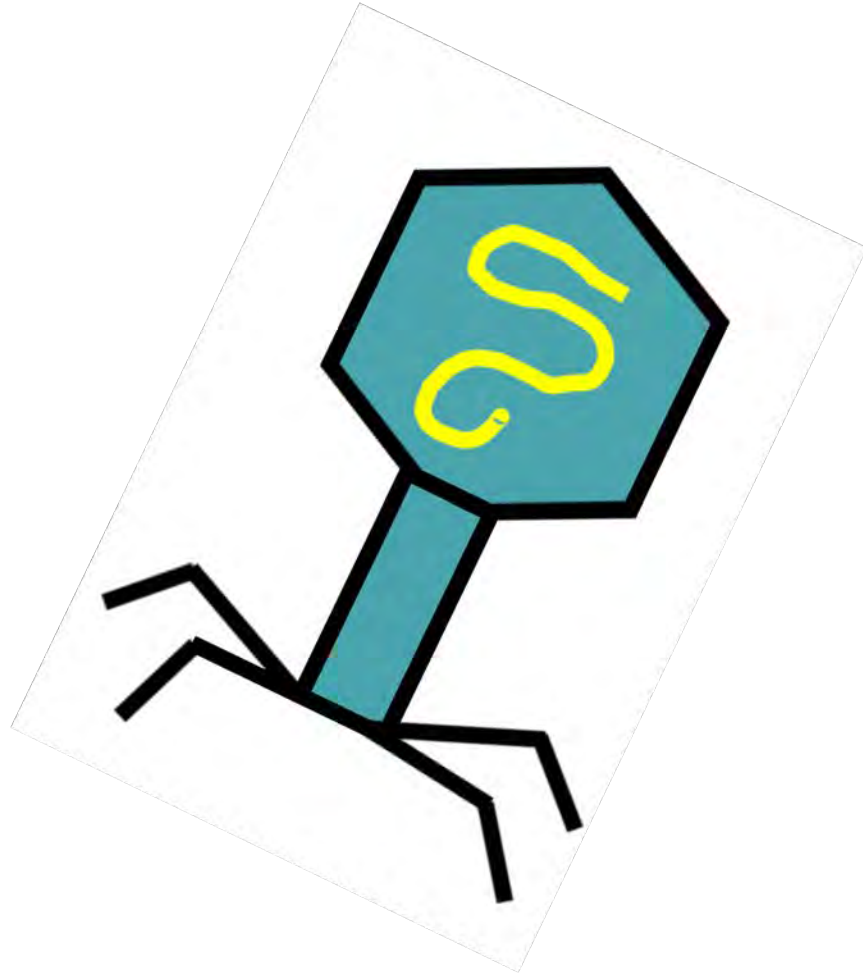
Valour et al. BJI Study Group. *Antimicrob Agents Chemother* 2015



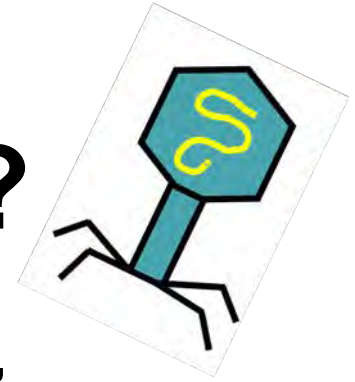
Action intracellulaire à concentration osseuse

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





What is a « bacteriophage » ?

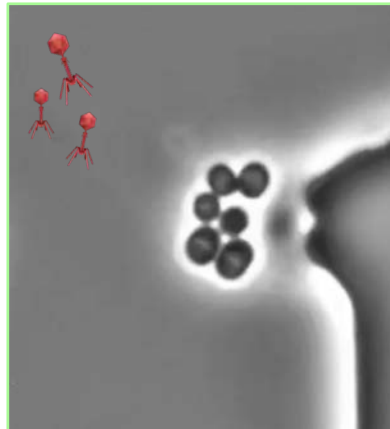
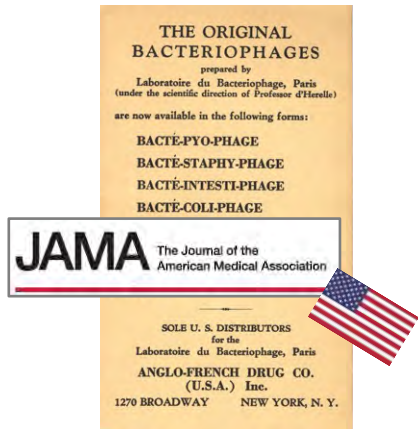
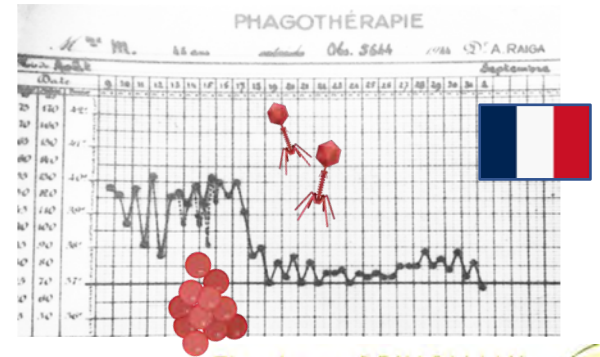


