

Innovations et prise en charge des infections ostéoarticulaires : Des thérapies anti-infectieuses pour maintenir la fonction !

Innovations and Management of Patients with Bone and Joint Infections: Anti-Infectious Therapies to Keep the Function!

Tristan Ferry

1- Service des maladies infectieuses et tropicales - Hospices Civils de Lyon - Hôpital de la Croix-Rousse - 93, Grande rue de la Croix-Rousse 69004 Lyon, France.

2- Université Claude Bernard Lyon 1 - 69100 Villeurbanne, France.

3- Centre inter-régional de référence pour la prise en charge des infections ostéoarticulaires complexes (CRIOAc Lyon) - Hôpital de la Croix-Rousse - 93, Grande rue de la Croix-Rousse 69004 Lyon, France.

4- CIRI - Centre International de Recherche en Infectiologie - Inserm U1111 - Université Claude Bernard Lyon 1 - CNRS - UMR 5308 - École Normale Supérieure de Lyon - Univ Lyon - 69007 Lyon, France.

Résumé

Objectif : décrire les approches innovantes qui peuvent contribuer à améliorer le pronostic des infections ostéoarticulaires (IOA). En effet, le l'impact individuel et sociétal des IOA est considérable et largement sous-estimé, en particulier chez les patients souffrant d'une IOA chronique.

Méthodes : sur la base des dix ans d'expérience de notre centre régional de référence dédié à la prise en charge des IOA et sur la base de données physiopathologiques, nous rappelons dans ce mémoire les points cruciaux qui ont été mis en place jusqu'en 2020, et ceux qui doivent être développés.

Résultats : en France, un réseau national appelé CRIOAc a été créé et financé par le ministère français de la santé pour gérer les IOA complexes. Il nous a permis d'identifier l'intérêt potentiel : (i) de substituts osseux chargés en antibiotiques chez les patients atteints d'ostéomyélite chronique ou de pseudarthrose septique ; (ii) de l'antibiothérapie suppressive par voie orale ou sous-cutanée chez les patients atteints d'infection chronique des prothèses articulaires ; (iii) de l'utilisation d'agents particuliers qui ont la capacité de cibler les bactéries intégrées dans le biofilm comme les bactériophages et les lysines de phage.

Conclusion : cette approche en plusieurs étapes est probablement un facteur déterminant pour proposer une prise en charge innovante chez les patients atteints d'une IOA complexe, afin d'améliorer leur pronostic ainsi que la fonction. La prochaine étape consistera à évaluer ces différentes pratiques dans le cadre d'essais cliniques à l'échelle nationale.

Mots clés

- ◆ CRIOAc
- ◆ Ostéomyélite
- ◆ Pseudarthrose septique
- ◆ Infection de prothèse
- ◆ Substitut osseux
- ◆ Ciment aux antibiotiques
- ◆ Antibiothérapie suppressive
- ◆ Antibiothérapie sous-cutanée
- ◆ Thérapie phagique
- ◆ Bactériophages
- ◆ Lysines

Points essentiels

- L'impact individuel et sociétal des IOA chronique est considérable, et largement sous-estimé ;
- La réseau national Français appelé CRIOAc, créé et financé par le ministère de la santé, a permis de structurer la prise en charge multidisciplinaire des IOA complexes ;
- Les innovations potentielles sont nombreuses dans la prise en charge de l'ostéomyélite chronique, la pseudarthrose septique et des infections de prothèses ;
- L'expérience acquise en CRIOAc et la structuration du réseau va permettre la réalisation d'essais thérapeutiques pour évaluer ces innovations à l'échelle nationale.

Abstract

Objective: To describe innovative approaches that may help to improve the prognosis of bone and joint infection (BJI). Indeed, the burden of BJI is considerable, and largely underestimated, especially in patients with chronic infection.

Methods: Based on the 10-year experience of our dedicated reference regional center and based on physiopathological data, we point out in these memories the crucial points that have been set up to 2020, and these that have to be developed.

Results: In France, a nation-wide network called CRIOAc has been created and funded by the French Health ministry to manage complex BJI. It allows to identify the potential interest of: (i) antibiotic loaded bone substitutes in patients with chronic osteomyelitis or septic non-union; (ii) suppressive oral or subcutaneous antimicrobial therapy that could be used in patients with chronic prosthetic-joint infection; (iii) the use of particular agents that have the ability to target the bacteria embedded in biofilm such as bacteriophages and phage lysins.

Conclusion: This multistep approach is probably a key determinant to propose innovative management in patients with complex BJI, to improve the outcome. The next step will be to evaluate such practices in nation-wide clinical trials.

Keywords

- ◆ CRIOAc
- ◆ Osteomyelitis
- ◆ Septic non-union
- ◆ Prosthetic-joint infection
- ◆ Bone substitute
- ◆ Antibiotic cement
- ◆ Suppressive antimicrobial therapy
- ◆ Subcutaneous antimicrobial therapy
- ◆ Phage therapy
- ◆ Bacteriophages
- ◆ Lysins

Main points

- The individual and societal impact of chronic BJI is considerable, and largely underestimated;
- The French national network called CRIOAc, created and funded by the Ministry of Health, has made it possible to structure the multidisciplinary management of complex BJIs;
- There are many potential innovations in the management of chronic osteomyelitis, septic non-union and prosthetic joint infection;
- The experience acquired in CRIOAc and the structuring of the network will allow the realization of therapeutic trials to evaluate these innovations on a national scale.

Correspondance

Pr. Tristan Ferry, MD, PhD

Service des maladies infectieuses et tropicales - Hôpital de la Croix-Rousse - Hospices Civils de Lyon - 103, Grand-Rue de la Croix-Rousse 69004 Lyon.

Tel: 00.33.4.72.07.11.07 - E-mail : tristan.ferry@univ-lyon1.fr

Introduction

Différents types d'infections ostéoarticulaires (IOA) ont été décrits, avec des stratégies thérapeutiques et des pronostics différents. Certaines d'entre elles, comme l'ostéomyélite aiguë non compliquée chez l'enfant, sont faciles à traiter et nécessitent simplement une antibiothérapie de courte durée, sans chirurgie (1). D'autres IOA, telles que les IOA associées aux implants, correspondent à un groupe très hétérogène d'IOA, qui sont plus complexes à traiter, car l'éradication de l'agent pathogène est plus difficile. Chez ces patients, il est largement reconnu dans la littérature qu'une approche multidisciplinaire est nécessaire pour personnaliser la prise en charge, en déterminant la stratégie médico-chirurgicale la plus optimale et limiter le risque d'échec, d'aggravation fonctionnelle et d'amputation.