- Suffix –phage, *phagos* φαγεῖν (*phagein*), "to eat", "to devour"
- Viruses that infect **ONLY** bacteria
- Classification (*myoviridae*, *podoviridae*, etc...)
- A phage is specific to A type of bacteria
- **Largely abundant in the biosphere:
10³¹ bacteriophages on the planet, more than every other organism**
- Especially in marine environment, sea, lake, backwater, soil, animal and human stools, etc.



Phage therapy is fascinating

- Viral therapy for bacterial infections
- Story of phage therapy is connected to worldwide geopolitical events
- Potential incredible preclinical efficacy
- Failure to implement phage therapy in the west

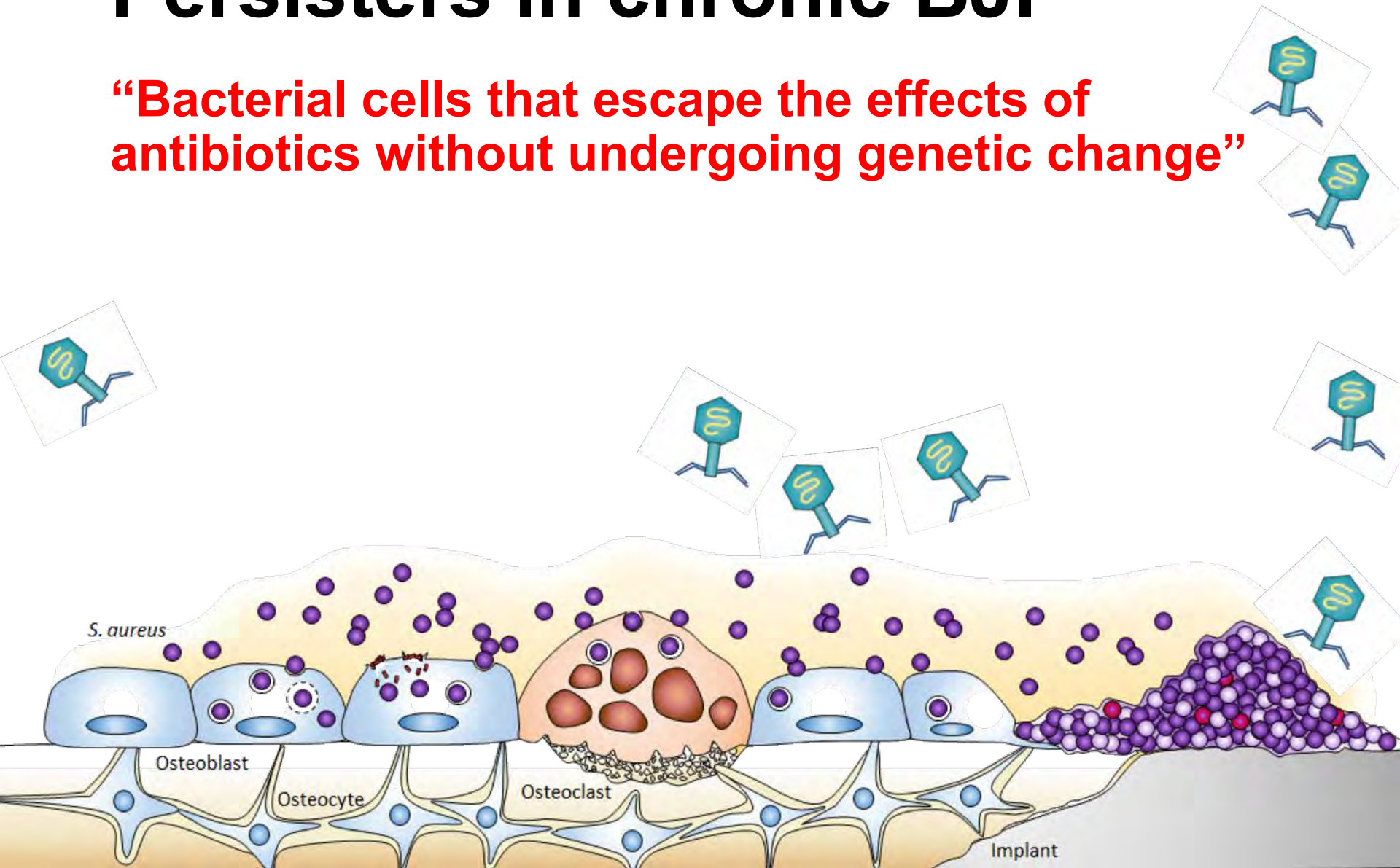


S. aureus being lysed by the Sa2 phage
Bacterial DNA appeared in green

Courtesy Pascal Maguin
Luciano Marraffini Lab
THE ROCKEFELLER UNIVERSITY

Persisters in chronic BJI

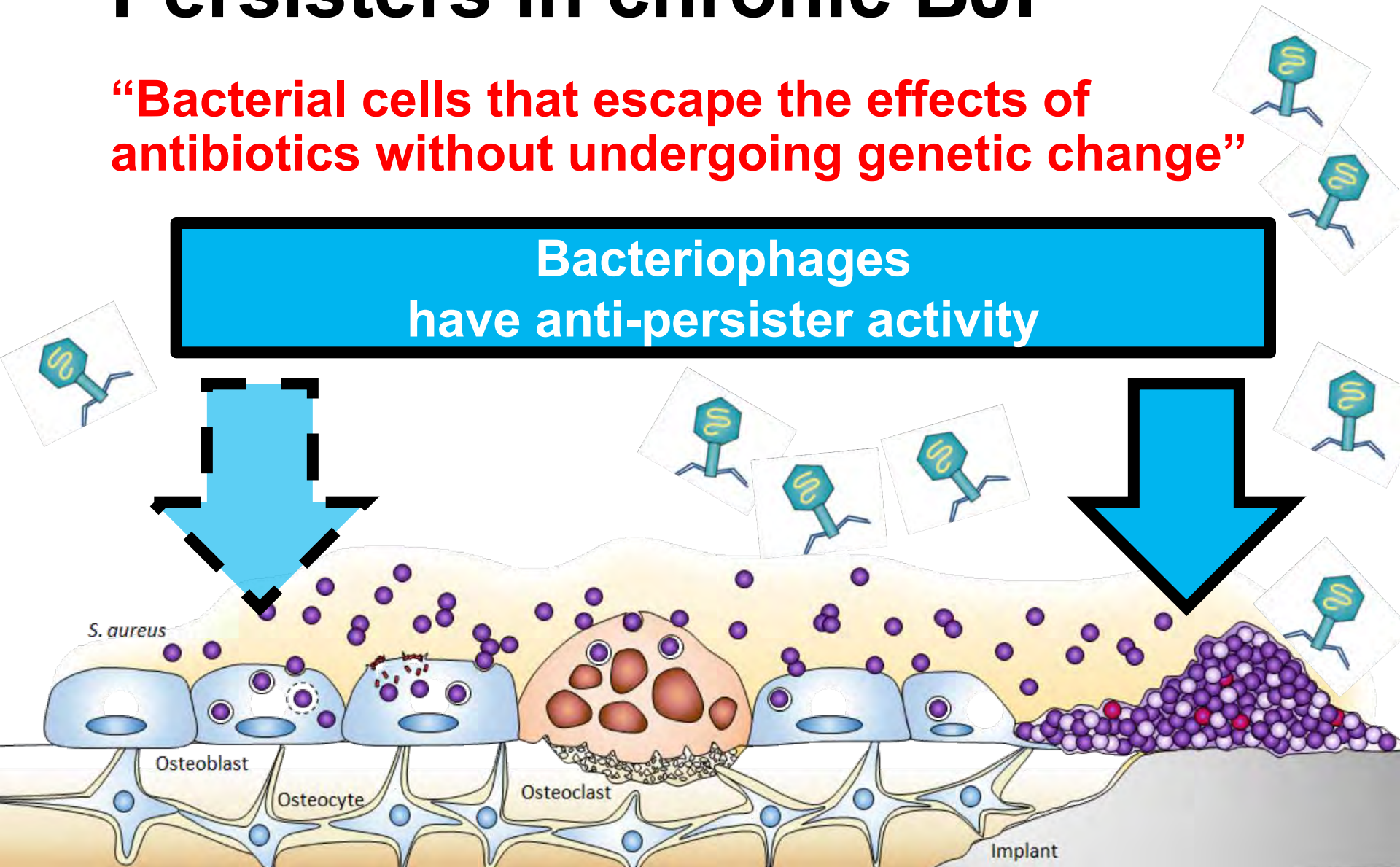
“Bacterial cells that escape the effects of antibiotics without undergoing genetic change”