Une étude nationale utilisant le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) a démontré que les IOA avaient un impact clinique et économique majeur en France. La prévalence globale était de 54 cas pour 100 000 habitants, ce qui se situe dans la fourchette des autres études réalisées en Europe et aux États-Unis (2). La prévalence des IOA est dépendant de l'âge et du sexe, et est multipliée par 6 si on compare la population <50 ans à la population >70 ans. La plupart des patients ayant une IOA souffrent de maladies sous-jacentes, en particulier de diabète, et de comorbidités connexes, notamment de troubles vasculaires. En 2008, le coût direct total des soins liés à l'IOA en France était de 259 millions d'euros (7 178 euros par séjour à l'hôpital) pour les hôpitaux. L'un des principaux facteurs contribuant à ce coût était le taux de réadmission à l'hôpital, de l'ordre de 19 %. Il est par ailleurs important de noter que ces chiffres ne tiennent pas compte du coût de la prise en charge en service des soins de suite, du coût de la prise en charge ambulatoire (souvent longue et complexe, notamment car une antibiothérapie est généralement poursuivie plusieurs mois), ni du vaste éventail de coûts indirects, comme les arrêts de travail prolongés, la perte de fonction, et le retentissement personnel et familial de ces infections. L'hétérogénéité des IOA, le manque de structuration en réseau et la nécessité d'interventions thérapeutiques combinées (chirurgicales et médicales) dont les modalités sont variables selon la présentation clinique, la localisation et le type d'IOA, compliquent la réalisation d'essai thérapeutique.

Nous rapportons dans ces mémoires notre vision sur les innovations acquises, mais aussi sur les innovations potentielles dont il faudra évaluer le potentiel bénéfique sur le pronostic ainsi que sur la fonction des patients présentant une IOA complexe, dans le cadre d'essais cliniques de grande envergure.

Un réseau national dédié à la gestion des IOA complexes

Certaines IOA, comme les ostéomyélites chroniques, les pseudarthroses septiques ou les infections de prothèses articulaires (IPA) sont parmi les maladies bactériennes les plus difficiles à traiter (1). De plus, ces patients sont confrontés à un défi fonctionnel considérable, car une chirurgie agressive, qui est parfois nécessaire pour traiter l'infection, peut considérablement altérer la fonction, surtout si la reconstruction nécessite de recourir à des implants peu utilisés et coûteux, avec une faible expérience concernant leur survie. Il est important de noter que ces IOA ont également un impact économique énorme pour l'hôpital et le système de soins de santé, en particulier en cas de réadmission à l'hôpital, qui est souvent liée à un échec, c'est-à-dire à la persistance de la bactérie initiale, à l'apparition d'une nouvelle infection, ou à l'apparition de complications mécaniques. La résistance aux antibiotiques, qui est un phénomène en constante progression à l'échelle planétaire, impacte aussi fortement le pronostic des IOA, avec recours à des antibiotiques coûteux souvent hors

autorisation de mise sur le marché (AMM), potentiellement associés à un moins bon pronostic, comparativement au traitement dit de référence (3,4). Face aux défis médicaux et au coût de ces infections, la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS) a décidé de créer et de financer en 2008 un réseau national de centres de référence pour la gestion des IOA complexes, appelé "Centre de Référence des Infections Ostéoarticulaires complexes" (CRIOAc) (Fig 1) (5). Ce réseau a été fondé en collaboration avec six sociétés savantes Françaises représentant des médecins, des scientifiques et d'autres professionnels de la santé impliqués dans la gestion des IOA. Il est financé avec un budget annuel de fonctionnement d'environ 100 000€ par CRIOAc, afin de faciliter la tenue de réunions de concertations multidisciplinaires (RCP), l'organisation d'événements, la diffusion de l'information médicale et grand publique, et la coordination interrégionale. Il existe également une valorisation de l'activité, sur la base de données "PMSI" (Programme de médicalisation des systèmes d'information) qui sert au financement des séjours hospitalier. Un code spécifique (Z76.800) a été créé. Grâce à ce code, pour les patients pour lesquels un cas d'IOA est validé comme complexe en RCP, l'hôpital reçoit un financement supplémentaire de 12 % pour le séjour hospitalier chirurgical de la part du système national d'assurance maladie. Les critères de complexité pour les IOA sont les suivants : (i) critères liés au patient : Patient présentant une comorbidité sévère limitant les options thérapeutiques, ou patient présentant une allergie sévère ; (ii) critères microbiologiques : micro-organisme(s) difficile(s) à traiter avec ou sans multirésistance aux antibiotiques ; (iii) critères chirurgicaux : IOA nécessitant une résection osseuse et une reconstruction des os et/ou des tissus mous ; (iv) rechute d'un épisode antérieur d'IOA. Pour aider à la réalisation des RCP, et à la validation des critères de complexités, un système national d'information en ligne sécurisé a été conçu pour collecter les données lors de réunions multidisciplinaires (antécédents médicaux, caractéristiques cliniques, type d'IOA, agent pathogène impliqué et enfin chirurgie et antibiotiques proposés).

Le système d'information en ligne a pour objectif final :

- de faciliter la prise de décision lors des RCP ;
- d'établir un résumé de l'histoire clinique du patient, du statut de complexité de l'IOA et des décisions prises ;
- de partager la synthèse médicale en format pdf au sein des structures agréées et avec les médecins concernés ;
- de faciliter le suivi des patients ;
- de produire des données d'activité pour l'évaluation des missions des centres ;
- d'entreprendre des recherches épidémiologiques.

Les RCP sont la pierre angulaire de la prise en charge des patients atteints d'IOA complexe dans les CRIOAc. Elles doivent inclure des chirurgiens orthopédistes et plasticiens, des infectiologues et des microbiologistes, pour discuter de chaque cas et proposer une gestion qui semble être la plus pertinente, en prenant en compte chaque aspect de la maladie. Ces discussions sont importantes car les situations cliniques au cours desquelles il existe souvent une opposition potentielle entre le point de vue de l'infectiologue (qui va chercher à éradiquer la bactérie), et le chirurgien (qui va penser à la fonction) sont nombreuses (Fig 2, panel A). Depuis la mise en place du système en ligne dédié en 2012, chaque année, environ 1 000 réunions de consultation multidisciplinaire sont organisées dans les structures appartenant au réseau, et environ 8 000 cas sont discutés. Environ 40 % sont des IPA, avec un taux de complexité proche de ~60 %. Comme cette structure en réseau facilite grandement la synergie entre les représentants de chaque discipline universitaire concernée, elle contribue en théorie à promouvoir la recherche clinique dans le domaine des IOA. Un comité scientifique national a été créé, en collaboration avec la DGOS. Les données épidémiologiques issues du système d'information permettent la réalisation d'études de faisabilité pour des études académiques ou industrielle, dans les domaines du diagnostic, des implants, des ciments osseux, des substituts osseux, des antibiotiques et de toutes les différentes alternatives thérapeutiques. Dans notre centre appelé CRIOAc Lyon, nous avons développé ces RCP au lit du malade, en hôpital de jour (Fig 2, panel B). Ce fonctionnement nous permet de voir les patients conjointement en préopératoire, mais aussi à des temps d'intérêt pour juger de l'évolution : à deux semaines, six semaines et 12 semaines de la chirurgie. Couplé aux RCP en visio-conférence qui permettent à nos collègues de la région de présenter des dossiers (Fig 2, C), cette organisation a permis de démultiplier le nombre de dossiers discutés, ainsi que le nombre de patients pris en charge dans notre structure (Fig 3). Cette forte interaction entre chirurgiens orthopédistes, infectiologues et microbiologistes lors de ces RCP constitue une base essentielle pour promouvoir les thérapies dites « innovantes » au cours des IOA (Fig 4), notamment celles qui permettent de conserver la fonction.