Persisters in chronic BJI

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

**Bacteriophages
have anti-persister activity**





C. Kolenda et al. Antimicrob Agents Chemother 2019



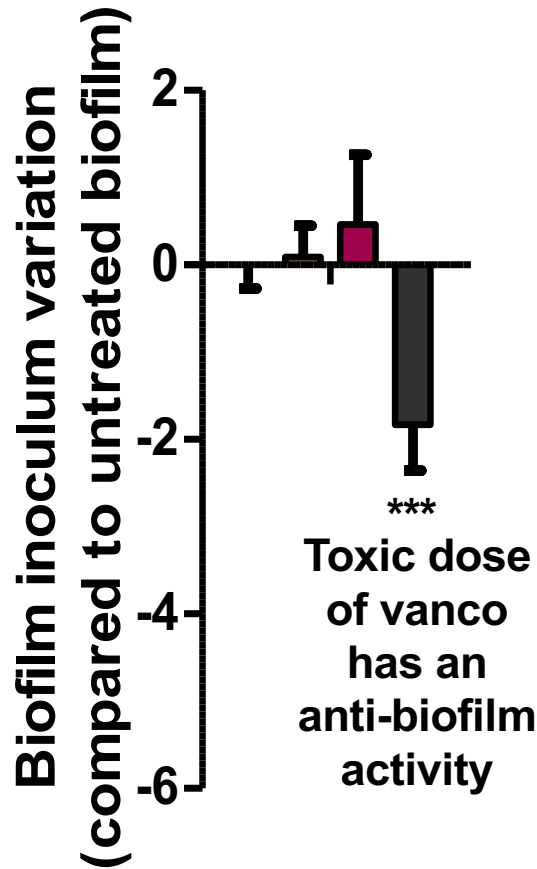
□ No Antibiotic

■ MIC

■ C_{bone} (4*MIC)

■ 10*MIC

vancomycin

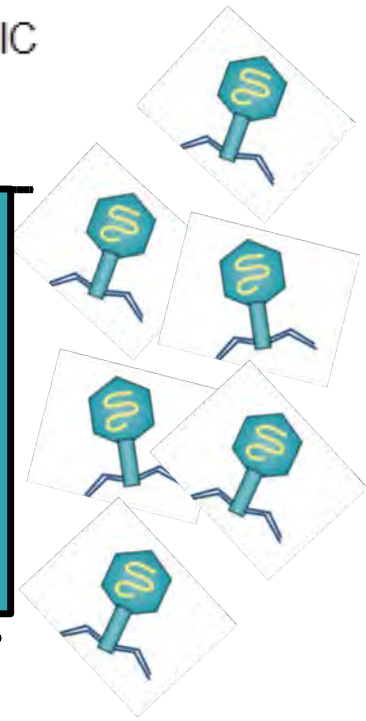
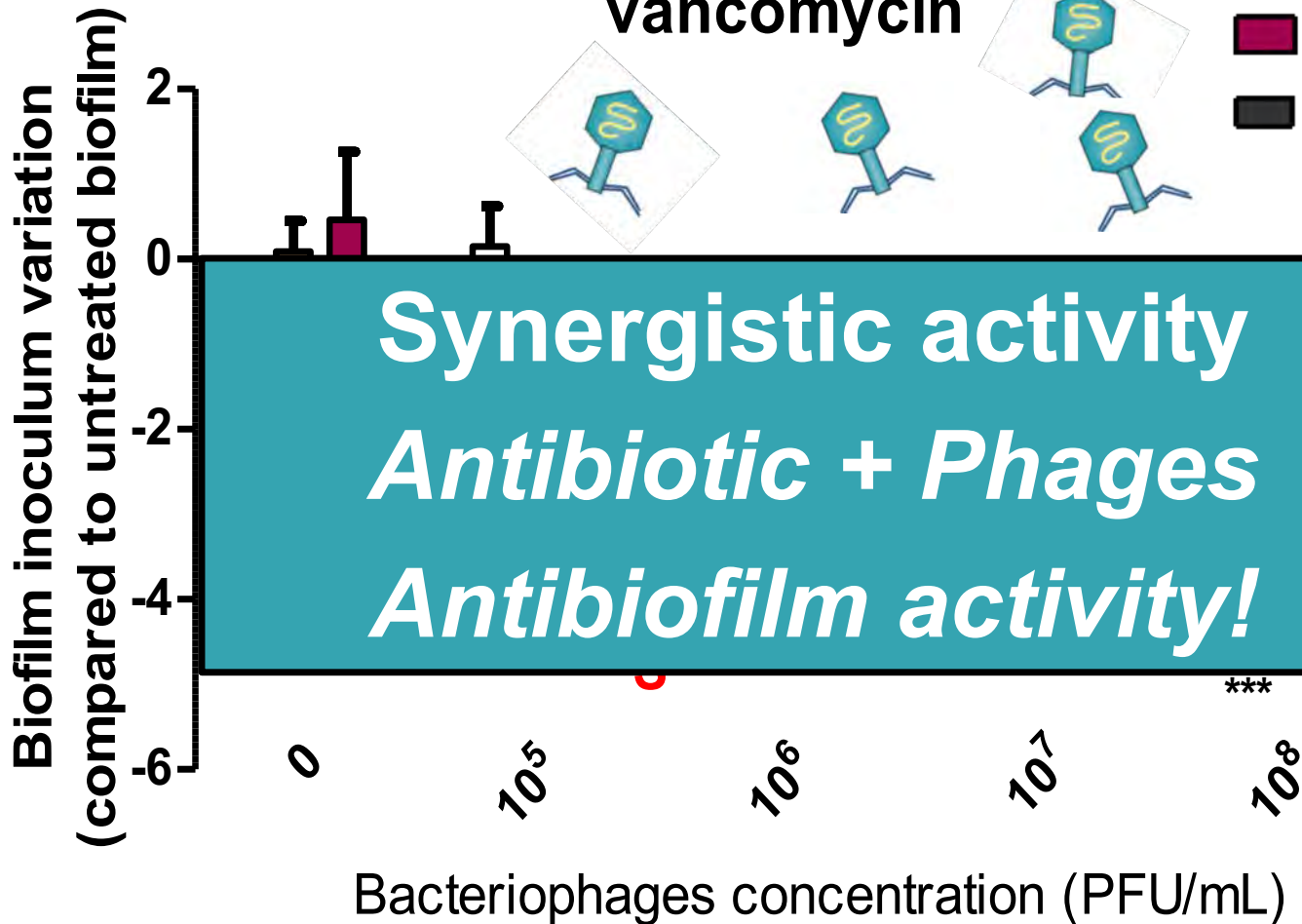