Nous nous proposons ici de présenter les différentes approches médicales qui peuvent contribuer à maintenir la fonction chez les patients atteints d'IOA chronique, en nous appuyant sur une approche fondée sur la physiopathologie, la multidisciplinarité et l'expérience.

La pathophysiologie de l'IOA chronique

Au cours des IOA, la principale voie d'inoculation de la prothèse par la bactérie se situe pendant la période périopératoire, et surtout pendant la période de chirurgie, malgré le fait que plusieurs mesures cumulatives soient constamment mises en œuvre pour prévenir et limiter ce risque. La pathogénèse de l'IOA implique des interactions entre la bactérie, le tissu osseux, l'implant s'il y en a un, et le système immunitaire de l'hôte (6). Dans l'articulation, la multiplication bactérienne est souvent intense, avec des bactéries sous forme « planctonique » (i.e. en suspension), avec recrutement des polynucléaires neutrophiles et formation de pus. À la surface d'un l'implant ou au sein de tissu osseux nécrotique, la plupart des bactéries ont la capacité de modifier leur phénotype, de ralentir leur croissance, et de développer un biofilm, après avoir adhéré à la surface. Le biofilm est défini comme une communauté bactérienne qui est métaboliquement hétérogène et intégrée dans une matrice extracellulaire autoproduite, une sorte de colle qui fixe définitivement la communauté bactérienne à la prothèse. Une fois que le biofilm est formé, il est inséparable de la surface de l'implant et tolère le système immunitaire. Il est en effet tout à fait impossible pour le système immunitaire d'éradiquer le biofilm, qui contient principalement des cellules bactériennes dormantes, avec un faible processus de réplication. Il existe différents types de biofilm, qui se forment à des vitesses différentes, selon l'agent pathogène impliqué dans l'IOA. Les bactéries peuvent persister pendant des décennies dans le biofilm. Un autre mécanisme de persistance est mis en œuvre par certaines bactéries, il s'agit de la persistance intracellulaire dans les ostéoblastes et/ou les ostéoclastes. Au cours des infections de prothèse, ces mécanismes

de persistance prédomines aux interfaces implant-os ou ciment-os, et aboutissent à une réaction inflammatoire locale, aboutissant au descellement septique (Fig 5).

Prise en charge de l'ostéomyélite chronique

L'ostéomyélite chronique peut compliquer une ostéomyélite aiguë mal traitée, ou peut apparaître après la consolidation d'une fracture souvent ouverte initialement. L'os est continu, et il existe souvent un abcès intramédullaire ou abcès de Brodie. Le traitement de référence consiste en une corticotomie, un curetage intramédullaire et une antibiothérapie systémique (7). Le pourcentage de succès est proche de 80 %, avec un risque non négligeable de persistance bactérienne, de surinfection de l'espace mort intramédullaire, ou de fracture. Des substituts osseux à base de sulfate de calcium et d'hydroxyapatite ont été développés, et certains d'entre eux ont été combinés avec des antibiotiques, comme par exemple la gentamicine. Ces substituts osseux ont le marquage CE, mais ne sont pas remboursés. Ils sont potentiellement utiles dans l'ostéomyélite chronique car en comblant l'espace mort après réalisation de la corticotomie et du curetage, ils délivrent localement de très fortes concentrations d'antibiotiques pendant plus de trois semaines (Fig 6, panel A), ils éviteraient les surinfections, favoriseraient le remodelage osseux (8,9). Plusieurs séries sont disponibles dans la littérature, et un essai thérapeutique randomisé nommé CONVICTION va débiter en 2021 en France dans le réseau CRIOAc.

Prise en charge de la pseudarthrose septique

La prise en charge de la pseudarthrose septique est complexe, car l'os n'est pas continu, ce qui impose une reconstruction, et nécessite une consolidation. La technique de membrane induite selon Masquelet est souvent proposée (10). Toutefois lorsque la résection osseuse est trop importante, les modalités de reconstruction sont limitées, peu évaluées, et liées à un taux d'échec important, comprenant la surinfection et l'absence de consolidation (11). Nous avons eu recours, en guise de traitement de sauvetage chez ce type de patients, à la combinaison du substitut osseux Cerament G® (qui délivre localement de la gentamicine), au substitut osseux Cerament V® (qui délivre localement de la vancomycine), à de l'autogreffe et de l'allogreffe avec des résultats prometteurs dans une série de six patients (Fig 7, panel B-F) (données encore non publiées).

Prise en charge conservatrice des infections de prothèses articulaires

Les infections de prothèse articulaire (IPA) correspondent à un tiers de l'ensemble des IOA en France (5). Elles sont souvent post-opératoires et plus coûteuses que les IOA natives : au moins une intervention chirurgicale est toujours nécessaire, la prévalence de la résistance bactérienne est plus élevée, l'utilisation d'antibiotiques coûteux plus importante, la durée totale du séjour plus longue et le taux de rechute plus élevé (2). Par exemple, aux États-Unis en 2009, le coût moyen estimé associé à une IPA à *S. aureus* sensible à la méticilline était de 68 053 dollars, alors que les coûts en cas de résistance à la méticilline étaient nettement plus élevés, avec une moyenne de 107 264 dollars par patient (12). En Australie, le coût médian du traitement d'une IPA par patient était de 34 800 dollars australiens (23 000 euros), avec une augmentation de 156 % en cas d'échec du traitement (13). Enfin, le coût global des IPA va augmenter dans les décennies à venir, notamment en raison de l'augmentation du nombre absolu de cas, car le besoin d'arthroplastie articulaire devrait s'accroître considérablement avec le vieillissement de la population. Aux États-Unis, le coût annuel pour les hôpitaux de la chirurgie de révision pour infection est passé de 320 millions de dollars en 2001 à 566 millions de dollars en 2009, et devrait dépasser 1,62 milliard de dollars d'ici 2020 (14).

Arthrotomie-lavage (Debridement Antibiotics and Implant Retention [DAIR])

Chez les patients atteints d'IPA chronique (évolution clinique depuis plusieurs semaines, présence de fistule), la seule façon d'éliminer le biofilm est de proposer une explantation de prothèse, avec changement en un temps, ou en deux temps (15-17). L'explantation est toutefois parfois difficile si la prothèse n'est pas descellée, avec un risque d'aggravation fonctionnelle et d'altération du stock osseux. La chirurgie la moins invasive chez les patients atteints d'IPA et l'approche chirurgicale dite "conservatrice" qui consiste à réaliser une simple procédure d'arthrotomie-lavage ou DAIR pour « Debridement Antibiotics and Implant Retention » (DAIR), mais qui ne permet pas l'éradication du biofilm. Le DAIR, décrite dans de nombreux articles tels que celui manuscrit de Byren et al., comprend tout d'abord l'excision de la fistule s'il y a une fistule, suivie de l'exérèse des tissus mous nécrotiques, du drainage des hématomes ou des collections purulentes (qui contiennent des bactéries planctoniques) autour de la prothèse (Fig 5) (18). Ce débridement permet de réduire la quantité de bactéries planctoniques, de réduire l'inoculum bactérien. De multiples prélèvements per-opératoires sont réalisés, dont le liquide synovial, le tissu synovial, ainsi que tout liquide suspect ou purulent en contact avec l'implant. Le liquide synovial peut également être inoculé dans des flacons d'hémoculture, pour faciliter la culture bactérienne. Une synovectomie et des prélèvements osseux sont généralement également effectués. Chaque prélèvement est obtenu avec des instruments séparés et placé dans des récipients distincts. La fixation de la prothèse est ensuite évaluée ainsi que ses performances mécaniques. Tous les composants modulaires de la prothèse doivent être remplacés au cours du DAIR, si possible, en particulier les éléments mobiles en polyéthylène, si ces derniers sont extirpables. Les bactéries ont en effet une plus grande capacité à produire du biofilm et à persister sur ce type de matériau, et l'ablation des éléments mobiles facilite l'accès au compartiment postérieur, qui doit être également exploré. Un lavage pulsé avec des litres de solution saline est ensuite réalisé sur les parties visibles des implants, pour éliminer les bactéries planctoniques adhérentes, et les bactéries en phase précoce de formation de biofilm, sans pouvoir éradiquer de dernier lorsqu'il est constitué.

DAIR et risque de nécrose cutanée

Lors de la réalisation du DAIR, l'abord chirurgical doit à tout prix utiliser l'incision précédente. La multiplication des cicatrices interrompant le réseau vasculaire peut provoquer une nécrose cutanée secondaire, même chez un sujet jeune. Ce risque augmente lorsque les cicatrices sont récentes et proches les unes des autres. Une suture sans tension doit être

réalisée. En cas d'infection sur prothèse de genou, un geste de couverture par un lambeau musculaire, de type gastrocnémien, fascio-cutané ou libre peut être nécessaire dans le même temps, et doit être anticipé (19).

Lavage arthroscopique

Le lavage arthroscopique est également techniquement possible au cours des IPA. Toutefois, il n'est pas recommandé car le débridement et le lavage sont incomplets et limités sous arthroscopie, la luxation des implants n'est pas possible, ni le changement des pièces mobiles (15-17).

Antibiothérapie suppressive

Antibiothérapie suppressive par voie orale

Les patients atteints d'IPA chronique pour lesquels une approche conservatrice est proposée, ne peuvent, en théorie, guérir, en raison de la persistance des bactéries incorporées dans le biofilm, à la surface de la prothèse. Comme ces patients présentent un risque élevé de rechute, ils sont candidats à une antibiothérapie dite suppressive, c'est-à-dire sans limite de durée (15-17). L'antibiothérapie suppressive suit généralement une « antibiothérapie d'attaque » avec des doses conventionnelles d'antibiotiques souvent en combinaison pendant six à 12 semaines. L'antibiothérapie suppressive consiste en une prise orale quotidienne d'un antibiotique actif sur la bactérie retrouvée, généralement à posologie réduite, pour contrôler le processus infectieux et bloquer la multiplication bactérienne, sans espoir d'éradication de l'infection. Les recommandations Américaines pour la prise en charge des IPA proposent une liste d'antibiotiques utilisables pour le traitement suppressif en fonction du pathogène en cause, et précise les posologies. L'amoxicilline, le cotrimoxazole, ou la doxycycline sont souvent utilisés (16). De nouveaux antibiotiques pourrait être pertinent dans cette indication, comme le tédizolide, qui est actif sur les staphylocoques multirésistant et qui semble avoir un bon profil de tolérance à long terme (20). Cet antibiotique est toutefois très coûteux, et n'a pas l'AMM dans les infections ostéoarticulaires. Chez les patients sans possibilité d'antibiothérapie suppressive par voie orale, nous avons développé le concept d'antibiothérapie sous-cutanée suppressive (21).

Antibiothérapie suppressive avec des antibiotiques de longue durée d'action

D'autres types d'antibiotiques actifs sur les bactéries à Gram positif, et qui pourraient être pertinents en guise d'antibiothérapie suppressive, sont ou vont être disponibles. Il s'agit d'antibiotiques de longue durée d'action, comme la dalbavancine ou l'oritavancine. Ces antibiotiques n'ont pas l'AMM dans les infections ostéoarticulaires, mais leur profil pharmacocinétique pourrait permettre leur utilisation sous la forme d'une seule injection intraveineuse mensuelle, en guise d'antibiothérapie suppressive (22).

Antibiothérapie suppressive par voie sous-cutanée

En cas d'infection causée par des bactéries à Gram négatif, peu d'options orales sont disponibles, surtout si l'agent pathogène est résistant aux fluoroquinolones et au cotrimoxazole. Chez ces patients, il n'est pas possible d'imaginer une antibiothérapie suppressive par voie intraveineuse, en raison du risque élevé de complications liées au cathéter. Nous avons développé depuis de nombreuses années le recours (hors AMM) à la ceftriaxone, à la ceftazidime et à l'ertapénem par voie sous-cutanée, dans un concept appelé « OSCAT » pour « Outpatient SubCutaneous Antimicrobial Therapy ». Cette stratégie a été proposée à certains patients en impasse thérapeutique, pour qui l'explantation de prothèse était jugé trop à risque tant d'un point de vue vital que fonctionnel. Pour cela, nous avons développé une approche pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD) pour personnaliser la posologie nécessaire au contrôle de l'infection. Le dosage conventionnel des bêta-lactames est basé sur des administrations intraveineuses quotidiennes (ceftriaxone ou ertapénem) ou multiples (ceftazidime), en fonction de la demi-vie des molécules utilisées. Nous proposons de recourir à ces molécules en modélisant les résultats des dosages obtenus avec une posologie usuelle, puis espaçant les administrations si cela respecte les cibles pharmacocinétiques et pharmacodynamiques pour garantir l'efficacité du traitement. L'administration sous-cutanée se déroule sur 30 à 45 minutes, par perfusion de l'antibiotique dilué dans 50 cc de sérum physiologique, par gravité (fig 7). Pour la plupart des patients, une administration trois fois par semaine est possible, avec généralement une injection les lundi matin, les mercredi matin, et les vendredi soir (21). Comme le risque de rechute reste possible dans le cadre de l'antibiothérapie suppressive, nous avons proposé à des patients en échec une arthrotomie-lavage itérative avec administrations locales de bactériophages ou de lysines de bactériophages, pour espérer avoir une activité anti-biofilm, et faciliter le contrôle de l'infection.