□ No Antibiotic

■ MIC

■ C_{bone} (4*MIC)

■ 10*MIC



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

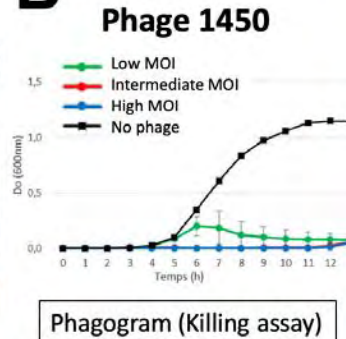
**Phago
DAIR**

CRIOAc
LYON

A



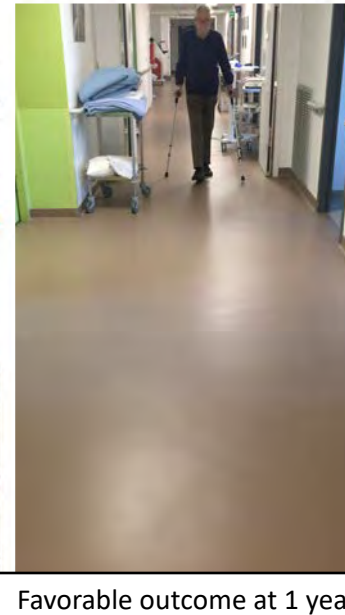
B



C



D

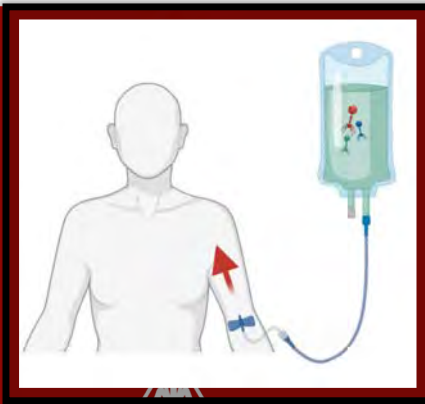


30th
ECCMID
Paris, France
18 –21 April 2020

**PHERECYDES
PHARMA**

HCL
HOSPICES CIVILS
DE LYON

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



T. FERRY



PHARMACEUTICAL GRADE PHAGES



Elected Executive Committee:

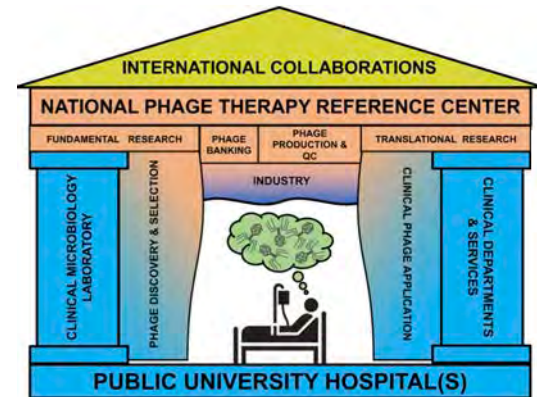
Ran Nir-Paz, Israël

Jean-Paul Pirnay, Belgium

Clinical officer: Tristan Ferry, France

Shawna Mc Callin, Switzerland

Zuzanna Drulis-kawa, Poland



PHAGEⁱⁿLYON *Clinic*



Photo: Tristan Ferry



Infectious diseases department

Clinical development

Multidisciplinary meetings

Identifying relevant indications

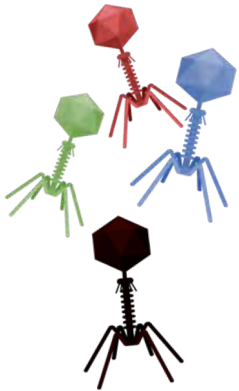
Managing the patient

Compassionate use

Cohort studies

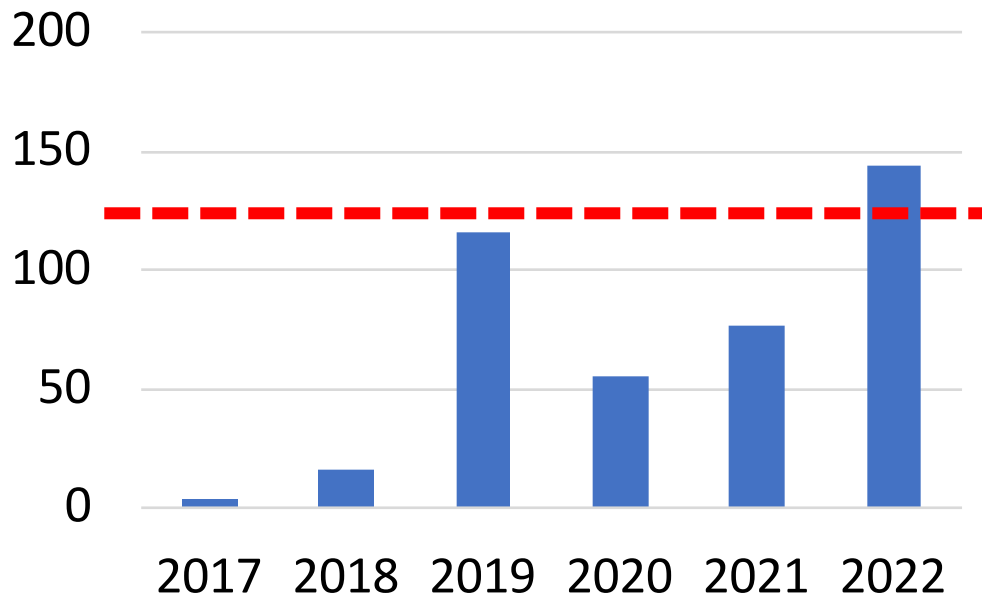
Pharmacokinetic in humans

Clinical trials



Phage requests

PHAGEⁱⁿLYON Clinic



Involved bacteria

- 32 % *Staphylococcus aureus*
- 16 % *Pseudomonas aeruginosa*
- 6 % *Staphylococcus epidermidis*