Phagothérapie

Les bactériophages sont des virus naturels qui ciblent les bactéries. Ils sont très répandus dans l'environnement, en particulier dans les milieux aqueux comme l'eau salée ou douce, les égouts, le sol ou le tube digestif. Ils semblent jouer un rôle majeur dans l'écologie microbienne et l'équilibre des populations bactériennes dans l'environnement (23). Chaque bactériophage est spécifique d'une espèce bactérienne. Par exemple, un bactériophage qui cible *P. aeruginosa* n'aura la possibilité de cibler cet agent pathogène, et non un autre. Certains bactériophages ont un cycle lytique, conduisant à la destruction de la bactérie (fig 8). Ces bactériophages ont la capacité de détourner la machinerie bactérienne pour produire de nouveaux virions, avec lyse de la bactérie hôte par la production d'une lysine (également appelée endolysine), qui détruit la paroi cellulaire bactérienne. Cela donne lieu à un phénomène exponentiel auto-entretenu original, bien différent de l'action des antibiotiques, les bactériophages se répliquant jusqu'à ce qu'il ne reste plus de bactérie hôte (fig 8). Les bactériophages ont également une activité destructurante du biofilm, ce qui rend théoriquement leur utilisation pertinente dans les IPA (24). La phagothérapie consiste à utiliser des phages lytiques pour traiter une infection bactérienne. Le concept a été décrit pour la première fois par le microbiologiste français Félix d'Hérelle (1873-1949). Travaillant à l'Institut Pasteur de Paris, il a montré en 1917 que les patients qui se guérissaient de dysenterie impliquant *Shigella*, avaient dans leurs selles des phages ayant une activité spécifique contre *Shigella*. Il conclut que ce bactériophage spécifique avait un rôle guérisseur. La thérapie phagique a ensuite été développée contre les agents pathogènes responsables d'infections digestives et d'infections cutanées, comme les streptocoques et les staphylocoques. Les phages ont été produits dans le laboratoire privé du Bactériophage, fondé par d'Hérelle en France, et à Tbilissi (Géorgie), où il a fondé l'Institut Eliava avec son élève Georges

Eliava. Ce dernier centre existe toujours et des centaines de patients d'Europe occidentale s'y rendent pour recevoir des phages, principalement pour les indications suivantes : mucoviscidose, infection urinaire récurrente et ostéomyélite. Les phages ont également été produits et utilisés à Lyon dans les années 1960, avant d'être mis de côté suite au large développement de la production industrielle des antibiotiques disponibles par voie orale ou intraveineuse (23). Récemment, Patey et al. de l'hôpital de Villeneuve Saint Georges en France, ont fait part de leur expérience en terme de thérapie phagique en rapportant 15 patients français traités entre 2006 et 2018, en utilisant des phages produits en Russie ou à l'Institut Eliava, dont l'utilisation en France est théoriquement interdite (25). Neuf des patients présentaient une IOA en échec, y compris une ostéomyélite post-traumatique et une infection de prothèse. Les phages ont été administrés en per et post-opératoire sur l'os exposé, ou injectés dans les drains chirurgicaux. Les traitements médicaux et chirurgicaux associés étaient hétérogènes. Plus récemment, Tkhalishvili et al. ont rapporté un cas de récurrence chronique d'IPA à *P. aeruginosa* multirésistant. Ils ont procédé à une explantation de la prothèse, avec application locale de bactériophages anti-*P. aeruginosa* provenant de l'Institut Eliava en per-opératoire et toutes les huit heures pendant cinq jours, en utilisant des drains (26). En Belgique, l'hôpital militaire Reine Astrid de Bruxelles a développé une unité de production de bactériophage pour traiter des patients souffrant d'infections bactériennes complexes à titre de traitement compassionnel, mais il n'y a pas d'unité dédiée pour prendre en charge les patients dans cette institution (27). Quelques entreprises privées (Almata aux États-Unis, Pherecydes Pharma en France, Phagomed en Autriche) tentent de purifier des bactériophages pour effectuer des essais cliniques et pouvoir obtenir un jour l'autorisation des autorités sanitaires à un usage clinique. En effet, en France, il n'est pas permis d'importer et d'utiliser les phages géorgiens ou russes, car leur production ne répond pas aux critères de "bonnes pratiques de fabrication" (BPF) et ils peuvent contenir des substances pyogènes (endotoxines ou autres débris bactériens). La société française qui a le projet de développer des phages purifiés a réalisé un essai clinique en Europe appelé Phagoburn (28). Du fait de la disponibilité de ces phages dans le cadre de cet essai clinique, nous avons pu demander leur usage à titre compassionnel dans certaines IPA en échec, au cours desquelles l'explantation était considérée comme étant trop à risque pour le patient. Nous avons développé le concept de "PhagoDAIR", en réalisant une arthrotomie-lavage itérative en cas d'échec, avec injection d'un cocktail de bactériophages actifs sur la bactérie en cause, après discussions multidisciplinaires en CRIOAc, sous la supervision de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). L'utilisation de bactériophages chez les patients présentant une IPA récidivante sans descellement ni complication mécanique, nous paraît pertinente. Il existe en effet une possibilité de contenir le cocktail personnalisé de bactériophages sous forme liquide au sein de la cavité articulaire. Les phages sont préalablement sélectionnés sur la base des résultats d'un phagogramme, dont le but est d'évaluer leur activité sur la souche responsable de l'infection. Le cocktail final est ensuite préparé en extemporané par le pharmacien hospitalier, dans une salle dédiée à la reconstitution des préparations stériles. En trois ans, une dizaine de patients avec une IPA en échec itératif ont été traités par l'approche PhagoDAIR à Lyon, avec une bonne réponse clinique, notamment la disparition des signes cliniques d'infection sous antibiothérapie suppressive, avec une conservation de leur fonction (Fig 9) (29). Nous émettons l'hypothèse que les bactériophages ont la capacité d'augmenter la probabilité de succès de l'antibiothérapie suppressive, et pourrait également avoir la capacité d'augmenter la probabilité de succès du DAIR dans les IPA aiguës. Cette expérience acquise avec la thérapie phagique est unique, mais reste complexe à mettre en place. Elle nécessite une coopération volontaire et engagée de tous les acteurs, infectiologues, chirurgiens, microbiologistes, pharmacien, ainsi que la direction hospitalière. Le statut juridique des bactériophages est un enjeu majeur dans leur développement potentiel. Une production académique, complémentaire de l'offre proposée par les industriels, paraît essentiel pour développer cette thérapie personnalisée, et pour réaliser des essais cliniques dans le réseau CRIOAc.

Lysines de phage

Les lysines de phage sont des enzymes hydrolytiques produites au cours de la dernière étape du cycle lytique par les bactériophages, afin de cliver la paroi cellulaire bactérienne (fig 8). Ce sont des enzymes très évoluées, qui ciblent la paroi cellulaire des bactéries. Les lysines de phage sont généralement spécifiques à une espèce ou sous-espèce, avec un spectre d'action toutefois plus large par rapport aux bactériophages (30). Par exemple, les bactériophages qui ciblent *S. aureus* ne sont généralement pas actifs contre les staphylocoques à coagulase négative, alors que la lysine purifiée de ces bactériophages est active contre *S. aureus*, mais aussi contre les staphylocoques à coagulase négative. Certaines entreprises développent des lysines recombinantes et la CF-301 (Exebacase) est la lysine staphylococcique la plus avancée en développement. Les processus de production et de développement des lysines suivent les voies classiques d'évaluation des médicaments. Le CF-301 a une activité antimicrobienne qui s'est révélée très efficace pour éliminer les biofilms dans différents modèles *in vitro* et *in vivo*. Nous avons traité à titre compassionnel certains patients atteints d'IPA multirécidivante à *S. epidermidis* en échec d'antibiothérapie suppressive, pour lesquels aucun phage n'était disponible. Chez ces patients, un lavage arthroscopique avec administration locale de CF-301 a été réalisée, avec une bonne réponse clinique d'une nouvelle antibiothérapie suppressive par tedizolide (données non publiées).