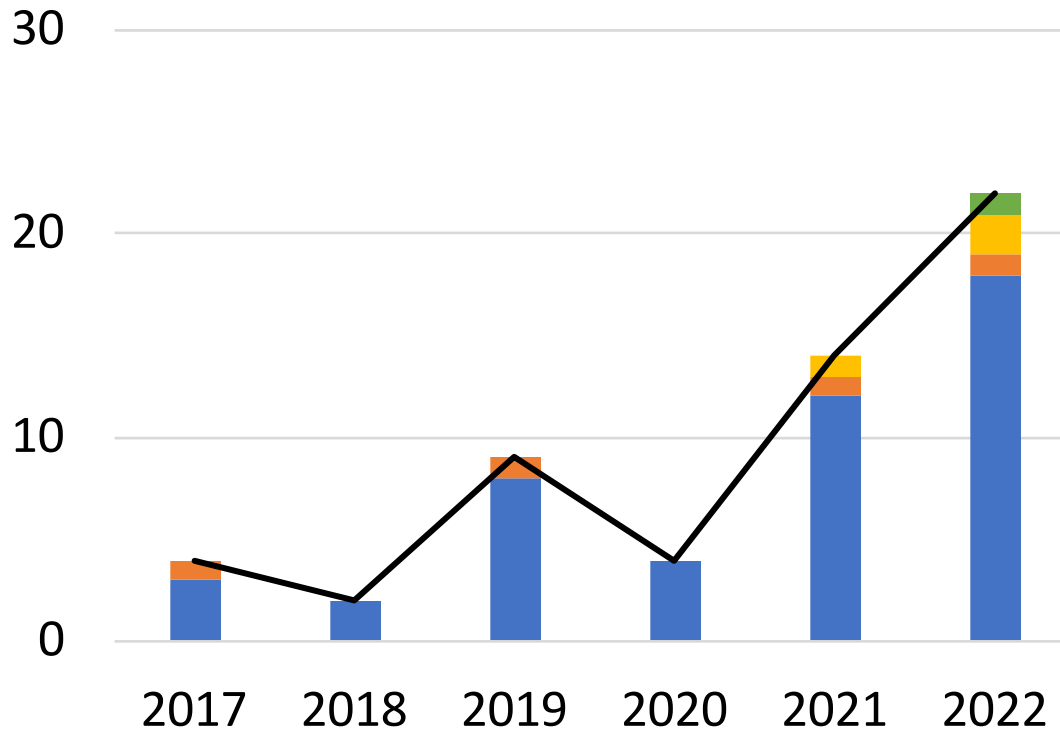
Type of infection

- 37% Prosthetic-joint infection
- 27% Other bone and joint infection
- 8% Lung infection

Source : T. Ferry



Treated patients



PHAGEⁱⁿLYON *Clinic*

- Bone and joint
- Endocarditis
- Other
- Lung
- Vascular graft infection / Infection prothese

Source : T. Ferry



Bone and joint infections: Lyon becomes the national expert center for phage therapy

The reference center for complex bone and joint infections, based at the Hospices Civils de Lyon, will centralize all requests concerning this last resort treatment, using viruses against resistant bacteria.

Le Progrès - 23 Feb. 2023 at 17:51 | updated 23 Feb. 2023 at 18:08 - Reading time: 2 min



National online
multidisciplinary meetings



Dedicated to innovative
anti-infective therapies

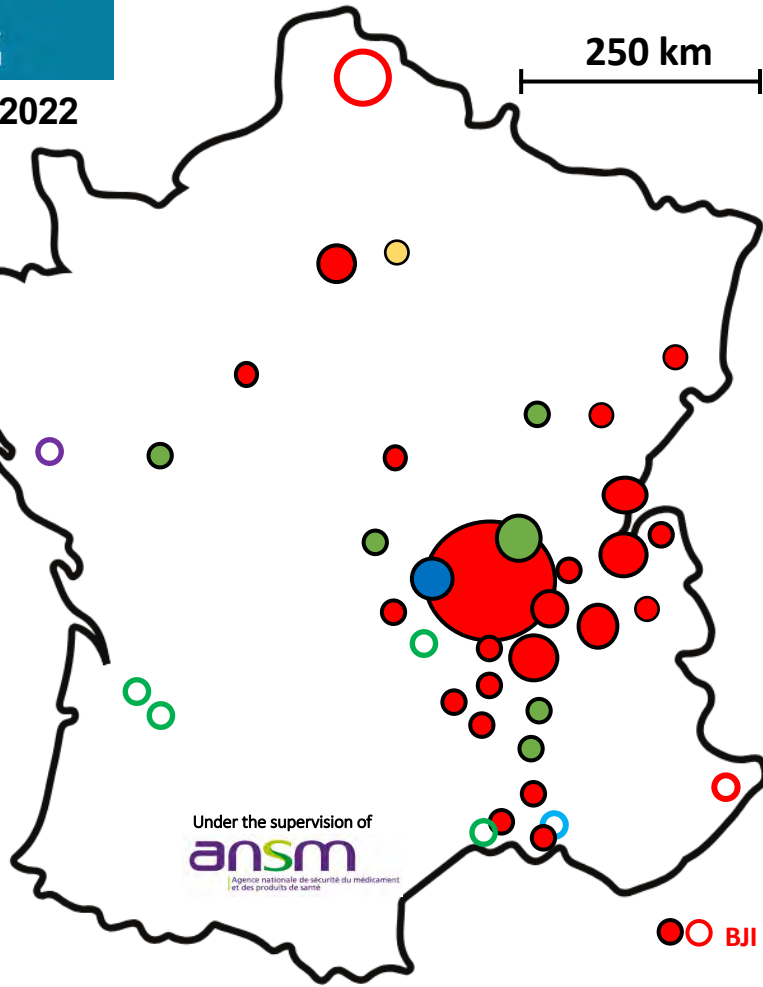


Implementation of a Phage Therapy Center in a CRIOAc

CMI CLINICAL MICROBIOLOGY AND INFECTION

FERRY T. *et al.* 2022

Updated



HCL HOPITAL CIVIL DE LYON

PHAGEin LYON

Lyon 1


Clinic ciri Centre International de Recherche en Infectiologie

RIOAc LYON


FOUNDATION HCL HOPITAL CIVIL DE LYON

59 patients in Lyon since 2017
~75% of the whole patients treated in France



- 55 with phages from **PHAXIAM** 
- 4 with phages from **HMRA** 



- 46 **BJI** (including 38 **PJI**)
- 10 **endocarditis/vascular graft** 
- 3 **lung infections** (VAP + bacteremia, pneumonia in lung graft bronchiectasia, cystic fibrosis exacerbation)

+ 14 patients managed outside Lyon ○
including 1 in  and 1 in 

●○ BJI ●○ Endocarditis ●○ Pneumonia ●○ Burn ●○ Abscess



demande phagothérapie hcl



Images

Videos

News

Books

Maps

Flights

Finance

About 1,570 results (0.40 seconds)



Hospices Civils de Lyon

<https://www.chu-lyon.fr> › phagothe... · [Translate this page](#) ⋮

Phagothérapie (Bactériophage) | Fiche santé HCL

Jun 27, 2023 — Vous souhaitez **demander** un avis pour un éventuel traitement par bactériophages. Ce traitement exceptionnel est exclusivement envisageable dans ...



GCS Sara

<https://myhcl.sante-ra.fr> › Default · [Translate this page](#) ⋮

Demande de traitement par bactériophages / phagothérapie

Demande de traitement par bactériophages / **phagothérapie** - Hôpital de la Croix Rousse ...

Copyright ©HCL 2023 - Tous droits réservés | 5.9.0.1. {1}. ##LOC[OK]##.

Demande de traitement par bactériophages / phagothérapie - Hôpital de la Croix Rousse

Vous souhaitez demander un avis pour un éventuel traitement par bactériophages.

Ce traitement exceptionnel est exclusivement envisageable dans certaines situations précises où le pronostic fonctionnel ou vital est engagé.

Certains phages peuvent être à disposition, mais ils restent rares et ils ne couvrent malheureusement pas toutes les situations cliniques.

Merci de répondre de façon la plus précise possible aux questions posées dans les pages suivantes et de joindre les documents demandés.

Conclusion

- Les infections à staphylocoques sont **hétérogènes**
- Facteurs de **virulence/persistance/résistance**
- Manque de preuve sur la stratégie d'utilisation des « nouveaux antistaphylococciques », sur les associations d'antistaphylococciques, sur les durées optimales de traitement
- **Eviter les attitudes « qui pénalisent » le patient**
- Nécessité absolue d'alternatives et de traitement additionnel aux antibiotiques

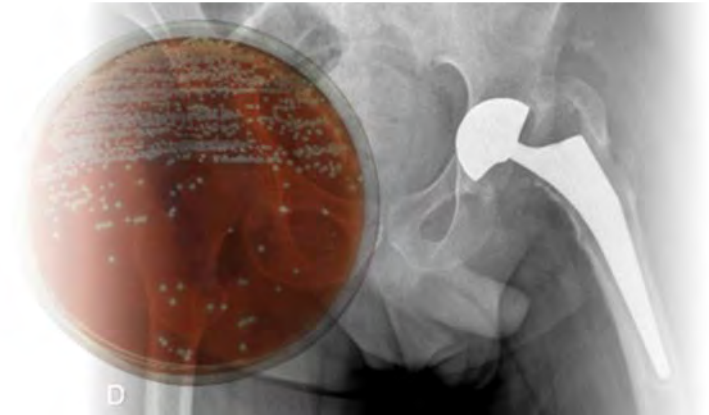
SMIT HCL Croix Rousse



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



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



@ Tristan Ferry
@ FerryLyon
@ CRIOAcLyon

Channel
 YouTube
CRIOAcLyon

SAVE THE DATE



Prochaine Journée CRIOAc Lyon
Hybride (présentiel + distanciel)

Mardi 25 Juin 2024

Hôpital de la Croix Rousse