Conclusion

Il est crucial de bien comprendre la physiopathologie des IOA, et organiser la prise en charge multidisciplinaire des patients en CRIOAc, pour imaginer des interventions anti-infectieuses ciblées pouvant permettre de faciliter le contrôle infectieux et la guérison, et pour ainsi conserver la fonction. En effet, chez les patients présentant une ostéomyélite chronique, une pseudarthrose septique ou IPA chronique récidivante, la fonction est potentiellement menacée par des chirurgies itératives agressives. Les innovations telles que les substituts osseux aux antibiotiques, l'antibiothérapie suppressive orale ou sous-cutanée, ainsi que les bactériophages ou les lysines de bactériophages sont porteurs d'espoir pour maintenir la fonction chez ces patients. La création d'un centre national académique dédiée à la phagothérapie est une étape sans doute déterminante au déploiement de la phagothérapie en France. L'implication des infectiologues dans cette démarche conservatrice, en lien avec les chirurgiens orthopédistes et plasticiens, et avec les microbiologistes, est essentielle pour pouvoir évaluer ces innovations dans des essais thérapeutiques, qui pourraient être réalisées dans le réseau CRIOAc.

Conflits d'intérêt potentiels

Investigateurs de projets de recherche HCL et EZUS Lyon UCBL1 financé par NOVOMEDICS et BONESUPPORT, Investigateur principal de l'essai thérapeutique CONVICTION (financement PHRC) évaluant le cerament G® dans l'ostéomyélite aiguë.

Références

1. Lew DP, Waldvogel FA. Osteomyelitis. *Lancet*. 2004;364 (9431):369-79.
2. Grammatico-Guillon L, Baron S, Gettner S, et al. Bone and joint infections in hospitalized patients in France, 2008: clinical and economic outcomes. *J Hosp Infect*. 2012;82:40-8.
3. Lora-Tamayo J, Murillo O, Iribarren JA, et al. A large multicenter study of methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* prosthetic joint infections managed with implant retention. *Clin Infect Dis*. 2013;56 (2):182-94.
4. Rodriguez-Pardo D, Pigrau C, Lora-Tamayo J, et al. Gram-negative prosthetic joint infection: outcome of a debridement, antibiotics and implant retention approach. A large multicentre study. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20:911-9.
5. Ferry T, Seng P, Mainard D, et al. The CRIOAc healthcare network in France: A nationwide Health Ministry program to improve the management of bone and joint infection. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2019;105:185-90.
6. Josse J, Valour F, Maali Y, et al. Interaction Between Staphylococcal Biofilm and Bone: How Does the Presence of Biofilm Promote Prosthesis Loosening? *Front Microbiol*. 2019;10:1602.
7. Parsons B, Strauss E. Surgical management of chronic osteomyelitis. *Am J Surg*. 2004;188(1A Suppl):57-66.
8. Stravinskias M, Horstmann P, Ferguson J, et al. Pharmacokinetics of gentamicin eluted from a regenerating bone graft substitute: In vitro and clinical release studies. *Bone Joint Res*. 2016;5:427-35.
9. Ferguson JY, Dudareva M, Riley ND, Stubbs D, Atkins BL, McNally MA. The use of a biodegradable antibiotic-loaded calcium sulphate carrier containing tobramycin for the treatment of chronic osteomyelitis: a series of 195 cases. *Bone Joint J*. 2014;96-B(6):829-36.
10. Raven TF, Moghaddam A, Ermisch C, et al. Use of Masquelet technique in treatment of septic and atrophic fracture nonunion. *Injury*. 2019;50 Suppl 3:40-54.
11. Hsu CA, Chen SH, Chan SY, Yu YH. The Induced Membrane Technique for the Management of Segmental Tibial Defect or Nonunion: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2020;2020:5893642. doi:10.1155/2020/5893642
12. Parvizi J, Pawasarat IM, Azzam KA, Joshi A, Hansen EN, Bozic KJ. Periprosthetic joint infection: the economic impact of methicillin-resistant infections. *J Arthroplasty*. 2010;25(6 Suppl):103-7.
13. Peel TN, Cheng AC, Lorenzo YP, Kong DCM, Buising KL, Choong PFM. Factors influencing the cost of prosthetic joint infection treatment. *J Hosp Infect*. 2013;85:213-9.
14. Kurtz SM, Lau E, Watson H, Schmier JK, Parvizi J. Economic burden of periprosthetic joint infection in the United States. *J Arthroplasty*. 2012;27(8 Suppl):61-5.e1.
15. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF), Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales (CMIT), Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique (GPIP), et al. Recommendations for bone and joint prosthetic device infections in clinical practice (prosthesis, implants, osteosynthesis). Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française. *Med Mal Infect*. 2010;40:185-211.
16. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, et al. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2013;56:e1-e25.
17. Ariza J, Cobo J, Baraia-Etxaburu J, et al. Executive summary of management of prosthetic joint infections. Clinical practice guidelines by the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC). *Enferm Infect Microbiol Clin*. 2017;35:189-95.
18. Byren I, Bejon P, Atkins BL, et al. One hundred and twelve infected arthroplasties treated with "DAIR" (debridement, antibiotics and implant retention): antibiotic duration and outcome. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2009;63:1264-71.
19. Simons MJ, Amin NH, Scuderi GR. Acute Wound Complications After Total Knee Arthroplasty: Prevention and Management. *J Am Acad Orthop Surg*. 2017;25:547-55.
20. Ferry T, Batailler C, Conrad A, et al. Correction of Linezolid-Induced Myelotoxicity After Switch to Tedizolid in a Patient Requiring Suppressive Antimicrobial Therapy for Multidrug-Resistant *Staphylococcus epidermidis* Prosthetic-Joint Infection. *Open Forum Infect Dis*. 2018;5(10):ofy246. doi:10.1093/ofid/ofy246
21. Poudroux C, Becker A, Goutelle S, et al. Subcutaneous suppressive antibiotic therapy for bone and joint infections: safety and outcome in a cohort of 10 patients. *J Antimicrob Chemother*. 2019;74:2060-4.
22. Krsak M, Morrisette T, Miller M, et al. Advantages of Outpatient Treatment with Long-Acting Lipoglycopeptides for Serious Gram-Positive Infections: A Review. *Pharmacotherapy*. 2020;40:469-78.
23. Ferry T, Kolenda C, Gustave C-A, et al. Phage therapy in bone and joint infection: history, scientific basis, feasibility and perspectives in France. *Virologie*. 2018;24:4-11.
24. Kolenda C, Josse J, Medina M, et al. Evaluation of the Activity of a Combination of Three Bacteriophages Alone or in Association with Antibiotics on *Staphylococcus aureus* Embedded in Biofilm or Internalized in Osteoblasts. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(3):e02231-19. doi:10.1128/AAC.02231-19
25. Patey O, McCallin S, Mazure H, Liddle M, Smithyman A, Dublanche A. Clinical Indications and Compassionate Use of Phage Therapy: Personal Experience and Literature Review with a Focus on Osteoarticular Infections. *Viruses*. 2019;11(1): 18.
26. Tkhilaishvili T, Winkler T, Müller M, Perka C, Trampuz A. Bacteriophages as Adjuvant to Antibiotics for the Treatment of Periprosthetic Joint Infection Caused by Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;64(1):e00924-19.
27. Djebara S, Maussen C, De Vos D, et al. Processing Phage Therapy Requests in a Brussels Military Hospital: Lessons Identified. *Viruses*. 2019;11(3): 265.
28. Jault P, Leclerc T, Jennes S, et al. Efficacy and tolerability of a cocktail of bacteriophages to treat burn wounds infected by *Pseudomonas aeruginosa* (PhagoBurn): a randomised, controlled, double-blind phase 1/2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2019;19:35-45.
29. Ferry T, Leboucher G, Fevre C, et al. Salvage Debridement, Antibiotics and Implant Retention ("DAIR") With Local Injection of a Selected Cocktail of Bacteriophages: Is It an Option for an Elderly Patient With Relapsing *Staphylococcus aureus* Prosthetic-Joint Infection? *Open Forum Infect Dis*. 2018;5(11):ofy269. doi:10.1093/ofid/ofy269
30. Fischetti VA. Development of Phage Lysins as Novel Therapeutics: A Historical Perspective. *Viruses*. 2018;10(6): 310.

Réseau des Centres de Référence des Infections Ostéo-Articulaires complexes

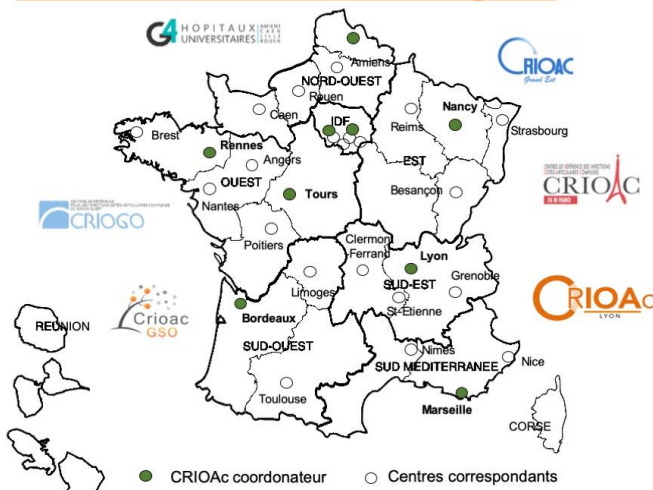


Figure 1. Réseau français des Centres de Référence des Infections Ostéo Articulaires complexes (CRIOAc) avec les neuf CRIOAc et leurs 21 centres associés, répartis sur le territoire.

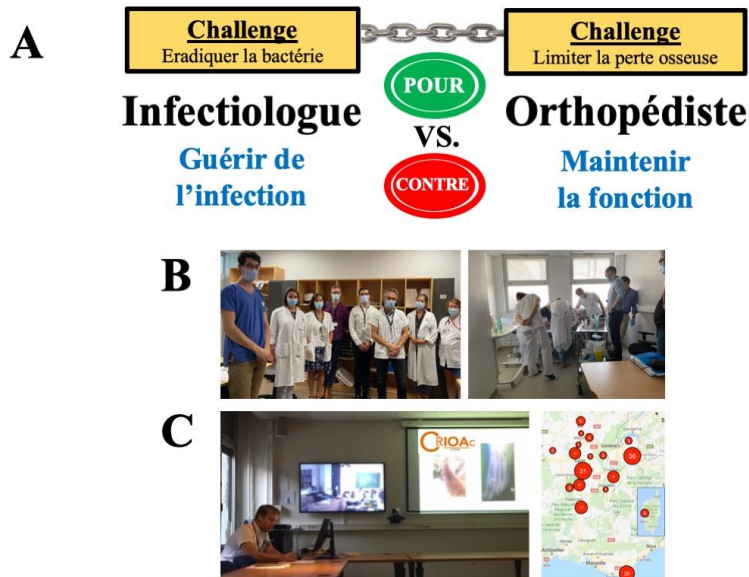


Figure 2. Prise en charge multidisciplinaire des IOA avec l'opposition potentielle du point de vue de l'infectiologue et du chirurgien orthopédiste (panel A), alors que leur prise en charge est liée, et doit être conjointe, avec une évaluation du patient en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) au lit du malade (ici en hôpital de jour au CRIOAc Lyon, panel B) ou en visio-conférence (ici au CRIOAc Lyon) à laquelle participe les centres hospitaliers de la région (panel C).

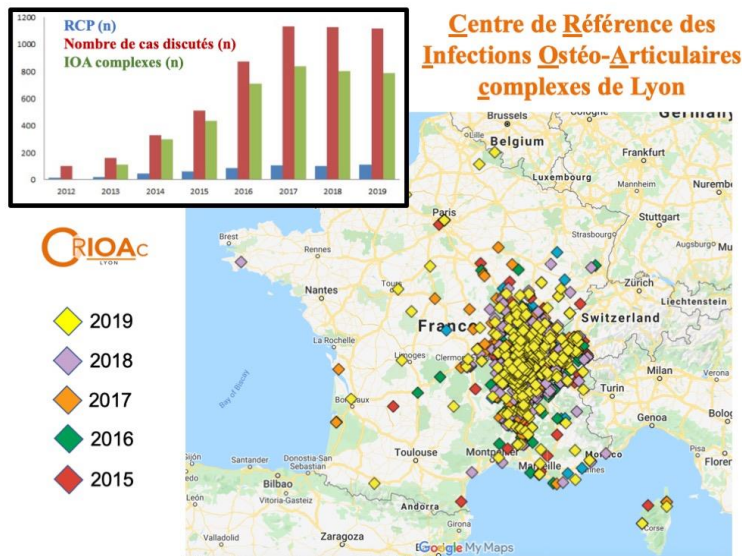


Figure 3. Lieu de résidence des patients pris en charge au CRIOAc Lyon en fonction des années, avec évolution du nombre de réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) réalisées et du nombre de patients complexes pris en charge, en fonction des années, depuis la mise en place des RCP en hôpital de jour et en visio-conférence.

Médecine personnalisée dans les infections ostéoarticulaires



Figure 4. Pyramide de la prise en charge et de l'innovation au cours des IOA : La base de la pyramide repose sur les décisions partagées, la prise en charge médicale et chirurgicale personnalisée décidée en RCP, et l'évaluation de thérapies anti-infectieuses adjuvantes pour espérer conserver la fonction, et maîtriser l'infection.

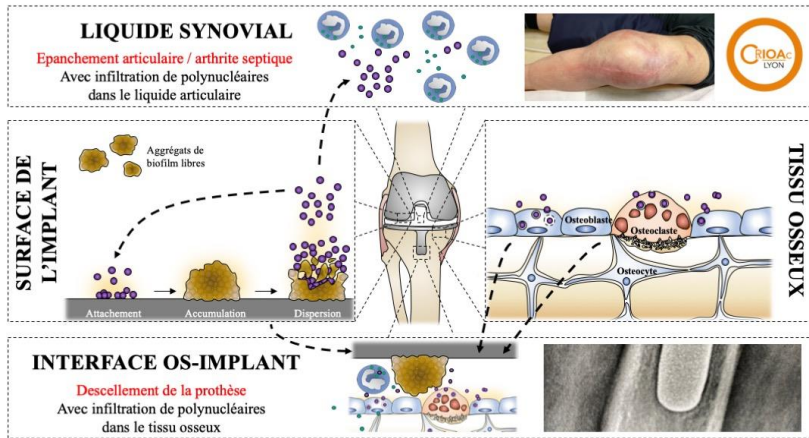


Figure 5. Physiopathologie de l'infection de prothèse avec présence de bactéries dites « planctoniques » dans le liquide synovial, avec recrutement de polynucléaires neutrophiles et symptômes d'arthrite, avec à la surface de l'implant la formation de biofilm, qui devient indissociable de la prothèse, et au niveau osseux, l'internalisation dans les ostéoblastes et les ostéoclastes de bactéries, aboutissant à l'interface os-implant à un processus inflammatoire qui favorise le descellement septique.

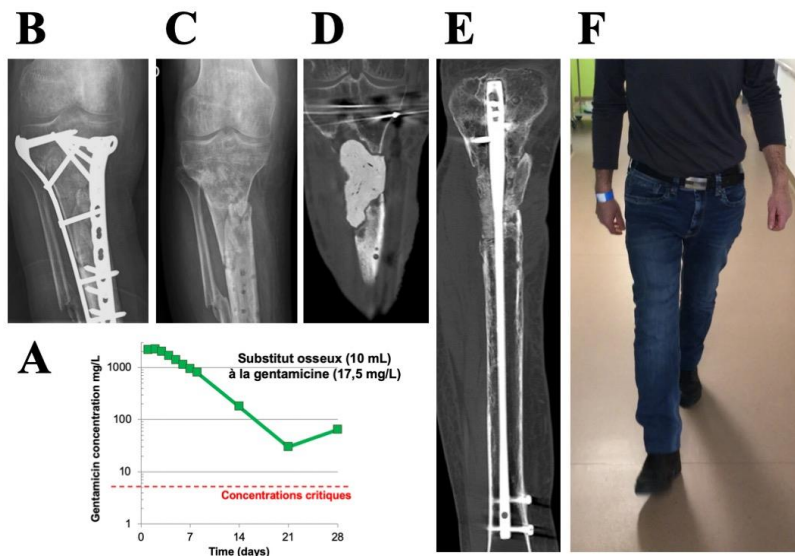


Figure 6. Pharmacocinétique de la gentamicine libérée in vitro par le substitut osseux Cerament G®, révélant des concentrations locales extrêmement importantes et au-dessus des concentrations critiques jusqu'à quatre semaines après sa reconstitution (panel A), adapté de Stravinskas et al (8). Patient de 32 ans présentant une infection post-traumatique récidivante sur ostéosynthèse à *P. aeruginosa* (panel B), pris en charge initialement par ablation du matériel (panel C), puis du fait de la persistance bactérienne et d'une situation d'échec avec écoulement purulent, résection osseuse avec mise en place d'un spacer (panel D), puis reconstruction avec un clou et autogreffe, allogreffe et utilisation du cerament G® et du cerament V® pour favoriser le traitement anti-infectieux local, prévenir les surinfections, et faciliter la consolidation obtenue à 18 mois (panel E), avec un patient marchant sans douleur à deux ans (panel F).



Figure 7. Patient de 82 ans présentant une infection persistante et récidivante sur PTH droite de reprise et ostéosynthèse fémorale droite à *E. coli* résistant aux antibiotiques disponibles par voie orale (panel A). Persistance du *E. coli* à la ponction d'une collection au niveau du fémur distal. Patient récusé chirurgicalement à un nouveau changement de matériel. Antibiothérapie exclusive par voie intraveineuse par ceftazidime 8g/j et tigécycline pendant trois mois, puis évolution clinique favorable à 18 mois avec disparition de la collection et marche sans douleur, suite à une antibiothérapie suppressive par voie sous-cutanée (hors AMM) par ceftazidime à la dose de 1g 1x/j, possible grâce aux prédictions réalisées par modélisation pharmacocinétique. L'administration se fait en 30-45 minutes par gravité (panel C), avec un antibiotique qui diffuse localement en sous-cutané (panel D), avant de diffuser en systémique puis au niveau osseux.

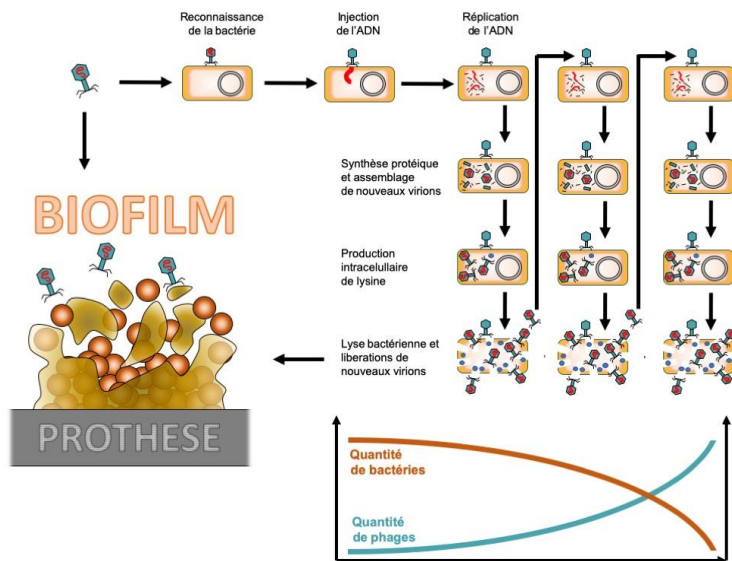


Figure 8. Mécanisme d'activité des bactériophages avec destrustration du biofilm et reconnaissance de la bactérie et processus d'amplification aboutissant à la disparition totale de la communauté bactérienne.



Figure 9. Patient de 82 ans présentant une infection récidivante avec fistule (panel A) sur prothèse totale de genou gauche de révision (panel B), en échec malgré la réalisation d'une arthrotomie-lavage et antibiothérapie suppressive par pristinamycine. Réalisation d'une nouvelle arthrotomie-lavage (panel C), avec injection en fin d'intervention d'un cocktail personnalisé de bactériophages actifs sur la souche responsable de l'infection (panel D) et évolution favorable avec absence de signe inflammatoire locaux à deux ans (panel E) et marche sans douleur (panel F).